



**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİMDALI**

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI ÇOCUKLARDA  
KARDİYOVASKÜLER KOMPLİKASYONLARIN DOKU  
DOPPLER EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Cansu DEMİREL**

**Antalya, 2019**



**T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİMDALI**

**SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI ÇOCUKLARDA  
KARDİYOVASKÜLER KOMPLİKASYONLARIN DOKU DOPPLER  
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Cansu DEMİREL**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fırat KARDELEN**

**“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”**

**Antalya, 2019**

## TEŐEKKÜR

Tüm çocuklarıma...

Aileme...

Dostlara...

Emeği geçen herkese...

TeŐekkürler...



# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
<b>Simgeler ve kısaltmalar dizini.....</b>	<b>vii</b>
<b>Şekiller dizini.....</b>	<b>ix</b>
<b>Tablolar dizini.....</b>	<b>x</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1. Sistemik Lupus Eritematozus.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1.1. Epidemiyoloji.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1.2. Etyopatogenez.....</b>	<b>3</b>
<b>2.1.3. Otoantikolar.....</b>	<b>4</b>
<b>2.1.4. SLE’de Organ Tutulumu.....</b>	<b>5</b>
<b>2.1.5. Klinik Bulgular.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1.6. SLE’de Tanı.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1.7. Tedavide kullanılan ilaçlar ve yan etki profili... </b>	<b>12</b>
<b>2.2. SLE’de Kardiyovasküler Komplikasyonlar.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2.1 Perikardit.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2.2. Miyokardit ve Kardiyomiyopati.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2.3. Koroner Arter Hastalığı.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2.4. Kapak Hastalığı.....</b>	<b>14</b>

2.2.5. Antifosfolipid Antikor Sendromu.....	16
2.3. Doku Doppler Ekokardiyografi.....	16
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>19</b>
3.1. İstatistik.....	20
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>21</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>34</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>39</b>
<b>7. ÖZET.....</b>	<b>41</b>
<b>8. ABSTRACT.....</b>	<b>42</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>43</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

SLE: Sistemik lupus eritematozus

HLA: Human lökosit antijeni

TLR: Toll-like reseptör

UV: Ultra viole

ANA: Anti Nükleer antikor

Anti-dsDNA: Anti-double stranded DNA

LN: Lupus nefriti

ISN: International Society of Nephrology

LE: Lupus eritematozus

GİS: Gastrointestinal sistem

Ab: Antikor

ACR: American College of Rheumatology

SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics

Ig: İmmünoglobulin

EKG: Elektrokardiyogram

MRG: Magnetik rezonans görüntüleme

HDL: High density lipoprotein

LDL: Low density lipoprotein

APS: Antifosfolipid antikor sendromu

IVCT: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı

CT: Kontraksiyon zamanı

S': Sistolik miyokardiyal hız

IVRT: İzovolumetrik gevşeme zamanı

RT: Gevşeme zamanı

E': Erken diastolik miyokardiyal hız

A': Geç diastolik miyokardiyal hız

SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

GFR: Glomerular filtration rate (glomerüler filtrasyon hızı)

CRP: C reaktif protein

Ort: Ortalama

SD: Standart sapma

BMI: Body mass index (vücut kitle indeksi)

LVED: Sol ventrikül diastol sonu çapı

LVES: Sol ventrikül sistol sonu çapı

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

FS: Fraksiyonel kısalma

SVDKİ: Sol ventrikül diastolik kitle indeksi

SVSKİ: Sol ventrikül sistolik kitle indeksi

IVS: İnterventriküler septum

SELENA: Safety of Estrogens in Lupus National Assessment

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
1. SLE patogeneğinde rol alan faktörler.....	3
2. Sağlıklı bireyde doku doppler ekokardiyografi.....	18
3. Hasta ve kontrol grubunda doku doppler ekokardiyografide sağ kalpte IVRT değerleri.....	24
4. Hasta ve kontrol grubunda doku doppler ekokardiyografide sağ kalpte IVCT değerleri.....	25
5. Hasta ve kontrol grubunda doku doppler ekokardiyografide sol kalpte IVCT değerleri.....	26
6. Hasta ve kontrol grubunda doku doppler ekokardiyografide sol kalpte IVRT değerleri.....	26
7. Hasta ve kontrol grubunda doku doppler ekokardiyografide Tei değerleri.....	27

## TABLULAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
1. SLE tanılı çocuklarda klinik tabloların tanıdan sonra ilk 1 yıl içerisinde ve herhangi bir zamanda görülme sıklığı.....	6
2. Lupusun spesifik deri lezyonları.....	7
3. Lupusun spesifik olmayan deri lezyonları.....	8
4. Pediatrik SLE de ateroskleroz risk faktörleri.....	15
5. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	22
6. Hastaların lipid profili.....	23
7. Hastalarda aterosklerozla ilişkili risk faktörleri.....	23
8. Grupların konvansiyonel ekokardiyografik özellikleri.....	24
9. Grupların doku doppler ekokardiyografi bulguları.....	25
10. Tanıda SLEDAI skoruna göre gruplanan hastaların doku doppler görüntüleme bulguları.....	28
11. Son kontrole ait SLEDAI skoruna göre gruplanan hastaların doku doppler görüntüleme bulguları.....	29
12. Böbrek biyopsisi sonuçları.....	29
13. Nöropsikiyatrik tutulum olan ve olmayan gruplar arasında doku doppler ölçümleri karşılaştırılması.....	31
14. ANA pozitif hastaların boyanma paternleri.....	32
15. Dilüsyonel çalışıldığında ANA pozitiflik titreleri.....	32
16. ANA ve alt grupları.....	33
17. Anti U1snRNP antikor ve nöropsikiyatrik tutulum.....	33
18. Antifosfolipid antikorlar.....	34

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Sistemik lupus eritematozus (SLE) sebebi bilinmeyen, alevlenme ve remisyonlarla seyreden, birçok organ ve sistemi tutan kronik inflamatuvar otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır (1). İmmün kompleks depolanması, inflamasyon ve damar tutulumu ile seyreder (2). Heterojen bir kliniğe sahip olan SLE’de organ tutulumları ve prognoz öngörülemez.

Çocuklarda SLE insidansı yılda 0.3-0.9/100 000, prevalansı 3.3-24 olup nadir bir hastalık değildir (3,4). Ortalama başlangıç yaşı 12 dir ve pediatrik grup tüm lupus tanılı hastaların yaklaşık %10-20 sini oluşturmaktadır (1).

Son 50 yılda SLE’de mortalite oldukça azalmış ise de halen normal popülasyona göre 2-5 kat fazladır (5,6). SLE, 5- 64 yaş kadınlarda en sık 20 ölüm nedeni arasında yer almaktadır (7). Bu açıdan değerlendirildiğinde bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilebilir.

SLE’de birçok doku etkilenebilir. Hastalığın erken döneminde böbrek tutulumu ve enfeksiyonlar başlıca ölüm nedenleri iken geç dönemde mortalite ve morbiditeyi en fazla etkileyen kardiyovasküler komplikasyonlardır.

Kardiyovasküler sistemde SLE ile ilişkili olarak en sık perikard tutulumu görülür. Kalbin tüm katları ve tüm vasküler sistem etkilenebilir. Küçük damar vaskülit, arter- arteriol- kapiller tutulumlar, fibrinoid nekroz, immün birikimler, kalp kapak lezyonları, aterosklerotik plaklar sürecin bileşenleri olabilir (8). Tüm bu patolojilerin klinik bulgular ortaya çıkmadan uzun zaman önce başladığı düşünülürse SLE tanılı hastaların henüz semptomatik olmadığı dönemde kardiyovasküler açıdan izlemi faydalı olabilir. Standart yöntemlere ek olarak sürecin başlangıç fazında dahi değişiklikleri gösterebilecek laboratuvar ve radyolojik testler, mortalite ve morbiditeyi azaltmaya yönelik önlemlerin alınmasına katkı sağlayabilir.

Önceki yıllarda kullanılan değerlendirme araçları genellikle kardiyak etkilenmenin ileri fazındaki sonuçları saptayabiliyordu. Günümüzde kullanılmaya başlayan çok sayıda yeni tetkik bize global fonksiyonel etkilenme olmadan önce bölgesel ventriküler fonksiyonun değerlendirilebilmesi imkanını sunmuştur. Bu

amaçla manyetik rezonans görüntüleme, M-Mod ekokardiyografi, 'cross-sectional' ekokardiyografi, ventrikülografi gibi tetkiklerin yanında doku doppler ekokardiyografi de alternatif olarak kullanılmaktadır. Kardiyak doku doppler ekokardiyografi bu anlamda segmental sistolik, diastolik fonksiyonların hem sol hem sağda değerlendirilebilmesine olanak vermesiyle önemli bir yere sahiptir (9). Doku doppler ekokardiyografi konvansiyonel ekokardiyografiden farklı olarak hem istirahatte hem de stres durumunda bölgesel miyokard fonksiyonunun değerlendirilmesine olanak sağlar.

Bu çalışmada SLE tanılı çocuklarda kardiyovasküler komplikasyonların doku doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi ve erken dönem tesbitinde doku doppler ekokardiyografinin konvansiyonel ekokardiyografiye üstünlüğü olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Sistemik Lupus Eritematozus**

SLE immün sistem bozukluğu ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Plazmada dolaşan çoklu otoantikörlerin varlığı ile hematopoetik sistem, cilt, eklem, böbrekler, kalp, sinir sistemi ve daha birçok farklı organ ve sistem etkilenmektedir. Başlangıcı, klinik seyri, alevlenme ve remisyon dönemleri her hastada farklıdır. Çocukluk çağında SLE, yetişkinlerle karşılaştırıldığında daha ağır seyretmektedir (10). Tedavi edilmezse 5 yıllık mortalitesi % 95 gibi yüksek orandadır (1). Bununla birlikte tedavide kullanılan ilaçlarla immün sistemin baskılanması enfeksiyon ve malign süreçlere neden olabilmektedir. Tedavi sürecinde otoimmün disfonksiyon ve organ hasarını engellemek için gereken immüsupresyon düzeyi ile tedavilere bağlı morbidite arasında dengeyi gözetmek gereklidir.

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

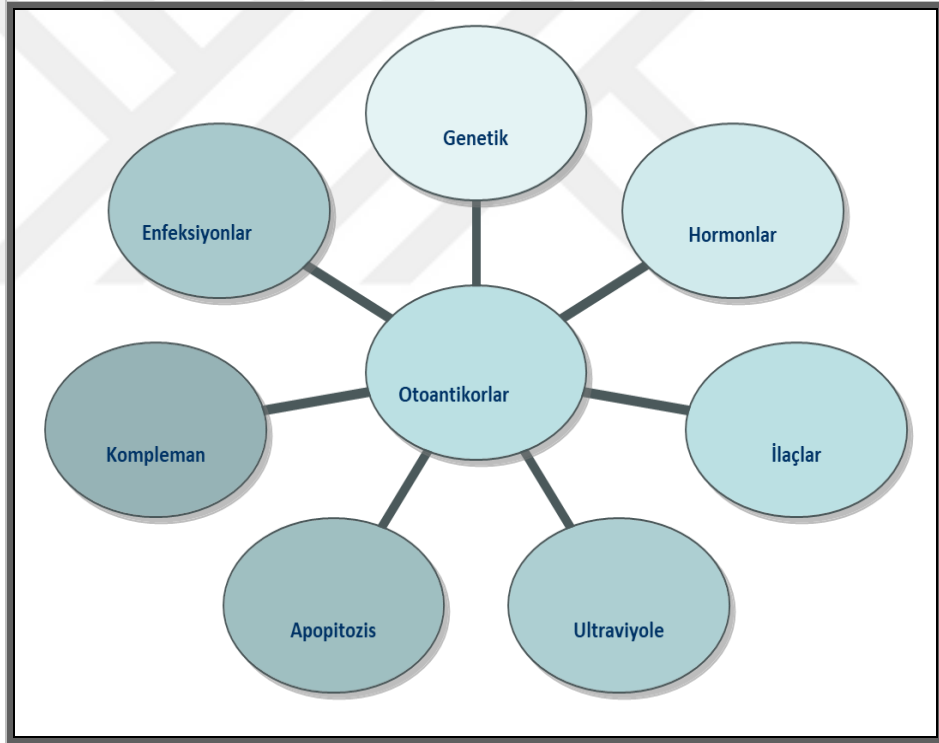
Çocuklarda SLE insidansı yılda 0.3-0.9/100 000, prevalansı 3.3-24'tür (3,4). Erken çocukluk döneminde kadın/erkek oranı 3:1 iken bu oran puberte sonrası 7:1 ile 15:1 e kadar artmaktadır. Postmenopozal dönemde yeniden 8:1 düzeyine indiği

bilinmektedir (11). Afrika kökenli Amerikalılarda, İspanyol asıllılarda, Güneydoğu ve Güney Asyalılarda, Kuzey Amerika yerlilerinde sıklığı artmıştır (3).

### 2.1.2. Etyopatogenez

Temel patoloji genetik olarak yatkın bireylerde çevresel uyanlarla anormal immün yanıtın ortaya çıkmasıdır. CD40L moleküllerinin yüzey ekspresyonunda artış sonucu T ve B lenfosit hipersensitivitesi ve hiperreaktivitesi gelişir. Ayrıca antijen düzenlenmesinde de yetersizlik vardır. Sonuçta devamlı üretilen patojenik otoantikorlar ve oluşan immün kompleksler hedef dokulara bağlanarak hasar oluşturur (1,12).

**Şekil 1: SLE patogenezinde rol alan faktörler\***



**\*14 ve 16 nolu kaynaklardan faydalanılarak hazırlanmıştır**

Monozigotik ikiz çalışmaları SLE'deki genetik predispozisyonu desteklemektedir. Aile öyküsü olanlar sağlıklı popülasyona göre hastalık için 29 kat daha fazla riske sahiptir (13). HLA gen polimorfizminin lupus patogenezinde önemli rolü olup HLA DR II ve HLA DR III doku gruplarının SLE ile ilişkili olduğu

bilinmektedir (14). İnterferon (INF) alfa sinyal yolağı, üretimi ile ilişkili genler SLE patogenezinde rol oynar. Viral etkenlere karşı savunmada görevli INF alfanın antijen sunan hücreleri aktive ederek self toleransı bozduğu ve SLE’de miktarının arttığı bilinmektedir (15).

Ultravirole radyasyon, enfeksiyonlar, diyet, ilaçlar, toksinler, kimyasallar, sigara ve diğer çevresel etkenler apoptozu tetikler. Artmış apoptoz artmış self antijenik uyarı nedenidir. Sağlıklı bireylerde kompleman sistemi ve TLR -7, TLR-9 gibi reseptörler antijenlerin ortadan kaldırılmasında rol alır. Kompleman sistemi ve TLR -7, TLR-9 reseptörleri ile ilgili bozukluklar olağandan fazla kendi hücrelerimize karşı antikor üretimi ile sonuçlanır. SLE patogenezinde rol alan faktörler **Şekil 1**’de özetlenmiştir (14,16).

SLE’de pubertede kadın/erkek oranının artması, postmenopozal azalması yanında bu dönemlerin hepsinde kadınlarda daha sık görülmesi patogeneizde östrojenin rolü olduğunu düşündürmektedir (17). Östrojen, çekirdekdeki reseptörüne bağlanarak gen transkripsiyonu ve ekspresyonunu etkiler. T helper 2 hücrelerini desteklerken T helper 1 hücrelerini baskılar (18). Ayrıca testosteron, progesteron, dihidroepiandrosteron, dihidroepiandrosteron sülfat ve prolaktinin bilinen immün düzenleyici etkileri seks hormonlarının SLE’nin görülme sıklığı ve ciddiyetini etkilediğini desteklemektedir (19).

### **2.1.3. Otoantikoklar**

Antinükleer antikoklar (ANA) hücre içi yapıları antijen olarak tanıyan otoantikoklardır. İlk kez gösterildikleri 20. yüzyılın ortalarından bu yana tanı ve izlemede yaygın olarak kullanılmaktadırlar (20).

ANA pozitifliği, SLE’de % 99 gibi çok yüksek oranlardadır ancak hem başka bazı hastalıklarda hem de sağlıklı bireylerde de görülebildiği unutulmamalıdır. Klinik olarak SLE düşünölen hastalarda faydalıdır fakat semptom ve bulgu yokluğunda tarama amaçlı kullanılmamalıdır (21). Ayrıca sadece ANA pozitifliği halinde ANA alt grupları istenmelidir. Otoantikokların hangi hücre sel yapıları karşı olduğunun bilinmesi hem tanı hem de olası organ tutulumlarının öngörölmesinde yardımcı olabilmektedir. Anti-DFS70 antikokları sıklıkla sağlıklı

popülasyondaki pozitiflikleri yansıtmakta olup klinik bulguların olmadığı ANA pozitif hastalarda gereksiz tetkik ve tedavileri önleyebilir (22). Anti dsDNA ve anti Sm antikorlar lupusa özgündür. Anti DNA antikorlar ile böbrek tutulumu, Anti Ribozomal P ile psikoz, Anti - Ro ile konjenital kalp blokları ve subakut kutanöz lupus ilişkisi bilinmektedir (23).

#### **2.1.4. SLE'de Organ Tutulumu**

Multisistemik bir hastalık olan SLE'de klinik bulgular heterojendir ve birçok organ ve sistem tutulabilir. **Tablo 1**'de SLE ile ilişkili klinik bulgular özetlenmiştir (1).

##### **Böbrek Tutulumu:**

SLE'de böbrek tutulumu %50- 75 oranında görülür. Bu proteinüri, hematüri, üriner kristaller, hipertansiyon, böbrek yetmezliği şeklinde olabilir (24). SLE tanısı ile takipteki bir hastada başka nedenle açıklanamayan serum kreatinin artışı, 24 saatlik idrarda 1g üzeri proteinüri varlığı durumlarından her biri tek başına renal biyopsi yapılmasını gerektirir. Ayrıca 24 saatlik idrarda 0.5 g üzerinde proteinüriye ek olarak hematüri ya da idrarda kristal varlığında da biyopsi yapılmalıdır (25).

Lupus nefritinin biyopsi bulguları mezengial hücre proliferasyonu, inflamasyon, bazal membran değişiklikleri, immünoglobulin ve kompleman içeren immün kompleks depolanmalarıdır (14). ISN tarafından önerilen Lupus Nefriti (LN) patolojik sınıflaması (25) :

- **Klas I:** Minimal mezengial LN
- **Klas II:** Mezengioproliferatif LN
- **Klas III:** Fokal LN
- **Klas IV:** Diffüz LN
- **Klas V:** Membranöz LN
- **Klas VI:** İleri skleroze LN (>%90 glomerülde skleroz)

**Tablo 1: SLE tanılı çocuklarda klinik tabloların tanıdan sonra ilk 1 yıl içerisinde ve herhangi bir zamanda görülme sıklığı\***

<b>KLİNİK</b>	<b>TANIDAN SONRAKİ 1 YIL BOYUNCA (%)</b>	<b>HERHANGİ BİR DÖNEMDE (%)</b>
<b>Yapısal ve genel semptomlar</b>		
Ateş	35-90	37-100
Lenfadenopati	11-45	13-45
Hepatosplenomegali	16-42	19-43
Tartı kaybı	20-30	21-32
<b>Organ tutulumu</b>		
Kas iskelet		
Artrit	60-88	60-90
Miyozit	<5	<5
Malar raş	22-68	30-80
Diskoid raş	<5	<5
Fotosensitivite	12-45	17-58
Mukozal ülser	25-32	30-40
Alopesi	10-30	15-35
Diğer döküntüler	40-52	42-55
Nefrit	20-80	48-100
Nöropsikiyatrik	5-30	15-95
Psikoz	5-12	8-18
Nöbet	5-15	5-47
Baş ağrısı	5-22	10-95
Bilişsel bozukluk	6-15	12-55
Akut konfüzyonel durum	5-15	8-35
Periferik sinir tutulumu	<5	<5
Kardiyovasküler hastalık	5-30	25-60
Perikardit	12-20	20-30
Miyokardit	<5	<5
Pulmoner hastalık	18-40	18-81
Plevrit	12-20	20-30
Pulmoner hemoraji	<5	<5
Pnömoni	<5	<5
Gastrointestinal hastalık	14-30	24-40
Peritonit (steril)	10-15	12-18
Anormal karaciğer fonksiyonları	20-40	25-45
Pankreatit	<5	<5

**\*1 nolu kaynaktan faydalanılarak hazırlanmıştır.**

Lupus nefriti olmaksızın da kardiyovasküler olayların sağlıklı popülasyona göre SLE’de artmış olduğu bilinmektedir. Ek olarak çalışmalar göstermektedir ki böbrek tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre kardiyovasküler hastalık riski daha fazladır (26).

### **Cilt Tutulumu:**

SLE’nin tarihçesine bakıldığında önce cilt bulgularının saptandığı sonrasında hastalığın sistemik özelliklerinin anlaşıldığı görülmektedir. Deri bulguları lupusun ilk bulgusu olabilir. SLE’nin eski ve yeni sınıflandırma kriterleri içerisinde de cilt tutulumu yer alır ve oldukça farklı lezyonları içerir. Lupusta görülen cilt lezyonları spesifik ve spesifik olmayan şekilde iki alt başlıkta değerlendirilmektedir (**Tablo 2 ve Tablo 3**).

**Tablo 2: Lupusun spesifik deri lezyonları \***

<b>Akut kutanöz lupus eritematozus</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Lokalize (malar raş, kelebek raş)</li><li>• Jeneralize</li></ul>
<b>Subakut kutanöz lupus eritematozus</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Anuler</li><li>• Papüloskuamöz</li></ul>
<b>Kronik kutanöz lupus eritematozus</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diskoid LE (lokalize, jeneralize, hipertrofik)</li><li>• Lupus eritematozus tumidus</li><li>• Lupus profundus (lupus panniküliti)</li><li>• ‘Chilblain’ (perniotik) LE</li><li>• Likenoid kutanöz LE</li></ul>

**\*27 nolu kaynaktan faydalanılarak hazırlanmıştır.**

Tipik lupus malar raş kelebek şeklinde eritemi ifade eder, nazolabial oluklar korunmuştur. Diskoid döküntü ise eritemli zeminde kepeklenmenin eşlik ettiği yama tarzında lezyonlardır. Sıklıkla saçlı deri, yüz ve kulaklar etkilenir ve folliküler tıkaçlar, atrofi, skar, telanjiektazi görülebilir. ‘Chilblain’ (perniotik) lupus el, ayak, burun, kulak gibi uç bölgelerde ısı ve perfüzyon değişiklikleri ile giden genellikle kaşıntılı, mor şişlikleri ifade eder, daha nadir olarak vezikül, bül, ülserasyon ve nekroz görülebilir. Güneş ışınlarına maruziyet sonrası olağandan farklı bir

reaksiyon olarak döküntü gelişimi ya da var olan lezyonların alevlenmesi durumunda fotosensitiviteden bahsedilir. Lupusa bağlı saç dökülmesinde skar oluşmaz. Oral veya nazofaringeal ülserler genellikle ağrısızdır (1,27,28)

**Tablo 3: Lupusun spesifik olmayan deri lezyonları \***

• Vaskülit	• Papülonodüler musinozis
• Vaskülopati	• Kutis laksa/Anetoderma
• Alopesi	• Akantozis nigrikans
• Sklerodaktili	• Bacak ülserleri
• Romatoid nodül	• Liken planus
• Kalsinozis kutis	• Eritema multiforme
• Ürtiker	• Raynaud fenomeni
• Livedo retikularis	

**\*27 nolu kaynaktan faydalanılarak hazırlanmıştır.**

Mukokutanöz değişikliklerle karşılaşıldığında bunun sistemik bir hastalığın manifestasyonu olabileceği hatırlanır ise ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile erken tanı ve tedavi olanağı ortaya çıkar.

### **Kas İskelet Sistemi Tutulumu**

Artrit SLE'de en sık görülen kas iskelet sistemi bulgusudur (%60-90). El ve diz eklemlerinde daha sıktır. Hassasiyet, şişlik, eklem aralığında sıvı artışı görülür, eklemden erozyon nadirdir. Sıklıkla simetrik poliartrit şeklindedir. Miyalji, miyopati, tendon rüptürü, avasküler nekroz diğer kas iskelet sistemi bulgularıdır (29,30).

### **Pulmoner Tutulum**

Plörit, plevral efüzyon, pulmoner hemoraji, pulmoner hipertansiyon, enfeksiyon şeklinde olabilir (31).

Pulmoner yakınma ve radyolojik bulgu olmaksızın solunum fonksiyon testlerinde bozulma da görülmektedir (32).

### **Hematolojik Bozukluk**

En sık ve önemli hematolojik problemler anemi, lökopeni, otoimmün hemoliz, lenfopeni, trombositopeni ve antifosfolipid antikor sendromudur.

Hematolojik tutulumun başlangıç bulgusu olabileceği hatırlanmalı, lupus açısından sorgulanmalı, tanı kriterlerini karşılamasa bile tablo zamanla oturabileceğinden izleme alınmalıdır (33,34).

### **Nöropsikiyatrik Bozukluk**

SLE’de nöropsikiyatrik tutulum sıklığı % 22 – 95 arasında bildirilmiştir. En sık görülen bulgular baş ağrısı, duygudurum bozuklukları, bilişsel kayıp, nöbet, konfüzyon, psikoz, inmedir. Kötü prognozludur (35,36).

### **Gastrointestinal Sistem**

SLE’de gastrointestinal ve hepatik tutulum çok sık olmamakla birlikte sekel bırakabilir ve mortal seyredebilmektedir (37). En sık görülen gastrointestinal sistem şikayetleri bulantı, kusma, karın ağrısıdır. Lupusun GİS tutulumu yapabileceği akla gelmezse bu hastaların tanısında gecikme kaçınılmazdır.

Oral aft, mezenterik vaskülit, intestinal psödoobstrüksiyon, protein kaybettiren enteropati, pankreatit, hepatobilier hastalık, abdominal serozit (peritonit) durumlarının SLE’ye ikincil olabileceği unutulmamalıdır. Tipik lupus oral lezyonu ağrısız vasıftadır ve sert damak yerleşimlidir.

Hipoalbuminemi varlığında proteinüri yok ise GİS tutulumuna bağlı enterik kayıp ya da hepatik hastalığa ikincil üretimde yetersizlik olabilir.

### **2.1.5. Klinik Bulgular:**

Yorgunluk, tartı kaybı, ateş lupusta en sık başlangıç yakınmalarıdır. Artrit, malar raş ve renal hastalık en sık fizik muayene bulgularıdır. Kardiyovasküler sistem etkilenmesi çoğu zaman mukokutanöz, renal, hematolojik, nörojenik,

pulmoner bulguların gölgesinde kalsa da ateroskleroz, pıhtılaşmaya eğilim, mikrotrombüsler hemodinamide bozulmaya doğru giden sinsi süreci çoktan başlatmıştır.

Böbrek tutulumu, hemolitik anemi varlığı, hipertansiyon, erkek cinsiyet, genç yaş, geç başlangıç, düşük sosyoekonomik durum, siyah ırk, antifosfolipid ab varlığı, antifosfolipid ab sendromu, yüksek hastalık aktivitesi kötü prognostik faktörlerdir (38,39).

#### **2.1.6. SLE’de Tanı**

SLE’de tanıda uzun yıllar 1997 yılında tanımlanan ACR kriterlerinden yararlanılmıştır. Ancak klinik uygulamadaki kısıtlılıkları nedeni ile 2012 yılında SLICC tarafından yeni kriterler önerilmiştir.

#### **ACR Kriterleri (1997)**

On bir kriterden dördünün varlığı tanı koydurucudur (40).

1. Malar raş
2. Diskoid raş
3. Fotosensitivite
4. Oral ülserler
5. Eklem tutulumu
6. Serözit
7. Böbrek tutulumu
8. Nörolojik tutulum
9. Hematolojik tutulum
10. İmmünolojik tutulum
11. ANA pozitifliği

#### **SLICC Kriterleri (2012)**

Tanı için en az biri klinik ve biri immünolojik olmak üzere dört ya da daha fazla kriterin varlığı gereklidir (41). Ayrıca ANA ya da Anti dsDNA pozitifliğinde lupus nefriti biyopsi bulguları tesbit edilmesi de tanı koydurur.

### **Klinik kriterler**

#### 1. Akut deri lupusu

a) Lupus malar döküntüsü, büllöz lupus, toksik epidermal nekroliz SLE varyantı, makülopapüler lupus döküntüsü, fotosensitivite lupus döküntüsü (dermatomiyozit dışlanacak)

#### b. Subakut deri lupusu

2. Kronik kutanöz lupus (Klasik diskoid lupus, hipertrofik lupus, lupus panniküliti, mukoza lupusu)

#### 3. Oral veya nazal ülser

#### 4. Sinovit / artrit (şişlik veya hassasiyet)

#### 5. Serözit (plörit, perikardit)

#### 6. Böbrek tutulumu (proteinüri, 24 saat veya pr/cr oranı, hematüri)

7. Nörolojik tutulum (nöbet, psikoz, mononöritis multipleks, miyelit, periferik/kranial nöropati, akut konfüzyon)

#### 8. Hemolitik anemi

#### 9. Lökopeni / lenfopeni

#### 10. Trombositopeni

#### 11. Alopesi

### **İmmünolojik kriterler**

#### 1. ANA pozitifliği

#### 2. Anti-dsDNA pozitifliği

3. Anti-Sm

4. Anti-fosfolipid antikor pozitifliği

a. Lupus antikoagülanı (+)

b. Yalancı pozitif sifiliz testi

c. Antikardiyolipin (+) (Orta yüksek düzey IgA, IgM, IgG)

d. Antiβ2GP-1 (IgA, IgM, IgG)

5. Düşük kompleman düzeyi (C3, C4, CH50)

6. Direkt Coombs testi pozitifliği (hemolitik anemi olmaksızın)

Tanı kriterlerinin etkinliğini değerlendiren iki çalışmada, ACR kriterleri ile karşılaştırıldığında SLICC kriterlerinin daha sensitif olduğu bulunmuştur (42)(43). Spesifitede ise erişkinlerde 2012 SLICC kriterlerinin, çocuklarda 1997 ACR kriterlerinin üstün olduğu gösterilmiştir (44).

#### **2.1.7. Tedavide kullanılan ilaçlar ve yan etki profili**

Tedavide hastalığı kontrol altında tutarken en az yan etkiye yol açmak, mortalite ve morbiditeyi birlikte azaltmak hedeflenmektedir.

Glukokortikoidlerden sıklıkla hastalık aktivitesini baskılamada faydalanılır. Kısa süreli yüksek doz intravenöz ve takiben oral düşük dozlarda kullanılabilirler. Hiperglisemi, obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, ateroskleroz, Cushing, osteoporoz, katarakt, glokom, görme kaybı, avasküler nekroz gibi yan etkiler kullanımını sınırlamaktadır(45,46).

Hidroksiklorokin SLE'de sık kullanılan antimalaryal bir ilaç olup antiplatelet, antitrombotik, lipid düzenleyici, antihipertansif etkileri sonucu kardiyovasküler açıdan koruyucu olduğu düşünülmektedir(47). Retinopati gelişimi açısından düzenli göz değerlendirmesi gerektirir.

Nöropsikiyatik lupus, yaşamı tehdit eden majör organ tutulumu, lupus nefritinde siklofosamid önemli bir tedavi seçeneğidir. İnfertilite, enfeksiyon,

mesane karsinomu en önemli yan etkileridir. Mikofenolat mofetil hem oldukça etkin hem de siklofosfamide göre daha iyi tolere edilen bir ilaç seçeneğidir. Yine de gastrointestinal yakınmalar, sitopeni ve teratojen oluşu nedeni ile dikkatli olunmalıdır. Azatiopürin tam kan sayımı, karaciğer enzimleri takibi yapılarak mukokutanöz, hematolojik tutulum ve lupus nefritinde kullanılabilir. Ritüksimab, siklosporin, belimumab diğer tedavi seçenekleridir (45).

Medikal tedavilere ek olarak yaşam değişiklikleri (güneşten korunma, beslenme ve egzersiz önerileri, sigara içilmemesi, aşılama, gebelik ve kontrasepsiyon) ile ilgili de hasta ve hasta yakınlarına bilgi vermek önem arzeder.

## **2.2. SLE’de Kardiyovasküler Komplikasyonlar**

Sistemik lupus eritematozusta kalbin tüm katmanları tutulur. Perikardit, miyokardit, kapak hastalıkları, koroner arter hastalığı, tromboz, ileti bozuklukları, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği görülür (48,49).

SLE tanılı 1593 hastanın postmortem değerlendirildiği bir araştırmada en sık ölüm nedeninin kardiyovasküler hastalık (%35.7) olduğu görülmüştür (50).

### **2.2.1 Perikardit**

Perikardit, SLE’de en sık görülen kardiyak problemdir. Yaklaşık olarak tüm hastaların %25 kadarında hastalığın herhangi bir döneminde semptomatik perikardit izlenir.

Klinik sıklıkla diğer nedenlere bağlı perikarditlerdekine benzerdir. Taşikardi, göğüs ağrısı, dispne görülür. Ekokardiyografide perikardiyal efüzyon ve perikardiyal kalınlaşma; EKG’de PR depresyonu, diffüz ST segment elevasyonu en sık bulgulardır.

Kliniğin spesifik olmayışı nedeni ile perikardit ile gelen hastalarda lökopeni, lenfopeni, Reynaud fenomeni, malar raş varlığında lupus olasılığı akla gelmeli ve daha ayrıntılı inceleme yapılmalıdır. Sağlıklı popülasyonda ve lupus dışında da pozitif olabileceğinden ek bulgu yok ise her perikarditte ANA gönderilmesi gerekmez.

Nadir de olsa kardiyak tamponad lupus perikarditine eşlik edebilecek önemli durumlardan biridir.

Tedavide hafif klinikte nonsteroid antiinflamatuvarlar kullanılabilirse de sıklıkla kortikosteroid gerekmektedir (48).

### **2.2.2. Miyokardit ve Kardiyomiyopati**

Nadirdir. Perivasküler inflamasyon ile başlar. İstirahat taşikardisi, dispne gibi kalp yetmezliği bulguları ile gelebilir. Perikardit eşlik ediyor ise ateş ve göğüs ağrısı görülür. Koroner arter hastalığı olmaksızın EKO'da global hipokinezi görülmesi tanıyı destekler. Kardiyak MR'ın normal oluşu tanıyı dışlatmazken gadalonyum tutulumunda gecikme lupus miyokarditini destekler. Tedavide yüksek doz kortikosteroid yer alır.

SLE'de hastalığın doğrudan etkisi ile ya da komplikasyon ve tedavilere sekonder kardiyomiyopati gelişebilmektedir (48).

### **2.2.3. Koroner Arter Hastalığı**

Lupus tanılı hastalar aterosklerotik kalp hastalığı açısından sağlıklı popülasyona göre 50 kat artmış risk altındadır (51). Geleneksel risk faktörlerine ek olarak SLE'ye spesifik etkenler, ayrıca kronik enflamasyon bu durumun sebepleri arasındadır (52). Sonuçta tüm bu faktörler endotel disfonksiyonuna yol açarak kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara giden aterosklerotik süreci doğurur. **Tablo 4**'te SLE'de aterosklerotik risk faktörleri özetlenmiştir. Vasküler olaylar, koroner arter hastalığı SLE'de sık görülmektedir ve uzun dönem izlemde mortalitede önemli bir rol oynamaktadır (53). Daha çok kümülatif bir süreçten bahsetti isek de hastalığın ve yaşamın erken dönemlerinde de kardiyovasküler açıdan uyanık olmak gerekmektedir. Nitekim 3 yaşında lupus tanısı almış bir hasta 5 yaşında miyokard enfarktüsü nedeni ile kaybedilmiştir (54).

### **2.2.4. Kapak Hastalığı**

İnfektif olmayan verrüköz vejetasyonlarla giden Libman-Sacks endokarditi (marantik endokardit) SLE'de tanımlanan ilk kapak tutulumudur ve lupusa

özgüdür. En sık mitral kapak tutulur (55). Kapak tutulumlarında en sık bulgu mitral/aort regürjitasyonudur.

Solunum sistemi ile ilgili belirtiler pulmoner ya da kardiyak patolojilerin işareti olabilir. SLE’de kardiyopulmoner tutulum varlığını belirlemek için geniş bir ayırıcı tanı yapmak ve tanısal araçların kullanımı gerekmektedir. Kardiyopulmoner hastalığın erken tanısı organ hasarını engelleme ve azaltmada oldukça önem arz etmektedir. Bu açıdan SLE tanılı her hastanın en azından elektrokardiyogram ve ekokardiyografi ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca belirli aralıklarla yeni tutulum, var olan hastalığın ilerleyip ilerlemediği yönünden izlem yapılabilir (56).

**Tablo 4 : Pediatrik SLE de ateroskleroz risk faktörleri\***

Klasik	Diğer
Dislipidemi	Kronik inflamasyon
Hipertansiyon	Diğer lipid anormallikleri
Ailede prematur ateroskleroz öyküsü	Apoproteinler
Sigara	Serbest yağ asitleri
Obezite	Okside LDL
Diyabetes mellitus	Proinflamatuvar HDL
Hareketsiz yaşam	Homosistein yüksekliği
	Endotel hasarı
	Endotele karşı antikolarlar
	Vaskülit
	Otoantikolarlar
	Anti annexin
	Antifosfolipid
	Mannoz bağlayıcı lektin azalması
	Tromboza yatkınlık yaratan diğer durumlar
	Bozulmuş adipokin miktarı
	Bozulmuş nitrik oksit metabolizması
	Sitokin artışı
	Anormal CD40-CD40 ligand bağlanması
	Kortikosteroidler
	Böbrek yetmezliği

**\*1 nolu kaynaktan faydalanılarak hazırlanmıştır.**

### **2.2.5. Antifosfolipid Antikor Sendromu**

Antifosfolipid antikor sendromu; antifosfolipid antikorların varlığı ile giden ve seyrende hem arteriyel hem de venöz trombozların görüldüğü otoimmün bir antitedir. Birçok sistem etkilenebilir ve farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabilir. Primer olabileceği gibi sistemik otoimmün hastalıklarla birlikte de görülebilir (57).

Çocukluk çağında primer hastalık görece daha erken yaşta başlar ve genellikle arteriyel trombozlar (serebrovasküler inme vs) ile seyrederken otoimmün hastalığa eşlik eden antifosfolipid antikor sendromunda ise venöz tromboz (hematolojik ve cilt ile ilgili klinik) siktir (58).

Bir çalışmada çocuk yaş grubunda APS tesbit edilen hastaların izlemde yaklaşık %60 kadarında lupus tanısı konmuştur (59).

### **2.3. Doku Doppler Ekokardiyografi**

Ultrasonografinin kalp değerlendirmesinde ilk kullanımı Edler tarafından 1954 yılında olmuştur (60). O tarihten günümüze değin kardiyak fizyopatoloji ile ilgili bildiklerimiz giderek artarken bir yandan da ekokardiyografi pediatrik kardiyoloji pratiğinin vazgeçilmez bir bileşeni haline gelmiştir.

Doppler ekokardiyografi, kaynak ya da hedefin hareketi sonucu oluşan seslerin frekansındaki değişiklikler (Doppler etkisi) yardımı ile kalbin yapısı ve profilini değerlendiren çalışmadır. Hareket eden obje ya da kanın yönü transdusere doğru ise yansıyan ses dalgalarının frekansı artar (pozitif doppler kayması). Tersine, kan transduserden uzaklaşırsa frekans azalır (negatif doppler kayması). Doppler ultrasound ekipmanı yer değiştirme frekansını tanır ve kırmızı kan hücrelerinin akım yönü ve velositesini belirler (61).

Doku doppler ekokardiyografi ile, konvansiyonel doppler ekokardiyografide değerlendirilemeyen düşük hız ve yüksek amplitüdü duvar hareketleri de görüntülenebilmektedir (62). Doku doppler ekokardiyografi miyokard hareketlerinin hızlanmasını ölçer(63). Girişim yapmaksızın basınç gradientleri, intrakardiyak basınçlar, kapaklar, regürgitasyon hacimleri, şant varlığı, yönü ve hacmini değerlendirme olanağı sağlar (64).

Faydaları:

- Kan akımının yönünü çalışmada (kardiyak şantların varlığı ve yönü)
- Kapakların yetmezlik ve darlıkları
- Damar darlıklarının tesbiti
- Lezyonların hemodinamik ciddiyeti
- Kardiyovasküler sistemin çeşitli bölgelerindeki basınçların tayini
- Kalp debisi ve kan akımının belirlenmesi
- Ventriküllerin diastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesidir.

Doku doppler ekokardiyografi iki şekilde uygulanır. Renkli doku doppler ekokardiyografide duvar hareketleri yönüne ve hızına göre cihaz tarafından renklendirilir. Miyokardiyal hareket proba doğru ise kırmızı, aksi yönde ise mavi olarak görüntülenir. Görüntülerin kaydı yapılır, işlem sonrası yeniden değerlendirilerek cihaz tarafından sayısal verilere dönüştürülür (65). Pulsed wave doku doppler ekokardiyografi ise miyokardiyal hızların en yüksek noktasının ölçümünde kullanılmaktadır ve ventriküler hareketin uzun aksını değerlendirme imkanı verir. Mitral kapak hareketleri, sol ventrikül kontraksiyon ve relaksasyonunu temsil etmektedir (66). Pulsed wave doku doppler ekokardiyografi ile kalbin hem uzun hem de kısa eksenini incelenebilir, hedef segmentin sistolik ve diastolik fonksiyonları, zirve miyokardiyal hızları sayısal olarak değerlendirilebilir (67).

Doku doppler ekokardiyografide kullanılan değerler :

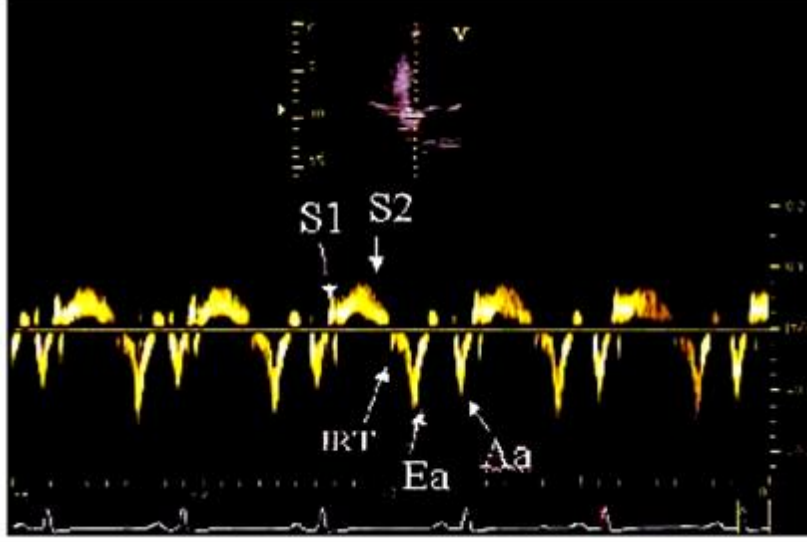
Sistolik :

**IVCT** : izovolümetrik kontraksiyon zamanı

**CT** : kontraksiyon zamanı

**S** : sistolik miyokardiyal hız

**Şekil 2 : Sağlıklı bireyde doku doppler ekokardiyografi (68)\***



**\*68 nolu kaynaktan alınmıştır.**

Diastolik :

**IVRT** : izovolumetrik gevşeme zamanı

**RT** : gevşeme zamanı

**E'** : erken diastolik miyokardiyal hız

**A'** : geç diastolik miyokardiyal hız

**S** segmenter sistolik fonksiyonu temsil eder. Enfarkt alanlarında düşük bulunur. E' ve A' değerleri diastolü değerlendirmede kullanılır. E', E'/A' değerlerinde azalma ve IVRT uzaması diastolik disfonksiyonu düşündürür.

Tei indeksi = (IVRT +IVCT) / CT formülü ile hesaplanır. Sistolik ve diastolik fonksiyonu değerlendirmede faydalı bir veridir (69).

E/E' oranı ise ventrikül diastolik işlevini gösterir ve ventrikül doluş basıncı ile ilişkilidir (70,71).

Bölgesel ventriküler fonksiyonun değerlendirilebilmesi global fonksiyonel etkilenme olmazdan önce patolojilerin tesbit edilip harekete geçilmesi açısından oldukça önemlidir (72). Bu amaçla manyetik rezonans, m mod ekokardiyografi, cross-sectional ekokardiyografi, ventrikülografi gibi tetkiklerin yanında doku doppler ekokardiyografi de alternatif olarak kullanılmaktadır. Kardiyak doku dopplerin bu anlamda segmental sistolik, diastolik fonksiyonların hem sol hem sağda değerlendirilebilmesine olanak vermesiyle önemli bir yere sahiptir.

Doku Doppler ekokardiyografi sol ventrikül diastolik disfonksiyonunun erken tanısında konvansiyonel Doppler ekokardiyografinin yetersiz kaldığı durumlarda önemli bir yere sahiptir (73,74). Diastolik olduğu kadar sistolik fonksiyonu da hem bölgesel hem de global olarak değerlendirmede oldukça elverişlidir (75).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu araştırmaya Akdeniz Üniversitesi Çocuk Nefroloji Bilim Dalında takip edilmekte olan 20 yaş altındaki SLE tanılı hastalar dahil edilmiştir. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra Helsinki Deklarasyonu Kuralları'na uygun olarak yapılmıştır. SLE tanısı ile izlenen çocuk hastaların demografik ve klinik özellikleri, laboratuvar bulguları hastane tıbbi kayıt sistemi kullanılarak değerlendirilmiştir. Hasta dosyalarında yer alan anamnez ve fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları (ANA, ANA tarama tanımlama, lupus antikoagülanı, antikardiyolipinler), kullandığı ilaçlar ve daha önce yapılmış olan ambulatuvar kan basıncı takibi sonuçları, doku doppler ekokardiyografi sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Doku doppler ekokardiyografi yapılmamış ya da sonuçlarına ulaşamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu çalışmada SLE'li çocuklarda kardiyovasküler durumun kesitsel bir değerlendirmesi yapılmıştır.

Kontrol grubu 1 erkek, 18 kız olmak üzere 19 sağlıklı çocuktan oluşmaktadır.

Tek ölçümde kan basıncı değerinin boya göre %95 persentilin üzerinde oluşu hipertansiyon olarak kabul edilmiştir. Ambulatuvar tansiyon monitorizasyonunda ise yaş, cinsiyet, boya göre normal sistolik ve diastolik kan

basıncı değerleri belirlenip sistolik ve diastolik üst sınırları aşmanın %25 in üzerinde olup olmadığı, ayrıca gece ve gündüz arasında kan basıncı farklılığı değerlendirilmiştir.

SLE’de hastalık aktivitesini değerlendirmek için birçok farklı skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bu çalışmada hastaların tanı anındaki ve son kontroldeki hastalık aktivitesi modifiye SELENA-SLEDAI skoru kullanılarak hesaplanmıştır. Bu skorlamada nöbet, psikoz, organik beyin sendromu, görme kaybı, kranial sinir patolojisi, lupus baş ağrısı, serebrovasküler olay, vaskülitten her biri 8 puan; artrit, miyozit, idrarda eritrisit/lökosit kümeleri, hematüri, proteinüri, piyüriden her biri için 4 puan, yeni döküntü, alopesi, mukozal ülser, plörezi, perikardit, kompleman düşüklüğü için 2’şer puan ve ateş, trombositopeni, lökopeni 1’er puan verilmektedir (76).

Tüm hastalara 3 Mhz probe kullanarak GE Vivid 7 Pro ekokardiyografi cihazı ile iki boyutlu, M-Mode ve doppler ekokardiyografik inceleme ‘American Society of Echocardiography’ kılavuzuna göre yapıldı(77). Bu incelemede hastaların sol ventrikül sistol ve diastol sonu çapları, ejeksiyon fraksiyonu, kısalma fraksiyonu, triküspit kapak E (erken diastolik akım), A (atriyal kontraksiyon dalgası) dalga velositeleri görüntüledi. Bunlardan da E/A oranı ve sol ventrikül sistolik ve diastolik kitle indeksleri hesaplandı. Doku doppler ekokardiyografi ile sol ventrikül lateral, mitral, triküspit, interventriküler septum, ve sağ ventrikül E’ dalgası, A’ dalgası, S dalgası, IVCT, IVRT, ET ölçümleri gerçekleştirildi. Tüm bu değerlerden de E/E’ ve Tei indeksi hesaplandı.

### **3.1. İstatistik**

Örnekleme tanımlamak için frekans dağılımı, ortalama, standart sapma, medyan gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki fark ki-kare testi ile değerlendirildi. Gruplar arası ortalamaların farkı normal dağılım gösteren veriler için student t testi, normal dağılım göstermeyen veriler için Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testleri kullanılarak incelendi. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki durumu Spearman korelasyon katsayısı kullanılarak analiz edildi. Doku doppler ekokardiyografi parametreleri ve değişkenler arasındaki

ilişki saptandıktan sonra, anlamlı ilişki bulunanlar çoklu lojistik regresyon analizi ile değerlendirilerek bağımsız risk faktörleri saptandı. Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 23 paket programı kullanılarak yapıldı ve  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya alınan SLE tanılı 26 çocuk hastanın 2'si erkek (%8), 24'ü kız (%92), ortalama yaşı  $15,12 \pm 3,08$  yıl, izlem süresi ortalama  $33,58 \pm 22,42$  ay idi. Kontrol grubunda 18 kız (%95) ve 1 erkek (%5), yaş ortalaması  $14,11 \pm 2,54$  yıl olan 19 çocuk yer aldı. Hasta grubu ile kontrol grubunda yer alan çocukların yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi ( $p=0,24$ ). **Tablo 5'te** hasta grubunda yer alan çocukların demografik ve klinik özellikleri görülmektedir.

Kalp tepe atımı dakikada  $106 \pm 18$  (en az 76, en fazla 140) idi. Tek ölçümde 26 hastanın 3'ünde (%11.5) hipertansiyon saptanırken; ambulatuar tansiyon ölçümü yapılan 9 hastanın 6'sı (%66) hipertansif bulundu.

Hastaların %92'sinde mukokutanöz, %84.6'sında hematolojik, %86.6'sında kas iskelet, %76.9'unda renal, %30,8'inde nöropsikiyatrik, %23.1'inde gastrointestinal sistem sistemleri tutulmuştur. Tanı anında ateş %61.5, kilo kaybı %26.9, alopesi %34.6 oranlarında görülmekte idi.

Hastalarda aterosklerozla ilişkili risk faktörleri olan dislipidemi, hipertansiyon, ailede tromboz öyküsü, obezite, steroid kullanımı, lupus antikoagülanı ve antikardiyolipin varlığı değerlendirildi. Bulgular Tablo 7 ve 8'de görülmektedir.

**Tablo 5: Hastaların demografik ve klinik özellikleri**

<b>Değişken</b>	<b>Hasta Grubu (n=26)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	15,12±3,08
<b>Tanı yaşı(yıl)</b>	12,07±3,66
<b>Cinsiyet (K/E)</b>	24/2
<b>İzlem Süresi (ay)</b>	33,58±22,42
<b>SLEDAI (tanı anında)</b>	13,7±7,38
<b>12 ve &gt;12 (n)</b>	15 maksimum:35
<b>&lt;12 (n)</b>	11 minimum:1
<b>SLEDAI (son kontrol)</b>	4,38±3,89
<b>SLEDAI8 ve &gt;8 (n)</b>	5 maksimum:11
<b>SLEDAI&lt;8 (n)</b>	21 minimum:0
<b>Tanıda</b>	
<b>C3, mg/dl</b>	68,34 ±39,65
<b>Serum albumin, g/dL</b>	3.71±0.79
<b>Serum kreatinin, mg/dL</b>	0.59±0,195
<b>eGFR, mL/min/1.73 m2</b>	120±24
<b>Hemoglobin g/dL</b>	11.1±1.62
<b>Sedimentasyon hızı (mm/saat)</b>	15,2±16,15
<b>CRP (mg/dL)</b>	0,37±0,54
<b>Tedavi, n (%)</b>	
<b>Prednisone (total), n (%)</b>	23 (95,8)
<b>Hidroksiklorokin</b>	25 (96,2)
<b>Azatiopürin</b>	12 (50)
<b>Siklofosamid</b>	6 (25)
<b>Mikofenolat mofetil</b>	14 (58,3)
<b>Metotreksat</b>	4 (16,7)
<b>Kolşisin</b>	2 (8,3)
<b>Ritüksimab</b>	1 (4,2)
<b>Organ tutulumu n (%)</b>	
<b>Böbrek tutulumu</b>	20 (76,9)
<b>Hematolojik tutulum</b>	22 (84,6)
<b>Nöropsikiyatrik tutulum</b>	8 (30,8)
<b>GİS tutulumu</b>	6 (23,1)
<b>Kas iskelet sistemi tutulumu</b>	22 (84,6)
<b>Mukokutanöz tutulum</b>	23 (92)
<b>Ailede romatolojik öykü varlığı</b>	11 (% 42.3)

**Tablo 6: Hastaların lipid profili**

	Ort. ± SD
HDL (mg/dL)	31,4±6,8
Trigliserit (mg/dL)	111,7±14,8
Total kolesterol (mg/dL)	157±28,8
LDL (mg/dL)	71,1±8,7

**Tablo 7: Hastalarda aterosklerozla ilişkili risk faktörleri**

Değişken	+/*	%
Dislipidemi **	7/9	77
Hipertansiyon		
Tek ölçüm	3/26	11,5
Yaşam içi kan basıncı monitörizasyonu	6/9	66
Ailede tromboz öyküsü	3/11	27
Obezite		
Fazla tartı (BMI 85-95 p)	4/26	15
Obez (BMI 95<)	3/26	11
Kortikosteroid kullanımı	23/24	95
Lupus antikoagülanı +	4/22	18
Antikardiyolipin IgM +	5/26	19
Antikardiyolipin IgG +	6/26	23

\*Değerlendirilen hasta sayısı

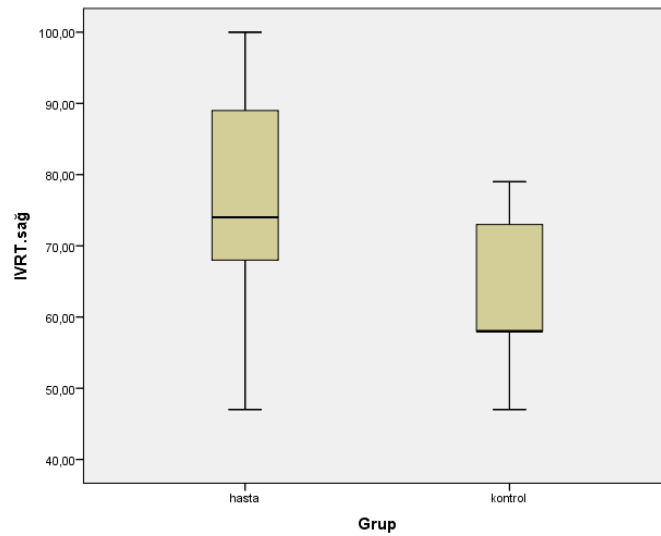
\*\*Dislipidemi : HDL düşüklüğü / Trigliserit, T kolesterol, LDL yüksekliği en az biri

**Tablo 8: Grupların konvansiyonel ekokardiyografik özellikleri**

Parametre	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p
LVED	44,5±3,6	44,84±4,74	0,787
LVES	28±2,8	27,42±2,17	0,466
EF	68±3,89	69,11±4,01	0,487
FS	37,35±3,77	38,58±3,5	0,471
SVDKİ	82,58±19,7	76,5±19,2	0,247
SVSKİ	65,42±23,14	61,41±11,56	0,883
Sol atrium çapı	23,29±3,1	21,47±2,65	0,051
Aort çapı	23±2,4	21,26±2,47	0,021
Pulmoner akım	1,07±0,19	1,04±0,13	0,640
Aort akımı	1,24±0,22	1,21±0,19	0,961
Mitral E	0,93±0,16	0,9±0,09	0,283
Mitral A	0,55±0,1	0,57±0,06	0,441
Mitral E/A	1,72±0,36	1,58±0,18	0,112
Triküspit E	0,74±0,11	0,7±0,09	0,216
Triküspit A	0,53±0,12	0,51±0,12	0,491
Triküspit E/A	1,43±0,3	1,39±0,22	0,649

Hasta ve kontrol grubunda yer alan hastaların konvansiyonel ekokardiyografi ve doku doppler ekokardiyografi bulguları değerlendirildiğinde SLE tanılı çocuklarda aort çapı, Tei indeksi, hem sol hem sağda IVRT ve IVCT (Şekil 3, 4, 5 ve 6) istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ( $p<0.05$ ). IVRT ve IVCT değerlerinin hem sağ hem de solda artmış olması diastolik disfonksiyonun göstergesidir. Tei indeksinde artış ise sağda hem sistolik hem diastolik disfonksiyonu işaret etmektedir.

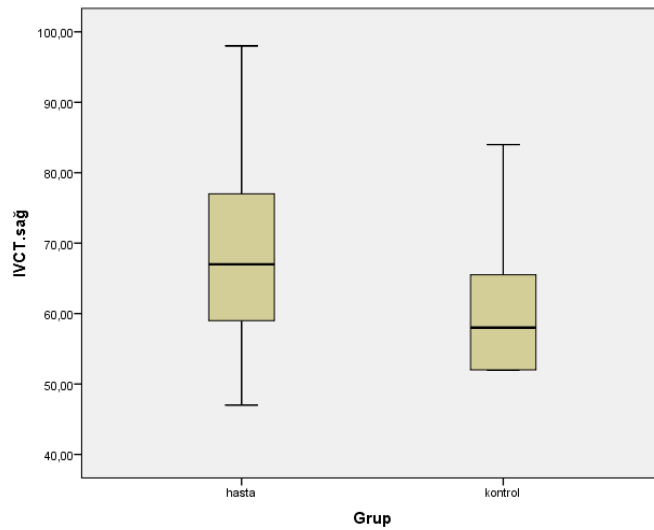
**Şekil 3: Hasta ve kontrol grubunda doku doppler ekokardiyografide sağ kalpte IVRT değerleri**



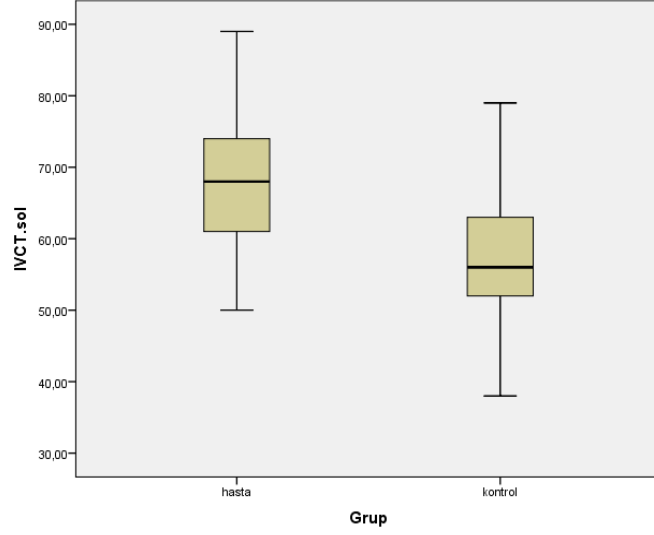
**Tablo 9: Grupların doku doppler ekokardiyografi bulguları**

Parametre	Hasta Grubu (n=26)	Kontrol Grubu (n=19)	p
Sol ventrikül lateral e	16,88±4,06	16,78±3,47	0,932
Sol ventrikül lateral a	6,72±1,57	6,33±1,64	0,317
Sol ventrikül lateral s	8,76±2,6	9,33±2,97	0,500
Mitral e	16,15±3,44	17,32±4,45	0,328
Mitral a	6,54±1,7	6,79±1,75	0,624
Mitral s	7,92±3,27	9,11±3,07	0,087
Mitral E/e'	0,57±0,24	0,53±0,2	0,542
Triküspit e	17±3,29	17,58±3,52	0,661
Triküspit a	12,5±3,58	12±2,4	0,601
Triküspit s	14,46±4,04	15,42±2,63	0,149
Triküspit E/e'	0,44±0,07	0,42±0,04	0,35
Sağ ventrikül e	13,81±2,86	14,58±3,08	0,391
Sağ ventrikül a	11,15±3,6	10,42±2,32	0,677
Sağ ventrikül s	12,73±3,32	12,37±1,8	0,771
IVS e	14,54±2,52	15,37±2,52	0,438
IVS a	8,04±2,75	7,53±1,81	0,710
IVS s	8,96±1,73	9,11±1,66	0,781
IVRT sol	76,27±16,91	58,84±9,08	0,000
IVCT sol	68,19±9,75	57,16±11	0,001
ET sol	261,31±28,55	253,05±40,56	0,557
IVRTsağ	75,12±13,27	63,79±9,87	0,009
IVCT sağ	67,69±13,06	60,79±9,34	0,006
ET sağ	250,58±28,3	257,63±19,93	0,332
Tei indeksi	0,58±0,14	0,49±0,08	0,006

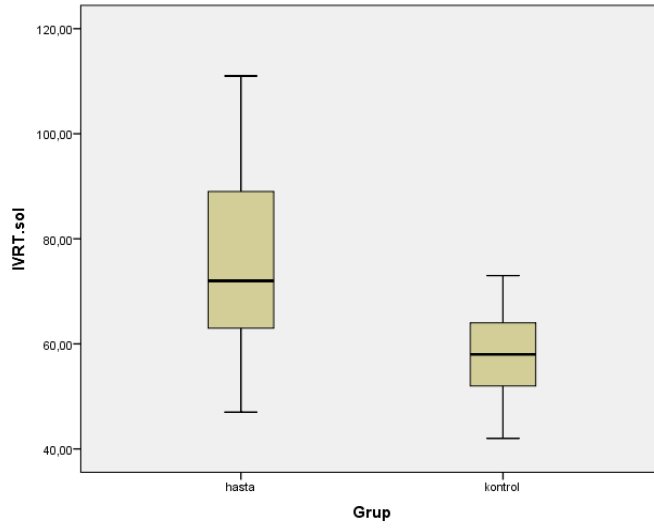
**Şekil 4: Hasta ve kontrol grubunda doku doppler ekokardiyografide sağ kalpte IVCT değerleri**



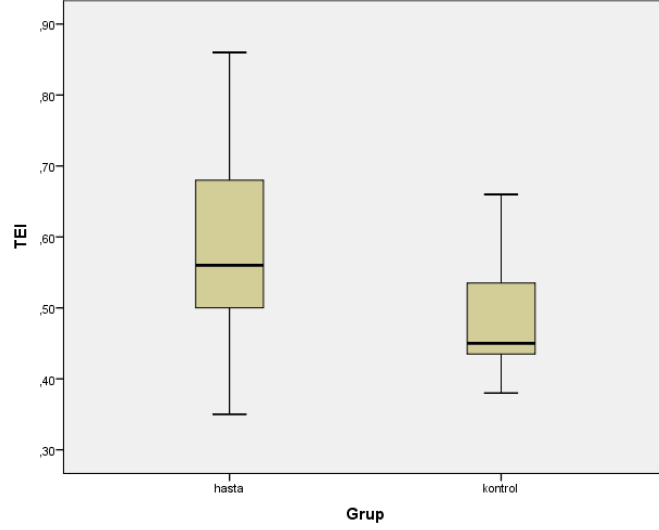
**Şekil 5: Hasta ve kontrol grubunda doku doppler ekokardiyografide sol kalpte IVCT değerleri**



**Şekil 6: Hasta ve kontrol grubunda doku doppler ekokardiyografide sol kalpte IVRT değerleri**



**Şekil 7: Hasta ve kontrol grubunda doku doppler ekokardiyografide Tei değerleri**



Hastalar için tanı anındaki ve son kontroldeki SLEDAI skorları hesaplandı. Tanı anında SLEDAI skoru 12 ve üzerinde olan 15 hasta (%57,7), 12'nin altında olan 11 hasta (%42,3) vardı. Son kontroldeki skoru 8 ve üstü olan 5 hasta (%19,2) ve 8'in altında olan 21 hasta (%80,8) mevcuttu. Gerek tanı anı gerekse son kontrole ait SLEDAI skoru ile doku doppler verileri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 11 ve 12**).

Yaş ile IVS e değeri orta düzeyde korele bulunmuştur ( $p=0.006$ ), fakat klinik olarak önemi yoktur.

Tanı yaşı ile IVSe ve IVRT sol arasında zayıf korelasyon saptanmıştır (sırası ile  $p=0.02$ ,  $r=0.44$  ve  $p=0.04$   $r=0.40$ ). İzlem süresi ile IVCT sol arasında orta düzey korelasyon mevcuttur ( $p=0.004$ ,  $r=0.54$ ).

Trigliserit düzeyi ile tanı anındaki SLEDAI skoru arasında orta düzey pozitif korelasyon saptandı ( $p= 0.051$ ,  $r=0.63$ ).

**Tablo 10: Tanıda SLEDAI skoruna göre gruplanan hastaların doku doppler görüntüleme bulguları**

Parametre	SLEDAI <12 (n=11)	SLEDAI >12 (n=15)	p
Sol ventrikül lateral e	17,6±1,09	16,4±1,14	0,56
Sol ventrikül lateral a	7,4±0,56	6,2±0,33	0,16
Sol ventrikül lateral s	8,5±0,67	8,9±0,75	0,8
Mitral e	16,7±0,84	15,7±1	0,57
Mitral a	6,3±0,59	6,6±0,39	0,61
Triküspit s	6,45±0,45	9±0,98	0,08
Mitral E/e'	0,55±0,03	0,64±0,05	0,34
Triküspit e	17,8±0,93	16,4±0,87	0,33
Triküspit a	13,8±1,15	11,5±0,82	0,03
Triküspit s	15±0,91	14±1,21	0,19
Triküspit E/e'	0,42±0,01	0,45±0,02	0,55
Sağ ventrikül e	14,2±0,82	13,4±0,77	0,61
Sağ ventrikül a	12,1±1,31	10,4±0,72	0,3
Sağ ventrikül s	13±0,77	12,5±0,99	0,38
IVS e	15,1±0,67	14±0,69	0,33
IVS a	8,9±0,81	7,4±0,69	0,14
IVS s	9,1±0,5	8,8±0,47	0,54
IVRT sol	76±5,41	76,4±4,32	0,83
IVCT sol	69,3±3,13	67,3±2,45	0,87
ET sol	261,7±7,8	261±8	0,87
IVRTsağ	79±4,19	72,2±3,21	0,25
IVCTsağ	67,4±4,4	67,8±3,18	0,76
ET sağ	244±7,1	254,7±8,1	0,35
Tei indeksi	0,6±0,03	0,56±0,03	0,38

HDL düzeyi ile triküspit a arasında orta, IVSa arasında yüksek düzey negatif korelasyon saptandı (sırası ile  $p=0.037$  ve  $p=0.006$ ).

BMI ile mitral E/e' ve sol ventrikül lateral a arasında zayıf düzey korelasyon mevcut olup  $p=0.048$ ,  $r=0.40$  ve  $p=0.039$ ,  $r=-0.41$  idi.

Proteinüri olan grupta olmayan gruba göre sol IVRT artmış bulundu, fakat istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p=0.66$ ).

**Tablo 11: Son kontrole ait SLEDAI skoruna göre gruplanan hastaların doku doppler görüntüleme bulguları**

Parametre	SLEDAI <8 (n=21)	SLEDAI >8 (n=5)	p
Sol ventrikül lateral e	17,1±0,94	15,8±1,5	0,44
Sol ventrikül lateral a	6,6±0,34	7±0,83	0,76
Sol ventrikül lateral s	8,9±0,59	8±1,09	0,37
Mitral e	15,9±0,79	17±1,09	0,65
Mitral a	6,5±0,39	6,4±0,6	0,95
Triküspit s	7,9±0,77	7,8±0,8	0,61
Mitral E/e'	0,62±0,04	0,57±0,06	0,62
Triküspit e	17±0,67	17±1,94	0,95
Triküspit a	12,8±0,77	11±1,64	0,52
Triküspit s	14,6±0,88	13,8±1,98	1
Triküspit E/e'	0,44±0,01	0,45±0,03	0,68
Sağ ventrikül e	13,6±0,68	14,6±0,5	0,22
Sağ ventrikül a	11,3±0,85	10,4±0,81	0,8
Sağ ventrikül s	13±0,78	11,6±0,67	0,48
IVS e	14,7±0,54	13,6±1,16	0,48
IVS a	8,1±0,61	7,4±1,16	0,61
IVS s	9±0,36	8,4±0,92	0,48
IVRT sol	78,3±3,7	67,6±5,9	0,4
IVCT sol	68±2	69±5,6	1
ET sol	264±5,9	246±14	0,34
IVRTsağ	77,3±2,65	65,8±6,7	0,3
IVCTsağ	69,9±2,8	58,2±4	0,079
ET sağ	248±6,3	259±11,2	0,48
Tei indeksi	0,6±0,02	0,48±0,06	0,13

15 hastanın böbrek biyopsi sonuçlarına ulaşılabildi. **Tablo 13**'te hastaların böbrek biyopsi sonuçları özetlenmiştir.

**Tablo 12: Böbrek biyopsisi sonuçları**

	n	%
Klas I	1	6,7
Klas II	1	6,7
Klas III	7	46,7
Klas IV	6	40
Klas V	0	0
Klas VI	0	0

Tanı anındaki hemoglobin düzeyi ile kreatinin ve sistatin c arasında orta düzey negatif korelasyon mevcuttur ( $p=0.005$  ve  $p=0.001$ ). Yine tanı anındaki hemoglobin düzeyi ile sol ventrikül lateral a arasında zayıf, sol ventrikül lateral e ve mitral e ile orta düzey pozitif korelasyon mevcuttur ( $p=.028$ ,  $p=0.001$  ve  $p=0.003$ )

Sağ IVCT, kompleman düşüklüğü olanlarda ( $70,1\pm 3,04$ ), kompleman düzeyleri normal olanlara ( $59.66\pm 2,8$ ) göre artmış bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.072$ ). Tanı anındaki C3 düzeyi mitral e ile zayıf pozitif ( $p=0.019$   $r=0.45$ ), triküspit E/e' ile zayıf pozitif ( $p=0.014$   $r=0.49$ ), IVS a ile zayıf pozitif ( $p=0.029$   $r=0.42$ ) ilişkilidir. C4 düzeyi mitral e ve mitral a ile zayıf pozitif ( $p=0.047$   $r=0.39$  ve  $p=0.037$   $r=0.41$ ), IVS a ile zayıf pozitif ( $p=0.044$   $r=0.39$ ) ilişkili bulunmuştur.

Ürik asit düzeyleri ile sol ventrikül lateral s ve mitral s arasında zayıf pozitif korelasyon bulunmuştur ( $p=0.045$ ,  $r=0.4$ ;  $p=0.013$   $r=0.48$ ).

Sistatin C düzeyi ile sol ventrikül lateral e arasında zayıf negatif ( $p=0.044$ ), mitral e arasında orta negatif ( $p=0.019$ ) korelasyon saptandı.

Albümin düzeyi ile sol lateral ventrikül e arasında zayıf pozitif korelasyon ( $p=0.044$ ), triküspit e arasında zayıf negatif ( $p=0.025$ ), sağ ventrikül e arasında orta negatif ( $p=0.007$ ) korelasyon mevcuttur.

Sedimentasyon ile triküspit a zayıf pozitif ( $p=0.021$ ) koreledir. CRP ile ET zayıf negatif ( $p=0.041$ ) koreledir.

Serum amiloid A düzeyi herhangi bir doku doppler ekokardiyografi parametresi ile ilişkili bulunmadı ancak tanı anındaki SLEDAI ile orta pozitif korele ( $0.001$ ) idi.

Böbrek tutulumu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında gruplar arasında doku doppler ekokardiyografik ölçümler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Nöropsikiyatrik lupus ve diğer olarak gruplar karşılaştırıldığında 'triküspit s' nöropsikiyatrik SLE grubunda düşük bulunmuştur (p=0.01). Bu bize nöropsikiyatrik tutulum varlığında sağ kalpte sistolik fonksiyonların etkilendiğini düşündürmektedir. Ayrıca yine IVS'de e azalmış, a değişmemiş ve s azalmış olup bu da sistolik ve diastolik etkilenme varlığını gösterir.

**Tablo 13: Nöropsikiyatrik tutulum olan ve olmayan gruplar arasında doku doppler ölçümleri karşılaştırılması**

Parametre	Nöropsikiyatrik SLE (n=8)	Nöropsikiyatrik tutulum olmayan grup (n=18)	p
Sol ventrikül lateral e	15,8±2	17,2±0,81	0,61
Sol ventrikül lateral a	6,71±0,64	6,72±0,36	0,92
Sol ventrikül lateral s	9,57±1,23	8,44±0,54	0,49
Mitral e	15,37±1,2	16,5±0,82	0,42
Mitral a	6,5±0,53	6,55±0,42	1
Triküspit s	9,37±1,53	7,27±0,6	0,23
Mitral E/e'	0,62±0,050	0,60±0,051	0,97
Triküspit e	15,25±1,03	17,77±0,75	0,06
Triküspit a	10,5±1,47	13,38±0,7	0,1
Triküspit s	11,75±0,94	15,66±0,94	0,01
Triküspit E/e'	0,45±0,02	0,44±0,01	0,74
Sağ ventrikül e	13,5±0,65	13,94±0,76	0,84
Sağ ventrikül a	9,62±0,98	11,83±0,89	0,12
Sağ ventrikül s	11,12±0,39	13,44±0,87	0,1
IVS e	13±0,62	15,22±0,59	0,01
IVS a	6,62±0,65	8,66±0,68	0,11
IVS s	7,62±0,26	9,55±0,4	0,002
IVRT sol	71,75±4,82	78,27±4,28	0,21
IVCT sol	69,25±2,61	67,72±2,54	0,56
ET sol	262,87±12,32	260,61±6,22	0,76
IVRTsağ	76,25±5,66	74,61±2,9	0,8
IVCTsağ	67,25±5,65	67,88±2,84	0,64
ET sağ	251,25±12,47	250,27±6,07	0,8
Tei indeksi	0,586±0,06	0,580±0,02	0,97

**Tablo 14: ANA pozitif hastaların boyanma paternleri**

<b>Boyanma paterni</b>	<b>Sayı</b>
Homojen	10
Granüler	9
Nükleer membran	1
Benekli	1
Granüler ve granüler kromozomal	1
Homojen ve sitoplazmik	1

**Tablo 15: Dilüsyonel çalışıldığında ANA pozitiflik titreleri**

<b>ANA titresi</b>	<b>Sayı</b>
1/100	10
1/320	2
1/1000	11
1/3200	1

Anti dsDNA pozitif ve negatif olan gruplar arasında doku doppler ekokardiyografi bulguları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Anti DFS70 pozitif olan hastalarda triküspit e negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı artmış bulundu ( $p=0.009$ ).

**Tablo 16: ANA ve alt grupları**

<b>Otoantikor</b>	<b>Pozitif (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
ANA	24	92,3
Anti dsDNA	17	65,4
Anti DFS70	7	26,9
Anti SmD1	6	23,1
Anti histon	10	38,5
Anti Scl70	0	0

Anti sentromer Protein B	3	11,5
Anti Jo1	0	0
Anti ribozomal protein	7	26,9
Anti nükleozom	16	61,5
Anti PCNA	2	7,7
Anti SS A (Ro)	9	34,6
Anti SS B (La)	2	7,7
Anti U1snRNP	7	26,9
Anti AMA M2	0	0
Anti PM Scl	0	0
Anti Mi 2	0	0
Anti Ku	0	0

**Tablo 17: Anti U1snRNP antikor ve nöropsikiyatik tutulum**

	U1snRNP +	U1snRNP-
Nöropsikiyatrik tutulum +	5	3
Nöropsikiyatrik tutulum-	2	16

Anti U1snRNP antikor pozitifliği nöropsikiyatik tutulum ile ilişkili bulunmuştur ( $p=0.014$ ).

**Tablo 18: Antifosfolipid antikorlar**

Antifosfolipid antikorlar	Değerlendirilen hasta	Pozitif bulunan sayı	Pozitif bulunan yüzde
Lupus antikoagulanı	22	3	13
Anti kardiyolipin IgM	26	5	19,2
Anti kardiyolipin IgG	26	9	34,6

## 5. TARTIŞMA

SLE tanılı çocuklarda kardiyovasküler komplikasyonların doku doppler ekokardiyografi kullanılarak değerlendirildiği bu araştırmada; hem sağ kalpte hem de sol kalpte diastolik fonksiyonların etkilendiği görülmüştür. Doku doppler ekokardiyografide özellikle diastolik fonksiyonları değerlendiren IVRT, IVCT ve Tei indeksi; hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde farklı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Yetişkin ve çocuk SLE tanılı hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların değerlendirildiği çalışmalarda benzer şekilde diastolik bozukluğun varlığı gösterilmiştir. Gin ve arkadaşları tarafından 40 hasta, 41 sağlıklı kontrol ile yapılan bir erişkin çalışmada Tei indeksi hasta grubunda artmış bulunmuştur ( $p<0.05$ )(78).

Chang ve ark. tarafından çocukluk çağı başlangıçlı ve erişkin başlangıçlı SLE perikardit, miyokardit, endokardit, kapak yetersizliği prevalansı açısından değerlendirildiğinde çocukluk çağı başlangıçlı lupusta kardiyovasküler komplikasyonların istatistiksel olarak anlamlı daha fazla görüldüğünü tespit etmişlerdir (79). Bu çalışmada tanı yaşı ile IVSe ve IVRT sol arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmıştır (sırası ile  $p=0.02$  ve  $p=0.04$ ). Buna göre pediatrik grupta kendi içerisinde tanı yaşı arttıkça kardiyovasküler etkilenme daha fazla olmaktadır.

Chen ve ark.nın 22 çalışmayı dahil ettikleri ve toplamda 1117 SLE hastası ile 901 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği bir metaanalizde lupuslu hastalarda perikardiyal efüzyon, kapak değişiklikleri, sol atrium çapı, sol ventrikül diastolik çapı ve sol ventrikül kitle indeksi sağlıklı popülasyona göre istatistiksel olarak anlamlı artmış bulunmuştur (80). Bu çalışmada sol atrium çapı kontrol grubuna göre artmış bulduysa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değil idi ( $p=0.051$ ).

SLE ile benzer patogeneze sahip bir otoimmün hastalık olan romatoid artrit kardiyak etkilerini değerlendiren bir erişkin çalışmada asemptomatik dönemde hem konvansiyonel hem de doku doppler ekokardiyografi ile diastolik disfonksiyon saptanmıştır. Ayrıca bu etkilenme hastalık süresi ile ilişkili

bulunmuştur (81). Bu çalışmada izlem süresi ile sol IVCT arasında orta düzey korelasyon görüldü ( $p=0.004$ ).

Hasta grubu 24 kız, 2 erkek hastadan oluşmakta idi. Kadın/erkek oranı 12:1 olup literatürde farklı rakamlar (3-18:1) olmakla birlikte SLE tüm çalışmalarda kadın cinsiyette daha sık görülmektedir (82). Tanı yaşı ortalama  $12,07\pm 3,66$  idi. Baştuğ ve ark. larının yaptığı bir çalışmada ortalama tanı yaşı  $12.3\pm 3.2$  olup benzer görünmektedir (82).

Hastaların %92'sinde mukokutanöz, %84.6'sında hematolojik, %86.6'sında kas iskelet, %76.9'unda renal, %30,8'inde nöropsikiyatrik, %23.1'inde gastrointestinal sistem sistemleri tutulmuştur. Tanı anında ateş %61.5, kilo kaybı %26.9, alopesi %34.6 oranlarında görülmekte idi. Literatürde en sık kas iskelet sistemi bulguları görülmekte olup bu çalışmada mukokutanöz bulgular ilk sırada bulunmuştur (82).

26 hastanın 24'ünde (%92.3) ANA, 17'sinde Anti dsDNA pozitif bulunmuştur. ANA tarama tanımlama testlerinin sadece ANA'nın 1:640 titre ve üzerinde pozitif bulunduğu ve otoimmün hastalık şüphesinin yüksek olduğu durumlarda istenmesi önerilmektedir (21). Bu çalışmada ANA tarama tanımlama testlerinden herhangi biri ile kardiyak doku doppler parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Sadece Anti U1snRNP antikor pozitifliği nöropsikiyatrik tutulum ile ilişkili bulunmuştur ( $p=0.014$ ). Anti U1snRNP antikor mikso konnektif doku hastalığı ilişkisi bilinmektedir (76). Nöropsikiyatrik SLE ile ilişkisi açısından daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Buonauro ve ark. ekokardiyografi ile yaptıkları bir çalışmada sağ ventrikül disfonksiyonunu kontrol grubuna göre SLE'de artmış bulmuşlardır. Ayrıca CRP ve SLE hasar indeksi ile değerlendirdikleri hastalığa bağlı kümülatif etkilenim ile sağ ventrikül disfonksiyonunu ilişkili bulmuşlardır (83). Sedimentasyon, CRP, serum amiloid A ile doku doppler ekokardiyografi ölçüm sonuçları ilişkisi değerlendirildiğinde sedimentasyon ile triküspit a zayıf pozitif ( $p=0.021$ ), CRP ile ET zayıf negatif ( $p=0.041$ ) korelasyon saptadık. Fakat bunun klinik önemi yok gibi görünmektedir. Serum amiloid A düzeyi herhangi bir doku doppler ekokardiyografi

parametresi ile ilişkili bulunmadı ancak tanı anındaki SLEDAI ile orta pozitif korele (0.001) idi.

35 SLE tanılı hasta ve 30 sağlıklı çocuğun dahil edildiği bir çalışmada Dedeoğlu ve ark. standart, speckle tracking ve doppler ekokardiyografi ile yaptıkları değerlendirmede hasta grubunda solda IVRT'yi uzamış, miyokardiyal performans indeksini yüksek bulmuşlardır (84). Ayrıca hastaları SLEDAI 8'in altı ile 8 ve üzerinde şeklinde iki gruba ayırdıklarında ikinci grupta kardiyak fonksiyonların daha fazla etkilendiğini tesbit etmişlerdir. Bu çalışmada gerek tanı anı gerekse son kontrole ait SLEDAI skoru ile doku doppler verileri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Bu örneklem yetersizliği ile ilgili olabilir. SLEDAI skorlaması doğrudan kalbi ilgilendiren parametreler içermemektedir. Hastalık aktivitesi ile birlikte kardiyak riskleri de daha iyi belirleyen skorlamalara ihtiyaç olabilir.

Bu çalışmada konvansiyonel ekokardiyografi ile elde edilen verilerde klinik ve istatistik açıdan gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Dedeoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında ise sol ventrikül boyutları ve duvar kalınlığı SLE'de kontrol grubuna göre anlamlı artmış bulunmuştur (84). Diastolik fonksiyonlarda etkilenme sistolik disfonksiyona göre daha erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Diastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde etkilenmenin erken fazında standart ekokardiyografik yöntemler yetersiz gibi görünmektedir. Doku doppler ekokardiyografi bu açıdan bir alternatif olabilir.

Bu çalışmada hiçbir hastada pulmoner hipertansiyon saptanmamıştır. Literatürde SLE'de pulmoner hipertansiyon sıklığı %0.5-17.5 bildirilmiştir (85).

Karp ve ark. tarafından diğer tüm risk faktörleri ve hastalık aktivitesi bakımından benzer gruplar karşılaştırılarak yapılan bir çalışmada son bir yılda steroid alımının daha fazla olduğu grupta koroner arter hastalığı riskinin artmış olduğu gözlenmiştir (46).

Trigliserit düzeyi ile tanı anında SLEDAI skoru arasında orta düzey pozitif korelasyon mevcut ise de p değeri 0.051 bulundu. HDL düzeyi ile triküspit a

arasında orta, IVSa arasında yüksek düzey negatif korelasyon saptandı( $p=0.037$  ve  $p=0.006$ ). Ayrıca hastaların ortalama HDL düzeyi ( $31,4\pm6,8$ ) düşük bulundu. Bir çalışmada inaktif hastalık ve sağlıklı kontrollere göre aktif lupusta total kolesterol, LDL, trigliserit yüksek; HDL düşük bulunmuştur. Trigliserit, hastalık aktivitesi ve hastalık süresi ile pozitif; hastalık aktivitesi HDL ile negatif ilişkilidir (86).

Plasebo kontrollü bir çalışmada 200 SLE tanılı hastaya randomize olarak atorvastatin ya da plasebo verildiğinde gruplar arasında koroner arter kalsiyumu, karotid intima media kalınlılığı, karotid plak, SLE hastalık aktivitesi, endotel hücre aktivasyonu açısından anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür (87).

Kompleman düzeyleri SLE'de hem tanı hem hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılmaktadır. Kompleman ile organ hasarı ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Raymond ve ark. kompleman düşüklükleri ile organ hasarı arasında ilişki saptamamışlardır (88). Gandino ve ark. kompleman düşüklüğü varlığında hematolojik tutulumun riskinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (89). Bu çalışmada sağ IVCT, kompleman düşüklüğü olanlarda ( $70,1\pm3,04$ ), kompleman düzeyleri normal olanlara ( $59.66\pm2,8$ ) göre artmış bulundu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0.072$ ). Tanı anındaki C3 düzeyi mitral e ile zayıf pozitif ( $p=0.019$   $r=0.45$ ), triküspit E/e' ile zayıf pozitif ( $p=0.014$   $r=0.49$ ), IVS a ile zayıf pozitif ( $p=0.029$   $r=0.42$ ) ilişkilidir. C4 düzeyi mitral e ve mitral a ile zayıf pozitif ( $p=0.047$   $r=0.39$  ve  $p=0.037$   $r=0.41$ ), IVS a ile zayıf pozitif ( $p=0.044$   $r=0.39$ ) ilişkili bulunmuştur. Kompleman sistemi ve SLE'deki organ tutulumu ilişkisini değerlendiren daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

SLE'de renal ve kardiyovasküler tutulum ilişkisi iyi bilinmektedir. Bu çalışmada böbrek tutulumu olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında doku doppler ekokardiyografi parametreleri açısından farklılık bulunmamıştır. Yine de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da proteinüri olan grupta olmayan gruba göre sol IVRT artmış bulunmuştur( $p=0.66$ ). Sol IVRT artışı sol diastolik fonksiyonlarda etkilenmenin erken bulgusu olabilir.

Bu çalışmada nöropsikiyatrik tutulumu olan hastalarda sistolik fonksiyon bozukluğunu düşündüren '*triküspit s*' ölçümünün azaldığı görülmüştür. Ayrıca bu

hastalarda diastolik etkilenmeyi gösteren IVS'den elde edilen  $E/E'$  azalmıştır. Bu durum SLE'de kardiyovasküler ve nöropsikiyatrik tutulum açısından risk faktörlerinin benzerlik göstermesi ile açıklanmaktadır. Her ne kadar bu çalışmada antifosfolipid antikorlar ile kardiyak ve nörolojik etkilenme arasında istatistiksel anlamlı ilişki gösterilemediyse bile ortak patofizyolojik süreçlerin rol oynadığını düşünürsek NPSLE de kardiyak etkilenmenin artmış olması mantıklı görünmektedir. Yüz altı SLE hastasının dahil edildiği bir çalışmada antifosfolipid antikor pozitifliği ile nöropsikiyatrik olay gelişimi arasında anlamlı ilişki tesbit edilmiştir (90). Ward 3851 SLE hastası ve 43710 sağlıklı kontrol grubu ile kardiyovasküler ve serebrovasküler morbidite açısından yaptığı bir çalışmada sağlıklı popülasyona göre SLE'de akut miyokard infarktüsü ve serebrovasküler hadise riskinin 8 kat, konjestif kalp yetmezliği riskinin 11 kat arttığı tesbit edilmiştir (91).

Diskoid lupus eritematozusun % 28 oranlarında sistemik forma dönüşümü bildirilmiştir (92). Bizim de bir hastamızda diskoid LE olarak başlangıç mevcuttur. Bu hastalarda sistemik bulgular açısından uyanık olmakta fayda vardır. Kardiyolojik takip henüz rutin değilse bile semptomatoloji açıdan her vizitte sorgulanmalıdır.

SLE tanılı hastaların takibinde kardiyopulmoner tutulum olabileceğinin hatırlanması, ilgili semptomların her vizitte mutlaka sorgulanması, fiziki muayene ve vital bulgularında bu yönde pozitif bulguların saptanması halinde ivedilikle daha ileri inceleme yapılması; ayrıca hastaya göre uygun aralıklarla ve erken dönemde patolojileri saptayabilecek görüntüleme yöntemleri ile hastaların değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

Doku doppler ekokardiyografi SLE tanılı hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların erken tanısında yararlı görünmektedir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR

- SLE tanılı çocuklarda kontrol grubuna göre sağ ve solda IVRT ve IVCT değerleri artmış bulunmuş olup bu bulgular diastolik fonksiyon bozukluğu ile uyumludur.
- Hasta grubunda Tei indeksi kontrol grubuna göre anlamlı artmıştır. Bu bulgu sağ kalpte hem sistolik hem de diastolik fonksiyonlarda bozulma olduğunu göstermektedir.
- Tanı anında SLEDAI 12'nin altında olan ve 12 ve üzeri olan grupların doku doppler ekokardiyografi bulguları karşılaştırılmıştır. İstatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.
- Ayrıca hastaları son kontrolde SLEDAI 8'in altı ile 8 ve üzerinde şeklinde iki gruba ayırdığımızda gruplar arasında doku doppler ekokardiyografi bulguları açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
- SLE'de tanı yaşı arttıkça kardiyovasküler etkilenme artmaktadır.
- Ateroskleroz risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde 9 hastadan 7'sinde dislipidemi, tek ölçümde 26 hastadan 3'ünde, yaşam içi kan basıncı monitörizasyonu ile 9 hastadan 6'sında kan basıncı yüksekliği tesbit edildi. Aile öyküsü belirtilen 11 hastanın 3'ünde tromboz öyküsü mevcuttu. 26 hastanın 4'ü fazla tartıya sahip, 3'ü obez idi. 23 hastada steroid kullanımı mevcuttu. Antifosfolipid antikorlardan lupus antikoagülanı 4, Antikardiyolipin IgM 5, Antikardiyolipin IgG 6 hastada pozitif bulundu.
- Nöropsikiyatrik SLE'de kardiyovasküler etkilenme nöropsikiyatrik olmayan gruba göre artmıştır.
- Böbrek tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında doku doppler ekokardiyografi parametreleri açısından fark yoktur.
- Doku doppler ekokardiyografi SLE tanılı hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların erken tanısında noninvaziv bir alternatif görüntüleme yöntemidir.
- SLE tanılı hastaların takibinde kardiyopulmoner tutulum olabileceğinin hatırlanması, ilgili semptomların her vizitte mutlaka

sorgulanması, fiziki muayene ve vital bulgularında bu yönde pozitif bulguların saptanması halinde ivedilikle daha ileri inceleme yapılması; ayrıca hastaya göre uygun aralıklarla ve erken dönemde patolojileri saptayabilecek görüntüleme yöntemleri ile hastaların değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

- Doku doppler ekokardiyografi SLE tanılı hastalarda kardiyovasküler komplikasyonların erken tanısında yararlı görünmektedir. Bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 7. ÖZET

Sistemik lupus eritematozus tanılı hastalarda geç dönemde en önemli mortalite nedeni kardiyovasküler komplikasyonlardır. Bu çalışmada SLE’de kardiyovasküler etkilenmenin tesbitinde doku doppler ekokardiyografinin konvansiyonel ekokardiyografiye üstünlüğü araştırıldı.

Çocuk Nefroloji tarafından takip edilmekte olan SLE tanılı hastaların klinik, laboratuvar verileri retrospektif olarak toplandı ve ekokardiyografi bulguları kesitsel olarak değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen SLE tanılı 26 çocuk hastanın 2’si erkek (%8), 24’ü kız (%92), ortalama yaşı  $15,12 \pm 3,08$  yıl, izlem süresi ortalama  $33,58 \pm 22,42$  ay idi. Kontrol grubunda 18 kız (%95) ve 1 erkek (%5), yaş ortalaması  $14,11 \pm 2,54$  yıl olan 19 çocuk yer aldı. Hasta grubu ile kontrol grubunda yer alan çocukların yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi ( $p=0,24$ ). SLE’de kontrol grubuna göre Tei indeksi, sağ ve solda IVRT ve IVCT değerleri artmış bulundu. SLE’de tanı yaşı arttıkça kardiyovasküler etkilenme artmaktadır. Nöropsikiyatrik SLE’de kardiyovasküler etkilenme nöropsikiyatrik olmayan gruba göre artmıştır. Böbrek tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında doku doppler ekokardiyografi parametreleri açısından fark yoktur.

Sonuç olarak SLE’de diastolik fonksiyon etkilenmiştir. Doku doppler ekokardiyografi SLE kardiyovasküler komplikasyonlarının saptanmasında noninvaziv bir alternatif görüntüleme yöntemidir.

## 8. ABSTRACT

Cardiovascular complications are the most important mortality cause in late period of systemic lupus erythematosus. We aimed to search that if tissue doppler echocardiography is more usefull to show cardiovascular complications of SLE than standard echocardiography.

24 female (%92) and 2 male (%8) child with SLE treated at the Department of Pediatric Nephrology Akdeniz University Medical Faculty were evaluated sectionally. The mean age of patients was  $15,12\pm 3,08$  and mean follow-up period was  $33,58\pm 22,42$  months. The controle group contained 1 male (%5) and 18 female (%95) healty child with a mean age  $14,11\pm 2,54$  years. Age and gender values were similar between groups.

In SLE, left and right IVRT, IVCT and Tei index were founded increased. When the age increased at diagnosis, cardiovascular complications increased too. Neuropsychiatric SLE had severe cardiac manifestations.

In conclusion, diastolic functions were effected globally in SLE. The tissue doppler echocardiography might be usefull to obtain cardiovascular complications of SLE.

## 9. KAYNAKLAR

1. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Systemic Connective Tissue Diseases. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 286–350.
2. Khositseth A, Prangwatanagul W, Tangnararatchakit K, Vilaiyuk S, Su-Angka N. Myocardial performance index in active and inactive paediatric systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol.* 35(2):344–500.
3. Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus: A Review and Update. *J Pediatr.* 2018 May;196:22-30.e2.
4. Kamphuis S, Silverman ED. Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Sep 3;6(9):538–46.
5. Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Surviving the butterfly and the wolf: mortality trends in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2004 Aug;3(6):423–53.
6. Singh RR, Yen EY. SLE mortality remains disproportionately high, despite improvements over the last decade. *Lupus.* 2018 Sep 17;27(10):1577–81.
7. Yen EY, Singh RR. Brief Report: Lupus-An Unrecognized Leading Cause of Death in Young Females: A Population-Based Study Using Nationwide Death Certificates, 2000-2015. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Aug;70(8):1251–5.
8. Belmont HM, Abramson SB, Lie JT. Pathology and pathogenesis of vascular injury in systemic lupus erythematosus. Interactions of inflammatory cells and activated endothelium. *Arthritis Rheum.* 1996 Jan;39(1):9–22.
9. Mavrogeni S, Koutsogeorgopoulou L, Dimitroulas T, Markousis-Mavrogenis G, Kolovou G. Complementary role of cardiovascular imaging and laboratory indices in early detection of cardiovascular disease in

- systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2017 Mar 30;26(3):227–36.
10. Tucker LB, Uribe AG, Fernández M, Vilá LM, McGwin G, Apte M, et al. Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case-control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*. 2008 Apr;17(4):314–22.
  11. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, Clarke AE, Ward MM. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum*. 2007 Jun;56(6):2092–4.
  12. Tsonis IA, Avrameas S. Autoimmunity and pathophysiology. *J Autoimmun*. 2007 Dec 1;29(4):203–5.
  13. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, Caeiro F, Massardo L, Villa AR, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum*. 2005 Apr 1;52(4):1138–47.
  14. Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2003 Jul;56(7):481–90.
  15. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, Stahl NI, Decker JL, Notkins AL. Immune Interferon in the Circulation of Patients with Autoimmune Disease. *N Engl J Med*. 1979 Jul 5;301(1):5–8.
  16. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Diseases of the Immune System. In: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 218–26.
  17. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;
  18. Gilbert EL, Ryan MJ. Estrogen in cardiovascular disease during systemic lupus erythematosus. *Clin Ther*. 2014 Dec 1;36(12):1901–12.

19. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: Review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2003 Aug 1;48(8):2100–10.
20. Moschou D, Pipi E, Tsirogianni A. The history and recent advancements in antinuclear antibody testing. *J Res Pract Musculoskelet Syst.* 2017 Dec;01(02):50–4.
21. Perilloux BC, Shetty AK, Leiva LE, Gedalia A. Antinuclear antibody (ANA) and ANA profile tests in children with autoimmune disorders: a retrospective study. *Clin Rheumatol.* 2000;19(3):200–3.
22. Fabris M, Zago S, Tosolini R, Melli P, Bizzaro N, Tonutti E. Anti-DFS70 Antibodies: A Useful Biomarker in a Pediatric Case With Suspected Autoimmune Disease. *Pediatrics.* 2014 Dec 1;134(6):e1706–8.
23. Sherer Y, Gorstein A, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: More than 100 different antibodies found in SLE patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004 Oct 1;34(2):501–37.
24. Sinha R, Raut S. Pediatric lupus nephritis: Management update. *World J Nephrol.* 2014 May 6;3(2):16–23.
25. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan S V, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Feb;15(2):241–50.
26. Atukorala I, Weeratunga P, Kalubowila J, Ranasinghe H, Gunawardena N, Lanerolle R, et al. Cardiovascular Risk in Lupus Nephritis: Do Renal Disease-Related and Other Traditional Risk Factors Play a Role? Vol. 26, *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015.
27. Lee HJ, Sinha AA. Cutaneous lupus erythematosus: Understanding of clinical features, genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity.* 2006 Jan 7;39(6):433–44.
28. Viguier M, Pinquier L, Cavelier-Balloy B, de la Salmonière P, Cordoliani F, Flageul B, et al. Clinical and histopathologic features and immunologic

- variables in patients with severe chilblains. A study of the relationship to lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2001 May;80(3):180–8.
29. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Aug 1;23(4):495–506.
  30. Ceccarelli F, Perricone C, Cipriano E, Massaro L, Natalucci F, Capalbo G, et al. Joint involvement in systemic lupus erythematosus: From pathogenesis to clinical assessment. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Aug;47(1):53–64.
  31. Veiga CS, Coutinho DS, Nakaie CMA, Campos LMA, Suzuki L, Cunha MT, et al. Subclinical pulmonary abnormalities in childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2016 May 4;25(6):645–51.
  32. Cerveri I, Fanfulla F, Ravelli A, Zoia MC, Ramenghi B, Spagnolatti L, et al. Pulmonary function in children with systemic lupus erythematosus. *Thorax*. 1996 Apr 1;51(4):424–8.
  33. Thakur N, Chandra J, Dhingra B, Singh V. Pediatric lupus: varied haematological picture and presentation. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015 Mar;31(1):68–70.
  34. Sasidharan PK, Bindya M, Sajeeth Kumar KG. Hematological Manifestations of SLE at Initial Presentation: Is It Underestimated? *ISRN Hematol*. 2012 Jul 9;2012:1–5.
  35. Ferraria N, Rocha S, Fernandes VS, Correia T, Gonçalves E. Juvenile systemic lupus erythematosus with primary neuropsychiatric presentation. *BMJ Case Rep*. 2013 Jan 25;2013.
  36. Bariş S, Karakoç-Aydiner E, Özen A, Kaçmaz M, Namar M, Türkdoğan D, et al. Early-onset neurolupus: A challenge for pediatricians. 2015;
  37. Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2018 Feb;44(1):165–75.

38. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2006 May;85(3):147–56.
39. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2003 Sep;82(5):299–308.
40. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997 Sep;40(9):1725.
41. Petri M, Orbai A-M, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012 Aug;64(8):2677–86.
42. Sag E, Tartaglione A, Batu ED, Ravelli A, Khalil SMA, Marks SD, et al. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. *Clin Exp Rheumatol*. 32(3):440–4.
43. Fonseca AR, Gaspar-Elsas MIC, Land MGP, de Oliveira SKF. Comparison between three systems of classification criteria in juvenile systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2015 Feb;54(2):241–7.
44. Hartman EAR, van Royen-Kerkhof A, Jacobs JWG, Welsing PMJ, Fritsch-Stork RDE. Performance of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria versus the 1997 American College of Rheumatology classification criteria in adult and juvenile systemic lupus erythematosus. A systematic review and meta-an. *Autoimmun Rev*. 2018 Mar 1;17(3):316–22.
45. Thakral A, Klein-Gitelman MS. An Update on Treatment and Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatol Ther*. 2016 Dec 30;3(2):209–19.

46. Karp I, Abrahamowicz M, Fortin PR, Pilote L, Neville C, Pineau CA, et al. Recent corticosteroid use and recent disease activity: Independent determinants of coronary heart disease risk factors in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum.* 2008 Feb 15;59(2):169–75.
47. Sun L, Liu M, Li R, Zhao Q, Liu J, Yang Y, et al. Hydroxychloroquine, a promising choice for coronary artery disease? *Med Hypotheses.* 2016 Aug 1;93:5–7.
48. Miner JJ, Kim AHJ. Cardiac Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014 Feb;40(1):51–60.
49. Knockaert DC. Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *Eur Heart J.* 2007 May 31;28(15):1797–804.
50. Thomas G, Mancini J, Jourde-Chiche N, Sarlon G, Amoura Z, Harlé J-R, et al. Mortality Associated With Systemic Lupus Erythematosus in France Assessed by Multiple-Cause-of-Death Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Sep 1;66(9):2503–11.
51. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. The interplay of inflammation and cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010 Feb 28;13(1):203.
52. Kreps M.D. A, Paltoo B.A. K, McFarlane M.D I. Cardiac Manifestations in Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Med Case Reports.* 2018 Oct 10;6(9):180–3.
53. Rubin LA, Urowitz MB, Gladman DD. Mortality in systemic lupus erythematosus: the bimodal pattern revisited. *Q J Med.* 1985 Apr;55(216):87–98.
54. Ishikawa S, Segar WE, Gilbert EF, Burkholder PM, Levy JM, Viseskul C. Myocardial Infarct in a Child With Systemic Lupus Erythematosus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1978 Jul 1;132(7):696.
55. Göksedef D, Ömeroğlu SN, Denli Ş, Üreyen C, Sayılğan C, İpek G.

Sistemik Lupus Eritematozuslu Bir Olguda Aort Yetmezliği Nedeniyle Aort Kapak Replasmanı. Cerrahpafla Tıp Derg. 2008;39(2):73–5.

56. Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov 1;76(11):1788–96.
57. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006 Feb;4(2):295–306.
58. Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, Cervera R, Gattorno M, Garay S, et al. Pediatric Antiphospholipid Syndrome: Clinical and Immunologic Features of 121 Patients in an International Registry. *Pediatrics*. 2008 Nov 1;122(5):e1100–7.
59. Ma J, Song H, Wei M, He Y. Clinical characteristics and thrombosis outcomes of paediatric antiphospholipid syndrome: analysis of 58 patients. *Clin Rheumatol*. 2018 May 26;37(5):1295–303.
60. Doğan M. Sol-sağ Őantlı kalp hastalıklı çocukların kardiyak fonksiyonlarının klasik ekokardiyografi ve Doku Doppler Ekokardiyografi yöntemi ile değerlendirilmesi. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Selçuk Üniveristesi Tıp Fakültesi, Konya; 2007.
61. Park myung k., George R. *Pediyatrik kardiyoloji*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier; 2008. 93–97 p.
62. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 7(5):441–58.
63. Bozkurt C, Arman Örün U, Ulya Ertem A, Öcal B, Şahin G, Yüksek N, et

- al. Çocukluk çağı Hodgkin lenfoma hastalarının uzun dönem izlemlerinde kalp işlevlerinin doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ile değerlendirilmesi. *Türk Pediatr Arşivi*. 2011 Sep 15;46(3):228–33.
64. Anavekar NS, Oh JK. Doppler echocardiography: A contemporary review. *J Cardiol*. 2009 Dec 1;54(3):347–58.
65. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol*. 1992;18(6–7):651–4.
66. Kocabaş A. Antrasiklinlere bağlı gelişen erken kardiyotoksisitenin doku doppler görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmesi. Yan Dal Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Antalya; 2009.
67. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: A useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2001 Dec 1;14(12):1143–52.
68. Karataş Torun N. Adenoid hipertrofisine bağlı üst solunum yolu tıkanıklığı nedeniyle adenoidektomi yapılan çocuklarda ameliyat öncesi ve sonrası sağ kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Antalya; 2014.
69. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol*. 1995 Aug;26(2):135–6.
70. Pietrzak R, Werner B. Right ventricular function assessment using tissue Doppler imaging and speckle tracking echocardiography. *J Ultrason*. 2014 Sep;14(58):328–38.
71. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A

- comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000 Oct 10;102(15):1788–94.
72. Erbel R, Wallbridge DR, Zamorano J, Drozd J, Nesser HJ. Tissue Doppler echocardiography. *Heart*. 1996 Sep;76(3):193–6.
73. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Oct 1;32(4):865–75.
74. Sohn D-W, Chai I-H, Lee D-J, Kim H-C, Kim H-S, Oh B-H, et al. Assessment of Mitral Annulus Velocity by Doppler Tissue Imaging in the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol*. 1997 Aug 1;30(2):474–80.
75. Kadappu KK, Thomas L. Tissue Doppler Imaging in Echocardiography: Value and Limitations. *Hear Lung Circ*. 2015 Mar 1;24(3):224–33.
76. Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb 1;29(2):288–91.
77. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 2(5):358–67.
78. Gin P-L, Wang W-C, Yang S-H, Hsiao S-H, Tseng J-C. Right Heart Function in Systemic Lupus Erythematosus: Insights from Myocardial Doppler Tissue Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006 Apr 1;19(4):441–9.
79. Chang JC, Xiao R, Mercer-Rosa L, Knight AM, Weiss PF. Child-onset systemic lupus erythematosus is associated with a higher incidence of myopericardial manifestations compared to adult-onset disease. *Lupus*. 2018 Nov 14;27(13):2146–54.
80. Chen J, Tang Y, Zhu M, Xu A. Heart involvement in systemic lupus

- erythematosus: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2016 Oct 9;35(10):2437–48.
81. Tas UM, Erdogan MA, Eralp B, Bambul N, Ciftci H. Evaluation of diastolic function in rheumatoid arthritis by doppler echocardiography and tissue doppler imaging. *Med J Goztepe Train Res Hosp*. 2010 Jun 30;25(2):82–5.
  82. Baştuğ F, Poyrazoğlu H, Gündüz Z, Tülpar S, Düşünsel R. Juvenile Lupus Erythematosus: Fourteen Years of Experience. *Turkish J Rheumatol*. 2011 Dec 28;26(4):308–15.
  83. Buonauro A, Sorrentino R, Esposito R, Nappi L, Lobasso A, Santoro C, et al. Three-dimensional echocardiographic evaluation of the right ventricle in patients with uncomplicated systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019 Apr 18;28(4):538–44.
  84. Dedeoglu R, Şahin S, Koka A, Öztunç F, Adroviç A, Barut K, et al. Evaluation of cardiac functions in juvenile systemic lupus erythematosus with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Clin Rheumatol*. 2016 Aug 3;35(8):1967–75.
  85. Tselios K, Gladman DD, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus and pulmonary arterial hypertension: links, risks, and management strategies. *Open access Rheumatol Res Rev*. 2017;9:1–9.
  86. Posadas-Romero C, Torres-Tamayo M, Zamora-González J, Aguilar-Herrera BE, Posadas-Sánchez R, Cardoso-Saldaña G, et al. High insulin levels and increased low-density lipoprotein oxidizability in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004 Jan;50(1):160–5.
  87. Petri MA, Kiani AN, Post W, Christopher-Stine L, Magder LS. Lupus Atherosclerosis Prevention Study (LAPS). *Ann Rheum Dis*. 2011 May 1;70(5):760–5.

88. Raymond W, Eilertsen G, Nossent J. Hypocomplementemia as a Risk Factor for Organ Damage Accrual in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res*. 2018;2018:8051972.
89. Gandino IJ, Scolnik M, Bertiller E, Scaglioni V, Catoggio LJ, Soriano ER. Complement levels and risk of organ involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med*. 2017;4(1):e000209.
90. Harel L, Sandborg C, Lee T, von Scheven E. Neuropsychiatric manifestations in pediatric systemic lupus erythematosus and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol*. 2006 Sep 1;33(9):1873–7.
91. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1999 Feb 1;42(2):338–46.
92. Chong BF, Song J, Olsen NJ. Determining risk factors for developing systemic lupus erythematosus in patients with discoid lupus erythematosus. *Br J Dermatol*. 2012 Jan;166(1):29–35.