



**T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI HASTANESİ ÇOCUK ROMATOLOJİ
POLİKLİNİĞİNE MART/2016-MART/2019 YILLARI ARASINDA
BAŞVURAN JÜVENİL SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI
HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, KLİNİK İZLEMLERİ,
LABORATUVAR BULGULARI, HASTALIĞIN PROGNOZU VE TEDAVİ
YANITLARININ GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. ECE FULDEN AYRIM
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

SAMSUN-2019



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI HASTANESİ ÇOCUK ROMATOLOJİ
POLİKLİNİĞİNE MART/2016-MART/2019 YILLARI ARASINDA
BAŞVURAN JÜVENİL SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI
HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ, KLİNİK İZLEMLERİ,
LABORATUVAR BULGULARI, HASTALIĞIN PROGNOZU VE TEDAVİ
YANITLARININ GERİYE DÖNÜK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ece Fulden AYRIM
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Özlem AYDOĞ

SAMSUN-2019

TEŞEKKÜR

Hayata karşı duruşuyla ilham kaynağı olan; mesleki bilgi, donanım ve değerleriyle örnek aldığım sevgili tez hocam Prof. Dr. Özlem Aydoğ başta olmak üzere tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri, yan dal uzmanları, hemşireleri, sekreterleri ve personeline;

Asistanlık eğitimim boyunca yanımda olan Sebahattin Memiş, Gizem Korkmaz, Gizem Sorkulu, Aylin Türköz, Hatice Albayrak, Eda Şahin, Merve Arpacıoğlu ve Zehra Sucu başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma;

Hayatımın mimarları fakülte yıllarımdan beri yanımda olan Tuğçe Yüksel, Sevinç Çağlar, Merve Öztürk, Coşkun Armağan, Gizem Korkut ve Yılmaz Cankurtaran başta olmak üzere adını sayamadığım Dokuz Eylül Tıp Fakültesi 2014 mezunlarına;

Ve doğumumdan bu yana sonsuz sevgilerini bana hissettiren canım anneme, babama, kardeşime ve kuzenim Taygun Çağlar'a teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Ad: Ece Fulden
Soyad: AYRIM
Doğum Yeri: Manisa
Doğum Tarihi: 24.02.1989
Görev Yeri: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Yabancı Dil: İngilizce
E-Posta Adresi: eceayrim@gmail.com

Tarih

Akademik Eğitim

2007-2014 Tıp Fakültesi; Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
30.06.2015- Uzmanlık; Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Varsa, İyi Klinik Uygulamalar Kapsamında Aldığı Eğitimler.

10-11.11.2017 Çocuklarda İleri Yaşam Desteği Kursu

Akademik Ünvanları

26.02.2014- Araş. Gör. Dr.

İş Tecrübesi

2014-2015 Gemlik Muammer Ağım Devlet Hastanesi(5 ay)
2015- Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

BEYAN

“Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Romatoloji Polikliniğine Mart/2016-Mart/2019 Yılları Arasında Başvuran Jüvenil Sistemik Lupus Eritematozus Tanılı Hastaların Demografik Özellikleri, Klinik İzlemleri, Laboratuvar Bulguları, Hastalığın Prognozu ve Tedavi Yanıtlarının Geriye Dönük Değerlendirilmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Ece Fulden AYRIM

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada polikliniğimize başvuran juvenil sistemik lupus eritematozus (jSLE) tanılı hastaların; klinik ve laboratuvar bulguları geriye dönük araştırılarak, organ tutulum sıklığının, tedavi cevaplarının ve hastalık prognozunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç/Hastalar ve Yöntem: Polikliniğimize Mart/2016-Mart/2019 yılları arasında başvuran, 18 yaşından küçük ve SLE SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 kriterlerine göre jSLE tanısı almış olgular değerlendirmeye alındı. Hastaların demografik özellikleri, klinik semptom ve şikayetleri, laboratuvar bulguları, renal biyopsi sonuçları, tedavileri ve prognoza ait verileri kaydedildi.

Bulgular: Çalışma kapsamında 28 hasta (22 kız, 6 erkek) incelendi. Hastaların takip süresi ortalama 2 yıl 5 ay (min-maks: 6 ay-5 yıl 10 ay) olarak belirlendi. En sık görülen klinik semptom halsizlik (19 hasta, %67,9) olarak belirlendi. Yirmi hastada (%71,4) anemi saptandı. ANA ve anti-dsDNA pozitiflikleri çalışmamızda sırasıyla %92,9 ve %50 olarak tespit edildi. En sık görülen organ tutulumu renal tutulum olarak gözlemlendi (n: 16, %57,1). En çok uygulanan tedavinin hidroklorokin ve kortikosteroid olduğu saptandı. Hastaların son kontrolünde; 20 hasta (%89,2) komplet remisyonda, beş hasta (%17,8) parsiyel remisyonda iken; üç hastamızda kronik böbrek hastalığı gelişti.

Tartışma ve Sonuç: Ülkemizden bildirilen çalışmalar incelendiğinde; jSLE hastaları açısından bölgesel farklılıklar olduğu görülmektedir. Çalışmamız Karadeniz Bölgesi'ndeki jSLE'li çocukların profillerini belirleme açısından yapılan ilk çalışmadır. İleride yapılacak çok merkezli çalışmalar ile jSLE hastalarının Türkiye'deki bölgesel profillerinin çıkarılması ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Juvenil Sistemik Lupus Eritematozus, pediatrik romatoloji, pediatrik nefroloji

ABSTRACT

Objective: It was aimed to determine the frequency of organ involvement, treatment response and disease outcome by retrospectively investigating the clinical and laboratory findings of patients with juvenile systemic lupus erythematosus (jSLE) who were admitted to our outpatient clinic.

Methods: Patients who were admitted to our outpatient clinic between March/2016 and March/2019, under the age of 18 and diagnosed as jSLE according to the criteria of SLE SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 were evaluated. The data related to demographics characteristics, clinical symptoms and signs, laboratory findings, renal biopsy results, treatments and prognosis of the patients were recorded.

Results: Twenty-eight patients (22 girls, 6 boys) were investigated in the study. The average follow-up period was 2 years and 5 months (min-max: 6 months-5 years and 10 months). The most common clinical symptom was fatigue (19 patients, 67.9%). Twenty patients (71.4%) had anemia. ANA and anti-dsDNA positivity were detected as 92.9% and 50%, respectively. Renal involvement (n: 16; %57,1) was observed as the most common organ involvement. Hydroxiklorokin and corticosteroid were the most commonly used drugs. At the patient's final visits, while 20 patients (89.2%) were in complete remission and five (17.8%) were in partial remission; three patients had chronic kidney disease.

Discussion and Conclusion: When the studies reported from our country are examined, it is seen that there are regional differences in terms of jSLE patients. This is the first study to determine the profiles of children with jSLE in the Black Sea region.

Regarding to jSLE patients, defining the regional profiles in Turkey and determining the appropriate treatment strategies in future multicenter studies is important.

Keywords: Juvenile Systemic Lupus Erythematosus, pediatric rheumatology, pediatric nephrology

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZGEÇMİŞ.....	ii
BEYAN	iii
ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım ve Tarihçe	2
2.2. Epidemiyoloji.....	3
2.3. Etiyoloji.....	3
2.3.1. Genetik faktörler	3
2.3.2. Hormonal faktörler.....	5
2.3.3. Çevresel faktörler	6
2.3.4. İmmünolojik faktörler	7
2.4. Patofizyoloji	8
2.5. SLE Patogenez ve Hastalık Progresyon Modeli	8
2.6. Klinik Bulgular	9
2.6.1. Konstitusyonel bulgular	10
2.6.2. Hematolojik bulgular	11
2.6.3. Mukokutanöz tutulum	13
2.6.4. Renal tutulum	14
2.6.5. Kas iskelet tutulumu.....	15
2.6.6. Nöropsikiyatrik tutulum	16
2.6.7. Kardiyak tutulum	16
2.6.8. Gastrointestinal tutulum	18
2.6.9. Pulmoner tutulum.....	18
2.7. Laboratuvar Bulguları	20
2.8. Tanı	22
2.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	26

2.10. Tedavi	27
2.10.1. Konvansiyonel immün modülasyon ya da supresyonu	27
2.10.2. Mevcut Hedef Odaklı Yaklaşımlar	29
2.11. Prognoz	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	32
3.1. Çalışma Şekli	32
3.2. İstatistiksel Analiz.....	32
3.3. Etik Kurul.....	33
4. BULGULAR.....	34
4.1. Demografik Özellikler	34
4.2. Hastaların Başvuru Anındaki Klinik Semptom ve Bulguları.....	35
4.3. Laboratuvar Bulguları	36
4.4. Otoantikör Panel Bulguları	38
4.5. Organ Tutulumuna İlişkin Komplikasyonlar ve Organ Biyopsisi ile İlgili Sonuçlar .	39
4.6. Hastalara Uygulanan Tedaviler.....	41
4.7. Prognoz	43
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	53
7. KAYNAKLAR	57
8. EKLER	70

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABY:	Akut böbrek yetmezliği
ACE:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACR:	Amerikan Romatizma Koleji
AFR:	Akut faz reaktanları
ANA:	Antinükleer antikor
Anti- dsDNA:	Anti-çift sarmal deoksiribo nükleik asit
Anti-Sm:	Anti-Smith
APLS:	Antifosfolipid sendromu
Ark.:	Arkadaşları
AZA:	Azatiopurin
BILAG:	British Isles Lupus Assessment Group
CMV:	Sitomegalovirüs
CPM:	Siklofosfamid
CRP:	C-reaktif protein
CTLA-4:	Sitotoksik T Lenfosit Antijen 4
CVID:	Kombine immün yetmezlik
DES:	Dietilstilbestrol
DXA:	Dual x-ray absorbsiyometri
EBV:	Epstein-Barr virüsü
ECLAM:	European Consensus Lupus Activity Measurement
eCrCL:	Tahmin edilen kreatinin klirensi
EKG:	Ekokardiyografi
EMG:	Elektromanyetik görüntüleme
eoSLE:	Erken başlangıçlı SLE
ESH:	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR:	Avrupa Romatizma Birliği
FMF:	Ailesel Akdeniz Ateşi
GN:	Glomerülonefrit
GİS:	Gastrointestinal sistem
HLA:	İnsan lökosit antijenleri
IFN:	İnterferon
IgA:	İmmünglobülin A
IgG:	İmmünglobülin G
IgM:	İmmünglobülin M
IL:	İnterlökin
ISN/RPS:	Uluslararası Nefroloji/Renal Patoloji Derneği
IVIG:	İntravenöz immünglobülin
JAK:	Janus kinaz
jSLE:	Jüvenil sistemik lupus eritematozus
KBH:	Kronik böbrek hastalığı
K/E oranı:	Kadın/erkek oranı
LN:	Lupus nefriti
MAS:	Makrofaj aktivasyon sendromu
MD GLOBAL:	Physician's Global Assessment of Disease Activity
MMF:	Mikofenolat Mofetil
MR:	Manyetik rezonans görüntüleme
MTX:	Metotreksat

Ort.:	Ortalama
PRES:	Posterior reversibl ensafalopati sendromu
RTX:	Rituksimab
SHARE:	Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe
SLAM:	Systemic Lupus Activity Measure
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
SLEDAI:	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC:	Uluslararası Sistemik Lupus Klinikleri İşbirliği
SLICC/ACR DI; SDI:	Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index
TGF:	Transforming büyüme faktörü
TNF-α:	Tumör nekrozis faktör alfa
TLR:	Toll-like reseptörleri
UV:	Ultraviyole
WBC:	Beyaz kan hücresi sayısı
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü
%:	Yüzde

TABLÖLAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. SLE ile ilişkili genler	5
Tablo 2. Uluslararası Nefroloji/Renal Patoloji Derneği 2003 lupus nefriti sınıflaması (ISN/RPS 2003)	15
Tablo 3. SLE'nin klinik özellikleri	20
Tablo 4. SLE'deki otoantikörler ve hastalık ile ilişkileri	22
Tablo 5. ACR 1997 kriterleri	23
Tablo 6. SLICC 2012 revizyonu	24
Tablo 7. EULAR/ACR sistemik lupus eritematozus için sınıflandırma kriterleri (2019)	25
Tablo 8. jSLE hastalarının demografik özellikleri ve aile öyküsüne ait bulgular	35
Tablo 9. jSLE hastalarının kliniğe başvuru semptom ve bulguları	36
Tablo 10. jSLE tanılı hastaların hemogram ve biyokimyasal verileri	37
Tablo 11. jSLE hastalarının otoantikör panel sonuçları	38
Tablo 12. jSLE hastalarının klinik böbrek tutulumları	41
Tablo 13. Böbrek tutulumu olan jSLE hastalarının böbrek biyopsi sonuçları	41
Tablo 14. jSLE hastalarında kullanılan tedaviler	42
Tablo 15. jSLE hastalarının K/E oranlarının literatür ile kıyaslaması	45
Tablo 16. Tanı yaşı ve şikayetlerin başlaması ile tanı arasında geçen sürenin literatür ile kıyaslaması	45
Tablo 17. jSLE hastalarının başvurusundaki klinik semptom ve bulgularının literatür ile kıyaslaması	47
Tablo 18. Otoimmün profili bulgularının ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile kıyaslaması	47
Tablo 19. Hemogram verilerinin ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile kıyaslaması	48
Tablo 20. jSLE hastalarının enfeksiyon parametreleri ve kompleman verilerinin literatür ile kıyaslaması	49
Tablo 21. Çalışmamızda uygulanan tedavilerin ülkemizden bildirilen diğer çalışmalar ile kıyaslaması	50
Tablo 22. Biyopsi sonuçlarının literatür ile kıyaslaması	52

ŞEKİLLER

Sayfa
9

Şekil 1. SLE patogenezi ve hastalık progresyon modeli



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Jüvenil başlangıçlı sistemik lupus eritematozus (jSLE) birçok organ ve sistemi etkileyen, kronik, epizodik, inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. Patogenezi hala tam anlaşılamamış olmamakla birlikte, yapılan çalışmalarda adaptif immün sistem hücrelerinin (T ve B lenfositler), kişinin kendi antijenlerine karşı gelişen otoantikorların ve immün komplekslerin, damar ve dokularda ortaya çıkardığı inflamasyon ile birlikte klinik bulguların ortaya çıktığı düşünülmektedir(1).

jSLE erişkinlerdeki sistemik lupus eritematozus (SLE) ile kıyaslandığında temelde aynı hastalık olmasına rağmen hastalığın daha uzun süre boyunca aktif seyretmesinden dolayı, fiziksel ve psikolojik büyüme ve gelişmeye erişkine göre çok daha fazla oranda negatif yönde etkilenmektedir (2).

jSLE ile ilgili ülkemizde yapılmış bölgesel çalışmalar incelendiğinde Konya ilinde yapılmış ve İç Anadolu Bölgesine ilişkin verileri sunan bir tez çalışması olduğu görülmektedir (3). Bununla birlikte, farklı coğrafi bölgelerdeki yaşam tarzı ve genetik yapıdaki değişiklikler göz önüne alındığında, bu faktörlerin jSLE üzerine etkilerini araştırma gerekliliği gündeme gelmektedir.

Bu çalışma ile çocuk romatoloji polikliniğimize başvurmış jSLE tanılı hastaların demografik bilgilerini, klinik ve laboratuvar bulgularını, tedaviye cevaplarını retrospektifolarak taramayı ve bu verileri derleyerek hastalığın bölgemizdeki durumuna ışık tutmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

SLE, karşımıza farklı klinik ve laboratuvar bulgularla çıkan, bireyler arasında değişkenlik gösteren, multisistemik, otoimmün ve inflamatuar bir bağ dokusu hastalığıdır. Hastalık hücre çekirdek komponentleri, sitoplazmik içerik ve hücre membranı antijenine karşı antikor oluşumu ile karakterizedir. Etkilenen organların kapiller damarlarındaimmünkomplekslerin ve patojen otoantikorların birikmesi ile ortaya çıkar.

Lupus kelimesi Latince 'kurt' anlamına gelmektedir ve ilk kez kurdun yüzündeki beyaz işaretlere benzeyen karakteristik, kelebek benzeri SLE deri bulgularını tanımlamak için 13. yüzyılda kullanılmıştır. Hastalığın tarihçesi üç dönemde incelenir. Sadece deri tutulumunun tariflendiği dönem 'klasik dönem', sistemik tutulumundan da bahsedilen dönem 'neoklasik dönem', lupus eritematozus hücresinin keşfedildiği dönem ise 'modern dönem' olarak isimlendirilir. İçinde bulunduğumuz dönem ise altta yatan immünolojik intoleransı çeşitli hücre, biyolojik ve moleküler tetkiklerle temellendirmeye çalıştığımız 'postmodern lupus dönemi' olarak adlandırılabilir (4).

Yukarıda belirtilen dönemler ışığında, SLE'nin cilt tutulumu, ilk kez Cazenava tarafından 1851 yılında tanımlanmış, 1872 yılında ise Kaposi tarafından bazı hastalarda, cilt tutulumuna ek kalp ve böbrek tutulumu gibi sistemik tutulumdan bahsedilmiştir. Daha sonrasında, 1930'lu yıllarda, Alman literatüründe Klinge lupusun bir kollajen doku hastalığı olduğunu ispatlamıştır. Holman ve Kunkel tarafından 1957 yılında, immünfloresan teknik kullanılarak nükleer partiküllere karşı direkt otoantikorlar belirlenmiş ve günümüze kadar 30'dan fazla nükleer antijen tanımlanmıştır (4).

Lupus vakalarının yaklaşık %20'lik bir kısmının çocukluk çağında başladığı kabul edilmesine rağmen, jSLE 1950'lerden önce nadiren tariflenmiştir.

2.2. Epidemiyoloji

Dünyada SLE prevelansı 40-200/100.000 gösterilirken, Türkiye'de bu oranın 59/100.000 olduğu bildirilmiştir (5). SLE her yaşta görülebilmekle birlikte en sık 13-40 yaş aralığında görülmektedir. Bu hastaların büyük bir kısmını doğurganlık çağındaki kadınlar oluşturmaktadır. Kadın erkek oranı 9/1 şeklinde iken, çocukluk yaş döneminde bu oran 8/1 olarak bildirilmiştir. Puberte öncesi bu oran 4/1'e kadar düşmektedir. jSLE çocukluk döneminde ilk beş yaştan önce nadir görülmekle birlikte, yaşamın ilk dekadı sonrasında pik yapmaktadır.

jSLE insidansı ırka ve nüfusa göre değişkenlik göstermekte olup; Asya, Afrika, Kuzey Amerika ve İspanyol/Latin kökenlilerin, Avrupa kökenlilerden daha sık ve daha ciddi şekilde etkilendiği saptanmıştır (6).

2.3. Etiyoloji

Hastalığın etiolojisinde kesin bir neden hala bilinmemekte olup, çeşitli genetik, hormonal, immün, epigenetik ve çevresel faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir.

2.3.1. Genetik faktörler

SLE, multigenetik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Genelde birçok genetik faktörün etkileşimi söz konusu olmakla birlikte bazı vakalarda Mendelien kalıtım da gözlenebilir. Hastalığın ortaya çıkması için belli şartların bir araya gelmesinin gerekliliği savunulmaktadır. Geçtiğimiz 10 yılda yapılmış genom çapında ilişkilendirme çalışmalarında, SLE hastalarında çevresel faktörlerle tetiklenerek hastalığın ortaya çıkmasına yol açabilecek 50 gen lokusunun var olduğu gösterilmiştir (7,8) (Tablo 1).

Doğal bağışıklık sisteminin önemli bir parçası olan kompleman sisteminin görevi, doğal ve adaptif bağışıklık sistemleri arasında köprü vazifesi görerek, B hücre aktivasyonunun kontrolünü sağlamak bunun yanı sıra apoptotik hücreleri ve immün kompleksleri temizlemektir.

Kompleman eksikliğinde tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar görülebileceği gibi SLE benzeri otoimmün hastalıklar ile de karşılaşılabilir. Homozigot C1q eksikliği

olanların %90'ının, C4 eksikliği olanları %60'ının, C2 eksikliği olanların %30'unun SLE kliniğine sahip olduğu gözlemlenmiştir. Kompleman eksikliğinin SLE hastalığındaki patogenezi ile ilgili ortaya atılan mekanizmalar arasında apoptotik hücre ve immün komplekslerin temizlenememesi, self antijenlere karşı tolerans kaybı ve anormal sitokin üretimi bulunmaktadır.

Kompleman C1'in C1q, C1s, C1r gibi alt grupları bulunmaktadır. Sağlam C1q'nun INF- α , IL-6, IL-8, TNF- α üzerine düzenleyici etkisi bulunmakta ve bu sitokinler SLE varlığında artmaktadır. C1s ve C1r eksikliği nadir görülmekle birlikte, C1q eksikliği SLE gelişimi açısından ciddi risk faktörüdür. C1q'nun C1AQ, C1QB, C1QC genetik lokuslarından C1AQ mutasyonunun hastalıkla daha yakın bir ilişkisi vardır (9).

Kompleman faktör H, kompleman yolunun inhibitörü olarak görev yapar. SLE hastalarında azalmış kompleman H seviyesi tespit edilmiştir ve SLE'de görülen immün disregülasyondan, kompleman inhibitörünün azalması sonucu kompleman yolunun aşırı aktivasyonunun sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

SLE tanılı bir kardeşe sahip olunması durumunda genel nüfusa kıyasla hastalık geliştirme riski 20 kat artmaktadır. SLE'nin tek yumurta ikizlerinde birlikte görülme olasılığı %24, çift yumurta ikizlerinde ise %2 civarındadır (10).

Yapılan çalışmalarda insan lökosit antijenleri (HLA) ile SLE arasında da ilişki bulunmuştur. Beyaz toplumda HLA-DR2 ve HLA-DR3 alelleri, Afro-Amerikanlarda ise HLA-DR2 ve HLA-DR7 alelleri ile SLE arasında ilişki gösterilmiştir (9).

Yapılan başka bir çalışmada da farklı kromozomlardaki genlerin nefrit (2q34), hemolitik anemi (11q14), diskoid lupus, trombositopeni (11p13) ve vitiligo (17p12) gibi klinik alt gruplarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (11).

Tablo 1. SLE ile ilişkili genler

<u>B VE T HÜCRE FONKSİYONU</u>	<u>DNA TAMİRİ</u>
• IL-10 • PDCD1 • PRL • PTPN22 • FYB • TNFSF4 • BANK1 • RASGRP3 • VDR • CTLA-4	• XRCC 1, 3, 4 • STK17A
	<u>İNTERFERON REGÜLASYONU</u>
	• IFIH1 • IRF-5 • TLR7,8,9 • TYK2 • STAT4

2.3.2. Hormonal faktörler

Hastaların seks hormonu metabolizmalarında anormallikler mevcut olup testosteron katabolizması artmış ve serum düzeyleri düşük bulunmuştur. Aynı zamanda östrojen hormonu C-16 pozisyonunda hidroksillenerek daha yüksek östrojenik aktiviteye sahip olan 6 (OH)'li metabolitlerine dönüşmektedir. Östrojen doğal ve adaptif immün sistem üzerinde etki göstererek Th1 ve Th2 cevabını, ayrıca dendritik hücreler ve makrofajlara antijen sunumunu kontrol eder. Aynı zamanda östrojen timositleri, B hücrelerini, CD8 + ve CD4 + T hücrelerini, makrofajları, IL-1 gibi sitokinlerin salınmasını ve HLA, endotel hücresi adezyon moleküllerinin (VCAM, ICAM) ekspresyonunu uyarır(12). Postmenapozal hormon replasman tedavisi alanlarda ve östrojen içerikli oral kontraseptif kullananlarda SLE riski artmış olarak tespit edilmiştir.

Seks hormonlarından immünglobulin salgılayan B hücrelerinin miktarı da etkilenmektedir. Maymun deneylerinde menstrüal siklus sürecinde immünglobülin G (IgG) ve immünglobülin A (IgA) sağlayan B hücrelerin değiştiği, progesteron tedavisi ile bu hücre seviyelerinde düşme meydana geldiği gösterilmiştir.

Endokrin bozucuların da otoimmüniteyi tetiklediği savunulmaktadır. Bunlardan iyi bilinen Dietilstilbestrol (DES) ile intrauterin maruziyet sonucu SLE olan olgular bildirilmiştir.

Progesteron ve prolaktin de otoimmün aktiviteyi etkilemekte olup SLE patogeneğinde rol oynamaktadırlar. Progesteron, yüksek östrojen seviyesiyle birlikte, otoantikor üretimini destekleyen Th2 yanıtını geliştirir(13). Prolaktin ise ön hipofizden salgılanan immünstimulan bir hormondur. Östrojenin B lenfositleri üzerindeki uyarıcı etkisi prolaktine bağımlıdır. Prolaktin salınımı beyinde dopamin ile inhibe edilmektedir. SLE hastalarında kullanılan bromokriptin (dopamin analogu) hastalık aktivitesini olumlu etkilemekte olup, hastalarda yüksek prolaktin düzeyleri klinik ile paralellik gösterdiği saptanmıştır(14,15).

2.3.3. Çevresel faktörler

Ultraviyole (UV) ışınları, toksinler, sigara kullanımı, ilaçlar, enfeksiyöz ajanlar (bakteriyel DNA/endotoksinler, retrovirüsler), diyet, güneş ışığı maruziyeti gibi birçok çevresel tetikleyici vücutta otoantijen üretimini tetikleyerek ya da vücudun otoantijenlerine karşı hücrel yanıtı bozarak etki etmektedir.

Güneş ışığı maruziyeti, kutanöz ve sistemik lupusu indüklediği iyi bilinen bir faktördür. Özellikle UVB, çoğu SLE hastasında önemli bir tetikleyicidir. UVB, keratinositlerden sitokin üretimini arttırarak inflamasyonu tetikler, apoptozisi indükler, nükleer ve sitoplazmik antijen içeren kümeler oluşturur ve aynı zamanda immün hücreleri aktive ederek interferon üretimine katkıda bulunur. UV ışına maruz kalmak, %70 oranında SLE'un alevlenmesine neden olabilir (16).

Prokainamid, hidralazin, difenilhidantoin, klorpromazin, isoniazid, fenitoin, penisilamin gibi bazı ilaçların uzun süre kullanımı antinükleer antikor(ANA) yapımına neden olur ve klinik olarak lupusa benzer belirtiler görülebilir, bu durum “ilaca bağlı lupus” veya “lupus benzeri sendrom” olarak adlandırılır (6,17).

Besinsel faktörlerden aromatik aminoasitler ve doymuş yağların aşırı alımı ilgili çalışmalar mevcuttur. Aromatik aminoasitler(L- canavanine) içeren bazı sebzeler immünstimulatördür. SLE'li farelerin kalori ve yağ alımı kısıtlanıp; balık yağı gibi,

omega 3 doymamış yağların, fazla oranda verilmesinin hastalıktan koruduğu gösterilmiştir. SLE'li hastalarda, diyetin rolü net değildir, fakat bu aromatik aminoasitleri içeren sebzelerin tüketilmesi ve fazla kalori ile satüre yağ alımının kısıtlanması önerilebilir(18).

Enfeksiyonların, sitomegalovirüs (CMV) ve Epstein-Barr virüsü (EBV) gibi sık sorumlu tutulan viral ajanların otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmektedir. SLE'li hastalar artmış EBV ve CMV enfeksiyon prevalansına sahiptir. Enfeksiyon sürecinde, otoreaktif B hücreleri EBV ile enfekte hale gelerek latent hafıza B hücrelerine dönüşüm gösterir. Bu B hücreleri apoptotik moleküller salgılamaları sayesinde apoptoza dirençli hale gelirler. Genetik olarak sensitif bireylerde otoreaktif B hücreleri organlara yerleşerek burada antijenik uyarı ve inflamasyona sebep olur. Sağlıklı bireylerde oluşan bu antikorlar vücuttan temizlenebilirken, sensitif bireylerde var olan anormal immün yanıt sebebiyle antikorlar sürekliliklerini sürdürüp patojen özellik kazanabilir.

2.3.4. İmmünolojik faktörler

SLE primer olarak immün regülasyon bozuklukları ile birliktedir, hastalığın gelişimi ve ilerlemesinden otoantikorlar ve immünekomplesler sorumludur. Bu anomalilerin self toleransın kaybolmasına sekonder olarak geliştiği düşünülmektedir (19). Lupusta apoptotik veya ölü hücrelerin temizlenmesinde bir defekt bulunmaktadır. Bu artıklar Toll-like reseptörleri (TLR) ve Fc reseptörleri uyararak interlekin (IL) 6 (IL-6), IL-12, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar. Doğal bağışıklık hücrelerinden biri olan plazmositik dendritik hücreler interferon 1(IFN1) salgılar ve adaptif immüniteyi aktive eder. SLE'li hastalarda artmış IFN gen ekspresyonu 'interferon imzası' olarak adlandırılır ve SLE patogeneze katkıda bulunur.

Son çalışmalarda yardımcı T hücreleri ve T hücrelerinin salgıladığı sitokinlerin SLE patogeneze sorumlu olduğunu gösterilmiştir. CD25 T hücrelerinin hastalık aktivasyonu ile korele bir şekilde düşüş gösterdiği ve bu hücrelerin hastalarda CD4+Foxp3+(regülatör) T hücre ve serum transforming büyüme faktörü (TGF-beta) seviyelerinde azalma ile yüksek serum IL-17 ve IL-23 seviyeleri ile ilişkisi olduğu

saptanmıştır. T hücelerde görülen bu dengesizliğin proinflamatuvar yöne kaydığı düşünölmektedir. SLE hastalarında IL-17 seviyesi artmakta olup, IL-2 seviyesi düşmektedir. Ayrıca bu T hücreleri otoreaktif B hücrelerinin de uyarılmasına katkıda bulunur ve B hücre toleransındaki bozukluk da patogeneizde önemli bir yer tutmaktadır (9).

2.4.Patofizyoloji

Hastalığın patofizyolojisinin, hücrese ve humoral immünite bozuklukları ve immün regülasyon bozukluğu ile ilgili olduğı bilinmektedir. Hastalığın temel immünolojik ve patolojik özellikleri; aşırı yardımcı T hücre aktivitesi, yetersiz T hücre supresyonu, T regülatör hücre fonksiyonlarının bozukluğu, T lenfositlerinde sinyal anormallikleri, Th1 immün yanıtın Th2 yönüne kayması ile B hücre aktivitesi, poliklonal B hücre aktivasyonu, nükleer yapılar ve diğerlerine karşı yüksek titrede patolojik otoantikor üretimi, dolaşımda yüksek miktarlarda immunkomplekslerin varlığı ve artmış kompleman tüketimi gibi anormalliklerdir.

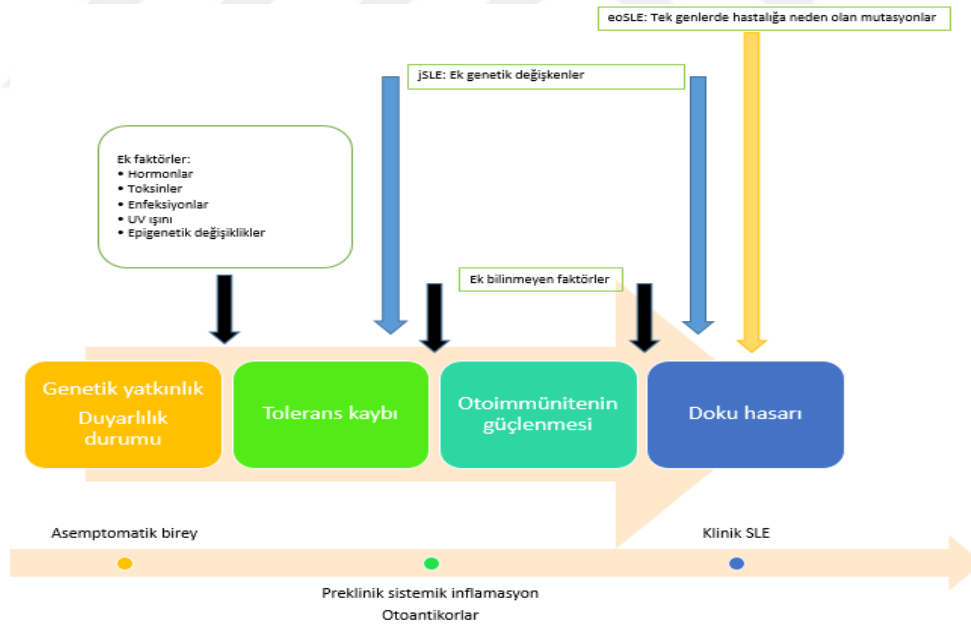
SLE’de karakteristik olan bir özellikte endojen nükleer antijenlere karşı oluşan immün cevaptır. Otoantijenler dendritik hücrelerle T lenfositlere sunulur. Aktifleşen T hücreleri IL10, IL23 gibi sitokinler ve CD40L ve CTLA-4 (Sitotoksik TLenfosit Antijen 4) gibi hücre yüzey molekülleeri aracılığıyla B lenfositleriyle etkileşip antikor üretimine neden olur. Ayrıca; B hücre antijen reseptörü ve TLR sinyal yolağı ilişkili B hücre stimölasyonu mevcuttur. SLE patogenezinde çok sayıda hücre ve molekülün katıldığı apoptoz, doğal ve adaptif immün cevap mekanizmaları rol oynamaktadır (20).

Son olarak, enfeksiyonlar, ilaç ve UV ışınlaması gibi çevresel faktörler, genetik olarak yatkın bireylerde SLE'nin patofizyolojisinde rol oynamakta; kendi kendine toleransın ihlaline, önceden var olan ancak sub-klinik inflamasyonun geliştirilmesine ve doku hasarının gelişmesine katkıda bulunmaktadırlar (21,22).

2.5. SLE Patogeneze ve Hastalık Progresyon Modeli

SLE'nin klinik presentasyonu, çeşitli ve bireysel olarak farklı moleküler mekanizmaların net sonucudur. Genetik yatkınlık SLE patolojisinde önemli bir

faktördür. Bununla birlikte, çoğu bireyde, bireysel genetik faktörler hastalığı ortaya çıkaracak kadar güçlü değildir. Bunun bir istisnası erken başlangıçlı SLE (eoSLE) olabilir. eoSLE'li hastaların çoğu, erken başlangıçlı doku hasarına ve hastalık ekspresyonuna aracılık eden tek gende hastalığa neden olan mutasyonlar taşır. Juvenil başlangıçlı SLE hastaları, yetişkin SLE hastaları ile karşılaştırıldığında daha fazla sayıda risk alleli taşırlar. Bu artmış genetik risk, çocukluk veya ergenlik döneminde hastalığın başlangıcına katkıda bulunabilir. SLE'li hastaların çoğu (>%80) yetişkinlikte hastalık geliştirir. Klasik yetişkin SLE olan bu hastaların çoğunda, genetik yatkınlık 'duyarlı' bir duruma neden olur ve ek faktörler tolerans kaybını, kronik bağışıklık aktivasyonunu ve öncelikle 'subklinik' sistemik inflamasyonu tetikler. Bu yüzden, tolerans kaybını tetiklemek için çevresel (örneğin toksinler, UV ışığı vb.) ve ek endojen (örneğin hormonlar) faktörlerin birikmesi gerekebilir (Şekil 1). Ayrıca, son olarak doku hasarına ve SLE tanısına neden olan inflamasyonu ve otoimmün süreçleri açıklamak için şu anda bilinmeyen ek faktörler gerekebilir (23).



Şekil 1. SLE patogenezi ve hastalık progresyonu modeli

2.6. Klinik Bulgular

Hastalık bulguları erişkinlere benzese de hastalığın seyri ve ciddiyeti erişkin yaş SLE grubundan farklılık göstermektedir. jSLE'li hastalar birçok farklı şikâyetle kliniğe

başvurabilir vebaşvuru anında farklı organ ve sistem tutulumlarına sahipolabilir. Farklı ülkelerden yapılan incelemelerde, en yaygın sunum belirtileri aşağıdaki gibi rapor edilmiştir (24-29):

- Hematolojik belirtiler (%55-77): anemi, lenfopeni, lökopeni ve/veya trombositopeni
- Mukokutanöz belirtiler (%70): Malar döküntü, ışığa duyarlılık, oral veya nazal ülser ve/veya diskoid döküntü
- Kas-iskelet sistemi belirtileri (%61-64): Artrit, artralji ve/veya serosit
- Böbrek anormallikleri (%27-59): Proteinüri, hematüri veya nefriti düşündüren durumlar; nefrotik sendrom, biyopsi ile kanıtlanmış lupus nefriti (LN)
- Ateş (%26-58)

Bunların yanısıra, pulmoner, tromboembolik, kardiyak, nöropsikiyatrik ve gastrointestinal belirtiler de bildirilmiştir. Hematolojik anormallikler, LN, ateş, oküler semptomlar, nöbetler ve lenfadenopati, jSLE'de yetişkin başlangıçlı SLE'den daha sık görülürken, Raynaud fenomeni, plörit ve sicca semptomları (göz ve ağız kuruluğu) yetişkin formda daha sık görülen belirtilerdir (30,31).

2.6.1. Konstitusyonel bulgular

Bu bulgular ateş, yorgunluk, kilo kaybı ve aylar süren halsizlik, iştahsızlık gibi genel durum bozukluğunu ifade etmektedir. SLE için nonspesifik olmakla birlikte, hastaların sıklıkla başvuru şekli bu şikayetleri içerdiği için ayırıcı tanıda SLE'nin akla gelmesi açısından önemlidir (32).

Ateş varlığında öncelikle enfeksiyöz nedenler ekarte edilmekle birlikte, SLE'ye bağlı oluşan ateş, hastalıkların gidişatı boyunca alevlenme bulgusudur. Alevlenme döneminde ki ateşin sebebi inflamatuvar hücrelerden salınan IL-1, IL-2, IL-6'ya bağlıdır.

Genelde kilo kaybı gözlemlenen SLE'de kilo alınması nedeni; genellikle nefrotik sendromda, kullanılan trisiklik antidepresan ilaçlar ve kortikosteroid kullanımı gibi çeşitli nedenlerdir (33). Hastalığın aktif döneminde hastalar genelde keyifsiz ve

yorgun hissederler. Bu hissin sebebi; ateş, anemi, inflamasyon yanında depresyon, fibromiyalji, emosyonel stresler gibi durumlar olabilir (33).

2.6.2. Hematolojik bulgular

SLE’de hematolojik anormallikler yaygındır. Hastalığın başlangıç semptomu olabilmekle birlikte tek başına nadir bulunurlar. Genelde eşlik eden cilt, eklem, santral sinir sistemi ve kardiyopulmoner sistemle ilgili problemleri mevcuttur.

Anemi

Anemi SLE’li hastaların %50-75’inde var olup nedenleri en sık kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi. Bunlardan daha nadir olarak otoimmün hemolitik anemi de aneminin nedeni olabilir. Kronik hastalık anemisinde periferik yayma da normokrom normositer hücreler mevcutken, kemik iliği örneğinde ise azalmış serum demir düzeyine rağmen artmış demir depoları görülebilir.

Demir eksikliği anemisi adolesan dönemdeki genç kızlarda daha sık görülür ve genelde kronik hastalık anemisine eşlik eder. Otoimmün hemolitik anemi SLE hastalarının yaklaşık %10’unda pozitifdir. Erişkin hastalara göre çocuklarda daha sık görülür. SLE’deki anti-eritrosit antikorları genellikle "Ilık tip IgG" antikorudur. Hemolitik aneminin diğer nedenleri ilaçlar, enfeksiyonlar ve mikroanjiopatik hemolitik anemidir(34). Parietal hücre ve/veya intrensek faktöre karşı oluşan antikorların tetiklediği otoimmün gastrit sonucu zaman içerisinde SLE’li hastalarda pernisiyöz anemi gelişebilir. Bu hastalarda düşük kobalamin seviyesi ve megaloblastik anemi saptanır (35).

Lökopeni

SLE’de beyaz küre anormallikleri sıklıkla görülür. Eğer lökopeni lupusa sekonder gelişmiş ise kemik iliği normaldir. Lökopeni, Amerikan Romatizma Koleji (ACR) kılavuzuna göre, toplam beyaz kan hücresi sayısının(WBC) 4000/μl’den düşük olması olarak tanımlanmıştır. jSLE’de beyaz kan hücresi sayısı 2000 ile 4000/μl arasındadır. SLE’de WBC sayısındaki azalma, öncelikli olarak, mutlak lenfosit sayısında düşüşe sebep olur, nötropeni nadirdir. Orta, belirgin lenfopeni genellikle

daha yüksek hastalık aktivitesini gösterir ve enfeksiyon yatkınlığı için bir risk faktörüdür. Nötropeni genelde yüksek doz kortikosteroid tedavisi veya siklofosfamid gibi kemik iliğini baskılayan ajanların tedavide kullanılmasından kaynaklanır. Ayrıca nötropeni varlığında ciddi enfeksiyon varlığı mutlaka ekarte edilmelidir (35).

Trombositopeni

Trombositopeni, ACR kılavuzlarına göre trombosit sayısının 100.000/microL'nin altında olması olarak tanımlanmıştır. jSLE'de trombositopeni sıklığı %10 ile %50 arasındadır (33). Nadir olarak kanamaya sebep olur ve yapılan çalışmalarda kanama riski, trombositopeni şiddeti ile doğru orantıda bulunmamıştır. Trombosit sayısı 100.000/microL'nin üstünde iken ciddi kanamalar görülebileceği gibi trombosit sayısı 50.000/microL'nin altındaki hastalarda kanama görülmeyebilir. Hastalığın aktivitesi veya uygulanan tedavinin bu farklılıkla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (36). Trombositopenik SLE hastalarının gelişlerindeki yaygın klinik bulguları, özellikle alt kol ve bacaklardaki peteşi, purpura, ekimozlar, dişeti ve burun kanaması ve olağandışı şiddetli menstrüel akıntıdır.

İdyopatik trombositopenik purpura, çocukluk çağı SLE hastalarında ortaya çıkan ilk bulgu olabilir. Bu durum hastaların %15'inde görülür. ANA pozitifliği saptanan İdyopatik trombositopenik purpura hastalarında, klinisyenlerin mutlaka diğer organ ve sistemleri de taramaları ve SLE ayırıcı tanısını düşünmeleri gerekmektedir (37). Trombotik trombositopenik purpura ise çocuklarda nadirdir. Akut ve yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. SLE'de hastalığının ilk ortaya çıkış kliniği olabilir. Ateş, trombositopeni, santral sinir sistemi defisitleri, renal disfonksiyon ve mikroanjiopatik hemolitik anemi varlığında akla gelmelidir (38). Yenidoğanlarda trombositopeni ise, neonatal lupusta olduğu gibi maternal antikorların transplasental geçişine sekonder olarak ortaya çıkabilir (36).

Myelofibrozis, immünosupresif ajanlara bağlı kemik iliğinde baskılanma, enfeksiyonlar, hemofagositik sendrom SLE'li hastalarda pansitopeniye neden olabilir.

2.6.3. Mukokutanöz tutulum

Mukokutanöz tutulum belirtileri arasında deri ve müköz membranların erüpsiyonları, kelebek (malar) döküntüsü, ağız ve/veya burun ülserleri, diskoid lupus lezyonları, alopesi, kutanöz vaskülit ve raynaud fenomenisayılabilir. Fakat, çocuklarda klasik deri bulguları başvuru esnasında genellikle yoktur. Mukokutanöz lezyonlar spesifik ve non-spesifik lezyonlar olarak iki farklı şekilde sınıflandırılabilir. Malar rash, yaygın eritematöz döküntü, diskoid döküntü, lupus pannikuliti spesifik; fotosensitivite, kutanöz vaskülit, alopesi, livedo retkularis, oral ve nasal ülserler ise non-spesifik cilt lezyonlarıdır.

Kutanöz lezyonlar şöyle sınıflandırılabilir (39):

1. Akut kutanöz lupus
2. Subakut kutanöz lupus
3. Kronik kutanöz lupus

Akut kutanöz lupus eritamosusun en tipik döküntüsü malar döküntüdür. Tipik olarak yanaklarda oluşur, burun kemerini geçer fakat nazolabial oluğunun korunması beklenir. Kelebek tarzında eritemli lezyondur.

Subakut kutanöz lupus lezyonlarına erişkin grupta daha fazla rastlanır. Anüler ve papülosukamöz lezyonlar olmak üzere iki farklı çeşidi vardır. Bu hastalarda anti-Ro/SSA tespit edilebilir. Lezyon genellikle yüz ve üst ekstremitelerde görülür, skarsız iyileşir.

Kronik kutanöz lupus eritamosus diskoid lezyon olarak görülür. Erişkin yaş grubuna kıyasla çocuklarda daha az rastlanır. Sistemik lezyonlar olmadan çocuklarda görülmesi nadirdir. Diskoid lupus lezyonları tipik olarak kafa derisinde, ekstansör yüzeylerde veya kulaklarda oluşur. Bu lezyonlar kalıcı skar ve alopesi bırakmaları açısından tipiktiler. Lupus pannikuliti ve chilblain lupus eritematozus ise kronik kutanöz lupus eritamosus'un nadir görülen formlarındandır.

Ağız ülserleri tipik olarak sert damağı tutar, ağrısızdır. Antifosfolipid sendromu (APLS) olan hastalarda dantele benzeyen, retiküler bir döküntü olan "livedo

retikularis” sık görülür. Raynaud fenomeni hastaların %20’sinde oluşur ve ender olarak periferik iskemi ya da parmak ucu ülserlerine yol açar (40).

2.6.4. Renal tutulum

Sistemik lupus eritematozusun böbrek tutulumu genelde asemptomatik olup rutin taramasında tam idrar tetkiki bakılması oldukça önemlidir. SLE’deki renal tutulum hematüri veya proteinüri ile tespit edilebileceği gibi, nefrotik sendrom ya da akut böbrek yetmezliğine kadar değişen farklı tablolarda karşımıza çıkabilir. Yapılan bir çalışmada jSLE ile takipli çocukların yaklaşık 2/3’ünde böbrek tutulumu olduğu gösterilmiştir (41). Amerika’da yapılan bir çalışmada da 2000-2004 yılları arası kayıt edilen SLE’li çocuk hastaların %37’sinde LN bildirilmiş olup bu oranın eoSLE hastalarında erişkin yaşta başlayanlara göre daha sık olduğu saptanmıştır (42). Proteinüri, LN gelişen hastalardaki en sık bulgudur.

Lupusa bağlı böbrek tutulumunun en sık nedeni immüno kompleks ilişkili glomerüler hastalıktır (43). Glomerüler hasarlanmada immün kompleks oluşturarak çöktüğü bilinen antikorlardan en sık bilineni anti-çift sarmal DNA (anti-dsDNA)’dır (44).

Kompleman düşüklüğü ile birlikte yüksek titrede anti-dsDNA antikorlu olan olgular glomerülonefrit açısından risklidir. Anti-dsDNA dışında immün komplekslerin bileşenleri olarak kromatin, C1q, laminin, Sm, La (SS-B), Ro (SS-A), ubikuitin ve ribozomlar da bulur. Bazanti-DNA antikorları DNA yerine doğrudan glomerüler bazal membran ve mesangiumun bileşenlerini bağlayabilir ve immün birikintiler, glomerulusun mesangium, subendotelial ve/veya subepitelyal bölmelerinde oluşabilir (45). Sonuç olarak, komplemanın (klasik yolak aracılığıyla) aktive olması ile C3a ve C5a’nın aktivasyonu, nötrofillerin ve mononükleer hücrelerin akışı ile sonuçlanır ve mezangial, fokal veya yaygın proliferatif glomerülonefrit gibi patolojik bulgular verir.

Hastanın serum kreatinin düzeyinde artış, 24 saatlik bakılan idrarında 0,5 gram üzeri proteinüriye eşlik eden hematüri (≥ 5 /saha) ve/veya hücre silendir bulunması durumunda renal biyopsi önerilmektedir. 500 mg/gün’den düşük proteinüri ve minimal hematüride ise klinisyenin kararına göre değişmektedir.

İlk kez 1974'te Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan sınıflandırma 2003'te Uluslararası Nefroloji/Renal Patoloji Derneği (ISN/RPS) tarafından revize edilmiştir. Günümüzde kullandığımız LN sınıflandırması Uluslararası Nefroloji / Renal Patoloji Derneği 2003 LN Sınıflaması (ISN/RPS 2003)'dır (46) (Tablo 2).

Tablo 2. Uluslararası Nefroloji/Renal Patoloji Derneği 2003 Lupus Nefriti sınıflaması (ISN/RPS 2003)

2003 ISN / RPS Lupus Nefriti Sınıflandırması	
Sınıf I:	Minimal Mezangial Lupus Nefriti
Sınıf II:	Mezangial Proliferatif Lupus Nefriti
Sınıf III:	Fokal Lupus Nefriti (etkilenen glomerul %50'nin altındadır.) Sınıf III (A) Aktif lezyonlar: Fokal Proliferatif LN Sınıf III (A/C) Aktif ve kronik lezyonlar: Fokal Proliferatif ve Sklerozan LN Sınıf III (C) Skarlı kronik inaktif lezyonlar: Fokal Sklerozan LN
Sınıf IV:	Diffüz Lupus Nefriti (etkilenen glomerul %50'nin üstündedir.) Etkilenen glomerüllerin $\geq$ %50'sinde segmental lezyon: IV-S Etkilenen glomerüllerin $\geq$ %50'sinde global lezyon: IV-G Sınıf IV-S (A) Aktif lezyonlar: Diffüz Segmental Proliferatif LN Sınıf IV-G (A) Aktif lezyonlar: Diffüz Global Proliferatif LN Sınıf IV-S (A/C) Aktif ve kronik lezyonlar: Diffüz Segmental Proliferatif ve Sklerozan LN Sınıf IV-S (C) Skarlı kronik inaktif lezyonlar: Diffüz Segmental Sklerozan LN Sınıf IV-G (C) Skarlı kronik inaktif lezyonlar: Diffüz Global Sklerozan LN
Sınıf V:	Membranöz Lupus Nefriti
Sınıf VI:	İleri Sklerozan Lupus Nefriti $\geq$ %90 glomerülde global skleroz (rezidüel aktivite yok)

2.6.5. Kas iskelet tutulumu

Kas iskelet tutulumu hastalığın kendi doğası veya kullanılan tedavilerin yan etkisi olarak ortaya çıkabilir. Lupuslu çocuklarda en sık kas iskelet sistemi bulgusu olarak artralji, artrit ve tenosinovit karşımıza çıkmaktadır. Artrit %80 oranında görülür. Simetrik, poliartiküler tipte büyük ve küçük eklemleri etkileyebilmektedir. Artrite

genelde sabah tutukluğu eşlik eder. İlerleyen dönemlerde steroid tedavisine bağlı osteoporoz, avasküler nekroz, steroid miyopatisi gibi patolojiler ortaya çıkabilir. Kemik anomalileri olarak osteopeni ve osteonekroz görülebilir. Trabeküler kemik kaybı olarak tanımlanan osteoporoz en sık kostalar ve vertebra gibi kemikleri etkilerken, osteonekroz ise en sık femur başı, humerus, tibia ve skafoid kemikleri etkiler.

Kanada'da 64 SLE'li çocuk hasta ile yapılan dual x-ray absorbsiyometri (DXA) ölçümleri neticesinde 24 hastada (%38) lumbal osteopeni, 13 hastada (%20) osteoporoz ve 12 hastada (%19) düşük kalça kemiği mineral yoğunluğu tespit edilmiştir. Bu bulgular primer olarak kullanılan glukokortikoidlere atfedilmiştir (47).

2.6.6. Nöropsikiyatrik tutulum

jSLE sıklıkla geniş bir yelpazede nöropsikiyatrik bulgular ile birlikte dir. Bir veya daha fazla nöropsikiyatrik belirti jSLE hastalarının 2/3'sinde rapor edilmiştir. En sık görülen bulgu, baş ağrısıdır, bunu bilişsel bozukluk, psikoz, nöbetler, duygudurum bozuklukları, anksiyete bozuklukları ve serebrovasküler hastalıklar izler. Akut konfüzyon hali, koma, periferik nöropati, kore (hareket bozuklukları), parali zi, transvers miyelit daha az sıklıkta görülen durumlar arasında sayılabilir (48,49). Adölesanlarda sıklıkla depresyon, sosyal izolasyon ve okul başarısında azalma görülür. Bununla birlikte, bu problemlerin daha çok ergenlik kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bu bulguların SLE ile bağlantısını ispatlamak için tam fiziksel değerlendirme ve laboratuvar testlerinin yapılması gereklidir (50). Bazı SLE hastaları kan-beyin bariyerini etkileyebilecek bir vaskülopatiye sahip olabilir fakat bu durumun patogenezi bilinmemektedir. Bulunan bu vaskülopati kan damarlarında yıkım gerçekleşmeden (örn: fibrinoid nekroz) mononükleer hücrelerin perivasküler alanda birikmesi ile karakterizedir. Luminal oklüzyona bağlı olarak küçük enfarktlar meydana gelebilir (51).

2.6.7. Kardiyak tutulum

SLE'li çocuklarda en yaygın görülen kardiyak problem perikardit olmakla birlikte miyokardit, kapak hastalıkları ve koroner arter hastalığı gibi diğer problemler de

görülebilmektedir. SLE’li çocuklarda kardiyak anomaliler genelde sessiz seyreder. Yapılan çeşitli çalışmalarda klinik bulgu veren kalp tutulumu %12-54 aralığında görülmüştür (52). Klinik bulgu vermeyenler genelde tarama amaçlı yapılan ekokardiyografi (EKG) ile veya otopsi serilerinin incelenmesinde tespit edilmiştir. Retrospektif olarak taranan 40 jSLE tanılı hastada, ekokardiyografik incelemede 27 çocukta (%68) kardiyak anormallik tespit edilmiştir (53).

Tanı konulduktan sonraki altı ay içinde perikardit görülme olasılığı yüksektir ve bu durum hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir. Ani başlangıçlı batıcı tarzda göğüs ağrısı ve eşlik eden nefes darlığı mevcuttur. Ağrı öne eğilmekle azalır. Hastanın muayenesinde ateş, taşikardi ve takipne mevcutsa perikarditten şüphelenmek gerekir. Kalp dinleme bulgusunda perikardiyal frotman duyulabilir. EKG’de S-T dalgasında görülen değişiklikler mevcuttur. Perikardiyal effüzyon en iyi ekokardiyografi ile gösterilir, ancak mayi posterior yerleşimli veya minimal sıvı mevcut ise EKG bulgusu vermeyebilir. Tedavi amacıyla yapılan perikardiyosentez örneklerinde ANA ve lupus için spesifik immün kompleksler gösterilebilir (54). Perikardiyal biyopsi örneğinde mononükleer hücrelerden zengin inflamasyon görülür. Tekrarlayan perikarditler skar gelişimine neden olur. Çocuklarda nadir görülmekle birlikte tedavi edilmemiş perikarditler karşımıza kardiyak tamponad tablosuyla çıkabilir. Fizik muayenede derinden gelen kalp sesleri, pulsus paradoksus, hepatomegali ve juguler venöz dolgunluk gibi semptomlar mevcut olup, tanı göğüs radyografisinde kardiyak silüetinin genişlemesi ile saptanabilir ve EKG ile teyit edilir. Bu durum hastalarda ilk bulgu olabilir ve cerrahi gerektirebilir (55).

SLE tanılı hastalarda yapılan otopsilerde sanılanın aksine subklinik myokard tutulumunun daha fazla olduğu görülmüştür. Taşikardi miyokarditte ilk geliş şikayeti olabilir. Bu duruma aşırı yorgunluk, göğüs ağrısı, nefes darlığı gibi başka şikayetlerde eşlik edebilir. Özgün olmayan elektrokardiyografi bulguları olup, düşük voltajlı T dalgaları mevcuttur. EKG de myokard kasılmalarında azalma mevcuttur.

SLE’de kapak tutulumlu kardiyak bulgusu nadirdir. Altmışlı yıllarda yapılan bir otopsi çalışmasında hasta çocukların yarısında SLE’ye özgü olan Libman-Sacks endokarditi bulunmuştur. Daha sonraki yıllarda bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda oran daha düşük olarak bildirilmiştir. Libman-Sacks endokarditinde

vejetasyonlar kapakçık kenarlarında, atrium veya ventrikül duvarında, papiller kasta, korda tendineae da bulunabilir. Patolojik açıdan incelendiğinde vejetasyonların içerdiği mononükleer hücreler, trombus ve fibrinden oluştuğu görülür.

Kalp tutulumu olan sistemik lupus eritematozuslu hastaların bakılan otoantikorlarla değişken bağlantıları bulunmuştur. Anti-Ro/SSA, anti-La/SSB antikorları, anti-Sm, anti-RNP kardiyak tutulum ile bağlantısı olan otoantikorlardır. Yenidoğan lupusunda ise, maternal IgG anti-Ro/SSA antikorları ile kalp bloğu arasında direkt ilişki olduğu düşünülmektedir.

2.6.8. Gastrointestinal tutulum

SLE gastrointestinal sistemdeki bütün organları tutabilir ve hastalar bulantı, kusma, karın ağrısı, yutma güçlüğü semptomlarıyla başvurabilirler. Özefagial dismotilite, akut mezenterik vaskülit, pankreatit, peritonit, hepatit de görülen belirtilerden bazılarıdır (56).

Fransa'da 201 jSLE tanılı hastayla yapılan bir çalışmada gastroentestinal tutulum oranı yüzde 19 bulunmuştur (57). Semptomların; asit (n: 14), pankreatit (n: 12), tedavi komplikasyonları (n: 1) veya enfeksiyon (n: 1) nedeniyle oluşan ağrıyı içerdiği gösterilmiştir. Özellikle pankreatit morbiditeyi arttıran bir faktör olarak öne sürülmüştür. Asemptomatik hafif hepatit (karaciğerin enzimi normal üst aralığının iki ila üç katı kadar yükselir) hastalık başlangıcında sık rastlanan bir bulgudur, ancak hepatitin bulaşıcı nedenlerini dışlamak önemlidir. Hepatit SLE başlangıç tedavisi ile düzeltilmektedir (58).

2.6.9. Pulmoner tutulum

Pulmoner tutulum, jSLE tanılı çocuklarda sık görülen bir sistem tutulumudur. Plörit daha sık olmakla birlikte pnömoni, pulmoner vaskülit, pulmoner hipertansiyon ve interstisyinel fibrozis şeklinde ortaya çıkabilir. İmmünosüpresif ilaç kullanımına sekonder enfeksiyon da görülebilir.

Plörit jSLE'li çocukların %30-35'inde görülmektedir. Ateş, halsizlik ve batıcı tarzda derin nefes almakla artan göğüs ağrısı ile başvuran SLE hastalarında plöritten

şüphelenmek gerekir. Bu hastaların başvuru anında takipneleri mevcuttur. Tekrarlayan olgularda altta başka bir sebebin yatıp yatmadığı araştırılmalıdır.

Göğüs ağrısı en sık görülen semptom olmasına rağmen nefes darlığı şikayetleri nadirdir (59). Plöritli çocuklar tipik olarak keskin (bıçaklanma gibi), genellikle şiddetli, derin inspirasyon ile şiddetlenen ve çoğunlukla iyi lokalize olan göğüs ağrısından şikayet ederler. SLE'li bir çocukta plörit teşhisi genellikle, tek ya da çift taraflı plevral sıvıyı gösteren düz grafiler ile konulur. Serozitli hastalarda (plörit ve/veya perikardit), jSLE'nin diğer belirtilerinin aktif olduğu hastalarda gözlenen normal veya minimal yüksek seviyelerin aksine, belirgin olarak yüksek C-reaktif protein (CRP) seviyeleri sıklıkla görülür. Akut pulmoner hemoraji ve pulmoner hipertansiyon, SLE'li çocuklarda nadir görülmesine rağmen, lupus ile ilişkili akciğer tutulumunun en ciddi formlarıdır. Akut pulmoner kanama acil bir durumdur. Hemoglobinde ani bir düşüşle akut nefes darlığı yaşayan SLE'li herhangi bir çocuk, pulmoner kanama açısından derhal değerlendirilmelidir. jSLE ve hemoptizi hastalarında dikkat edilecek diğer noktalar enfeksiyon ve pulmoner embolidir. jSLE'deki pulmoner hipertansiyon nadirdir ve başlangıçta çoklu trombozlara atfedilmesine rağmen, etiyolojinin artık çok faktörlü olduğu düşünülmektedir(60). Belirtileri, efor, yorgunluk, uyuşukluk, göğüs ağrısı, efor senkopu, öksürük, hemoptizi ve ses kısıklığı (sol tekrarlayan laringeal sinirin dilate bir ana pulmoner arter tarafından sıkıştırılmasının neden olduğu) olan dispnedir. Ekokardiyogramda artan triküspit kapak yetmezliği olan herhangi bir çocukta şüphelenilmeli ve artmış pulmoner arteriyel sistolik basınç gösterilerek doğrulanmalıdır (61). Çocuklarda görülen SLE'nin diğer nadir pulmoner bulguları shrinking akciğersendromu ve pnömonidir.

Tablo 3. SLE'nin klinik özellikleri

Yapısal	Ateş, halsizlik, anoreksi, kilo kaybı
Kutanöz	Malar döküntü, diskoid döküntü, oral ülserasyonlar, alopesi, ışığa duyarlılık, generalize döküntü
Kas-iskelet sistemi	Poliartralji ve artrit, tenosinovit, miyalji, miyozit, aseptik nekroz, osteopeni
Kardiyak	Efüzyonlu veya efüzyonsuz perikardit, miyokardit, Libman-Sacks endokarditi, hızlanmış ateroskleroz, koroner vaskülit
Pulmoner	Efüzyonlu veya efüzyonsuz plörit, pnömonit, pulmoner hemoraj, pulmoner hipertansiyon
Vasküler	Raynaud fenomeni, livedo reticularis, tromboz, vaskülit, eritromelalji
Gastrointestinal	Peritonit, hepatomegali, splenomegali, mezenterik vaskülit, pankreatit, kolit
Nörolojik	Nöbetler, psikoz, kore, serebrovasküler olay, nöropati, benign intrakraniyal hipertansiyon, anksiyete, depresyon
Renal	Glomerülonefrit, tubulointestisyel nefrit, hipertansiyon, üremi

2.7. Laboratuvar Bulguları

Hastalığın tanı ve aktivite izleminde laboratuvar bulguları önemlidir. Rutin laboratuvar testleri ilaçların yan etkilerini gözlemlemek amacıyla da kullanılır. Anemi, lökopeni ve lenfopeni, trombositopeni veya trombositoz kanıt olabilir. Akut alevlenmeler sırasında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yükselebilir. CRP yükselmeleri genellikle üst üste serozit, artrit veya enfeksiyon haricinde aktif lupusta görülmez (62). Bu nedenle, yüksek ESH, normal CRP ile başvuran bir çocukta, SLE dikkate alınmalıdır. İdrar analizi ile proteinüri, hematüri ortaya çıkarabilir. Kompleman seviyeleri hastalığın tanı ve takibinde iyi bir belirteçtir ve hastalık aktivitesi ile ilişkili bir şekilde düşer (9).

Antinökleer antikor (ANA): SLE'li çocukların serumlarında %95-98 oranında bulunur (63). ANA negatifliği, lupus olan çocukların %2-5'inde nadir olarak mevcuttur.

Genel olarak, çocuklarda ve erişkinlerde ANA düzeyleri arasında fark yoktur (64). HEp-2 hücrelerinin immüno Floresansı ile gösterilen ANA titresi, düşük (1:80) ila çok yüksek (>1:5120) arasındadır. Bununla birlikte, yalnızca ANA titresinin belirlenmesi, SLE'yi teşhis etmek veya izlemek için yeterli değildir. Enfeksiyonlar, ilaç kullanımı, diğer otoimmün hastalıklar ve hatta normal kişilerde bile pozitif olabileceğinden hastalık için özgüllüğü düşüktür.

Bir araştırma, ANA'sı pozitif çocukların yaklaşık yedi yıl boyunca takip edildiğinde %27'sinde SLE gelişmediğini ortaya koymuştur (65). Bu nedenle, özellikle düşük titrelerde, diğer klinik belirtilerin yokluğunda pozitif bir ANA, SLE'yi teşhis etmek için yeterli değildir.

Anti-çift sarmal DNA antikorları (Anti-dsDNA): SLE için oldukça spesifiktir. Aktif hastalığı olan, özellikle de aktif nefrit olan çocuklarda yaklaşık %61-93 oranında bulunur. Ancak aktif lupuslu çocukların yaklaşık %40'ında özellikle nefrit mevcut değilse bulunmayabilirler. Çocuklarda, anti-dsDNA antikorları erişkinlere kıyasla daha sık saptanmaktadır. Anti-dsDNA antikorlarının serum seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Ancak, çoğu çalışma, aktif nefrit ile bu antikorların serum seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Yükselen titreler bir alevlenmeyi tahmin edebilir ve çocuğun daha yakından izlenmesini sağlar.

Anti-Smith antikorları da SLE için oldukça spesifiktir. Bunlar hastaların sadece %50'sinde tespit edilir (66). Tespit edilebilecek diğer antikorlar, anti-Ro, anti-La, anti-U1RNP, anti-histon ve romatoid faktör'dür (Tablo 4).

Tablo 4. SLE'deki otoantikörler ve hastalık ile ilişkileri

Otoantikör	Sıklığı	Hastalıkla ilişkisi
ANA	%90-100	Sensitivite yüksek Spesifitesi düşüktür.
Anti- ds DNA	%76-84	Spesifik,hastalık aktivitesi Renal tutulum
Anti- Sm (Anti- Smith)	%34-42	Spesifik Renal tutulum
Anti-SSA (Anti- Ro)	%24-33	Konjenital kalp bloğu, neonatal lupus ve subakut kutanöz lupus
Anti-SSB (Anti- La)	%15	Konjenital kalp bloğu, neonatal lupus ve subakut kutanöz lupus
Lupus antikoagülanı	%5-13	Trombotik komplikasyonlar
Anti- Kardiyolipin	%24-45	Trombotik komplikasyonlar
Anti- 2 glikoprotein 1	%12	Trombotik komplikasyonlar
Anti Ribosomal P	%22-42	Nöropsikiyatrik tutulumla, aktivite ile
Anti- C1q	%20-60	Renal tutulum

2.8. Tanı

Hastalığın görünümleri, klinik seyri ve sonuçları birey, etnik grup ve yaş grupları arasında önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Tanı için ilk olarak ACR 1971 yılında bir sınıflandırma yayınlamış, 1982 ve 1997 yılında bu sınıflandırmalar modifiye edilmiştir (Tablo 5). Daha sonra 2012 yılında Uluslararası Sistemik Lupus Klinikleri İşbirliği (SLICC) yeni tanı kriterlerini sunmuştur (Tablo 6).

Değişken hastalık görünümleri ACR sınıflandırma kriterleri tarafından 11 maddede yansıtılır ve bir hastanın SLE olarak sınıflandırılması için bunların dördünün yerine getirilmesi gerekir. SLICC kriterleri ise 11 klinik, 6 immünolojik kriterden oluşur, tanı için en az bir klinik bir immünolojik kriter olmak şartı ile dört kriterin

sağlanması veya biyopsi ile gösterilmiş renal tutulum varlığında ANA veya Anti-dsDNA otoantikör pozitifliği gösterilmesi gerekmektedir. ACR tanı kriterleri ile SLICC kriterlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada SLICC-12 kriterleri ACR-97 tanı kriterlerine göre daha sensitif (%83-97) fakat daha az spesifik (%84-96) bulunmuştur (67).

Bunlara ek olarak 2019 yılında Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) ve ACR işbirliğinde yeni sınıflandırma kriterleri oluşturulmuş (Tablo 7) ve doğrulama kohortunda ACR 1997'nin %82,8 sensitivite ve %93,4 spesifitesi, SLICC 2012 kriterlerinin % 96,7 sensitivite ve %83,7 spesifitesi ile karşılaştırıldığında; %96,1'lik bir sensitivite ve %93,4'lük bir spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (68).

Tablo 5. ACR 1997 SLE Kriterleri

1-Malar rash	Burun kanatları, nasolabial sulkusa kadar
2-Diskoid rash	Yama şeklinde eritematöz lezyonlar, eski lezyonlar skar bırakabilir.
Fotosensitivite	Gün ışığında hassasiyet, ciltte döküntü
4-Oral ülser	Genellikle ağrısız, oral veya orofarengial ülserler
5-Non eroziv artrit	En az iki periferik eklemi tutan, ağrı, kızarıklık, efüzyon
6-Serözit	Plörit ve/veya perikardit
7-Renal tutulum	Persistan proteinüri >500 mg/gün, İdrarda eritrosit, hemoglobin, silendir (granüler, tübüler, mix)
8-Nörolojik tutulum	Epilepsi veya psikoz (üremi, elektrolit imbalansı, ketoasidoz gibi ve ilaç kullanımı olmadan),
9-Hematolojik tutulum	Hemolitik anemi – retikülositoz ile birlikte Lökopeni < 4000/mm ³ Lenfopeni <1500/mm ³ Tombositopeni <100000/mm ³
10-İmmunolojiktutulum	Anti – dsDNA (+) Anti – Sm (+) Anti – Fosfolipid (+) - Antikardiyolipin IgG/ IgM -Lupus antikoagülan pozitifliği Trephonema pallidum (son 6 ay) enfeksiyonunda yanlış pozitiflik
11-ANA (+)	
Tanı için 4 kriter gerekli	

Tablo 6. SLICC 2012 SLE Kriterleri

Klinik kriterler	İmmünolojik kriterler
1- Akut/ subakut kutanöz lupus Malar rash, büllöz lupus, skarsız annüler lezyonlar	1- ANA yüksekliği
2- Kronik kutanöz lupus Klasik diskoid rash, mukozal lupus, hipertrofik döküntüler	2- Anti-dsDNA yüksekliği
3- Oral veya nasal ülserler Genellikle ağrısız, oral veya orofarengial ülserler	3- Anti- sm varlığı
4- Alopesi Skarsız, saçlarda zayıflama ve dökülme	4- Antifosfolipid antikor pozitifliği Lupus antikoagulanı pozitifliği Yanlış trepanoma pallidum Antikardiyolipin (+) Anti-B2GP1 (+)
5- Sinovit Şişlik, efüzyon ≥ 30 dk sabah sertliği, ağrı	5- Düşük kompleman seviyesi (C 3, C 4, CH 50)
6- Serozit Plörit, perikardit	6- Hemolitik anemi yokluğunda direkt coombs testi pozitifliği
7- Renal tutulum Persistan proteinüri >500 mg/gün, İdrarda eritrosit, hemoglobin, silendir	
8- Nörolojik tutulum Nöbet, Psikoz, Myelit, Nöropati	
9- Hemolitik anemi	
10- Lökopeni/ lenfopeni	
11- Trombositopeni	
4 kriter (en az 1 klinik, 1 immünolojik kriter)	
Bx ile kanıtlanmış Lupus Nefriti + ANA veya anti- dsDNA pozitifliği (69)	

Tablo 7. EULAR/ACR SLE Kriterleri (2019)

Giriş kriteri			
HEp-2 hücreleri veya eşdeğer pozitif testte ANA titresi $\geq 1:80$			
Yoksa, SLE olarak sınıflandırmayın			
Vara, eklenecek kriterleri uygulayın			
Eklenecek kriterler			
SLE'den daha muhtemel bir açıklama varsa bir kriteri saymayın			
Bir kriterin en az bir kez ortaya çıkması yeterli			
SLE sınıflandırması en az bir klinik kriter ve ≥ 10 puan gerektirir			
Kriterlerin aynı anda olması gerekmez			
Her alan içerisinde, sadece en yüksek ağırlıklı kriter toplam puana dahil edilir.			
Klinik kriterler	Önem	İmmünolojik kriterler	Önem
Konstitusyonel		Antifosfolipid antikorları	
Ateş	2	Antikardiyolipin antikorları	2
		Anti- $\beta 2$ GP1 antikorları	
		Lupus antikoagülant	
Nöropsikiyatrik		Kompleman proteinleri	
Deliryum	2	Düşük C 3 veya C4	3
Psikoz	3	Düşük C 3 ve C4	4
İnme	5		
Mukokutanöz		SLE'ye- spesifik antikorlar	
Skarsız alopesi	2	Anti- dsDNA antikor	6
Oral ülserler	2	Anti- Smith antikor	
Subakut kutanöz OR diskoid lupus	4		
Akut kutanöz lupus	6		
Serozal			
Plevral veya perikardiyal efüzyon	5		
Akut perikarditis	6		
Muskuloskeletal			
Eklem katılımı	6		
Renal			
Proteinüri $>0.5/24h$	4		
Renal biyopsi Sınıf 2 veya 5 lupus nefriti	8		
Renal biyopsi Sınıf 3 veya 4 lupus nefriti	10		
TOPLAM SKOR			
Giriş kriteri yerine getirilirse, 10 veya daha fazla puan alan Sistemik Lupus Eritamosus olarak sınıflandırın			

2.9. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

jSLE'nin, klinik semptomları ve laboratuvar bulguları erişkinlerde görülenlere benzer olmasına rağmen, jSLE'li çocuk ve ergenler, hastalık aktivitesinin sıklığı, ciddiyeti ve hasar özellikleri bakımından yetişkinlerden farklıdır. Ayrıca, jSLE'li hastaların değerlendirmesinde, büyüme ve gelişme göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu nedenle, yetişkinlerde, hastalık aktivitesinin objektif olarak değerlendirilmesi için kullanılan, şiddetli hastalık aktivitesini orta ve hafif formundan ayırabilen altı ölçek;

- British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)
- European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM)
- Systemic Lupus Activity Measure (SLAM)
- Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI)
- Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD GLOBAL)
- Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI)

Kritik kanıta dayalı değerlendirmeye tabi tutulmuş ve tüm ölçüm araçlarının çocuk ve adölesanlarda kullanımının geçerli ve güvenilir olduğu ve hiçbirinin birbirine karşı bir üstünlüğü olmadığı bulunmuştur. Belirli bir aracın seçimi çalışmanın amaçlarına, araştırma ortamına (standart klinik uygulama veya araştırma) veya araştırmacının kişisel tercihine bağlı olabilir. Sadeliği ve iyi psikometrik özellikleri sebebi ile MD GLOBAL her zaman standart klinik uygulama ve araştırmalarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesine dahiledilmelidir. SDI'nin, jSLE hastalarında hasarı değerlendirmek açısından uygun olduğu kanıtlanmış olsa da pediatrik yaş grubunda kullanım için bazı önemli sınırlamalara sahip olduğu bulunmuştur; bunların başında, çocuk ve adölesanlara özgü büyüme yetersizliği ve gecikmiş puberte gibi durumları yakalayamaması örnek verilebilir. Bu nedenle, SDI'nin modifiye edilmiş pediatrik versiyonunun (Ped-SDI), jSLE'li hastalarda kullanılması tavsiye edilmektedir (70).

2.10. Tedavi

jSLE tedavisi yetişkin başlangıçlı SLE ile karşılaştırıldığında daha kompleks ve daha az standardizedir. Erken yaşta başlayan, juvenil ve yetişkin başlangıçlı SLE'lerin patofizyolojilerindeki farklılıklar gözetilmeksizin, sınıflandırma kriterleri ve yaygın olarak kullanılan tedavi seçenekleri benzerdir ve yaşa özgü farklılıklara rastlanmamaktadır. jSLE'de, çocukluğun devam eden fiziksel, zihinsel ve psikososyal gelişim süreçlerinin yanı sıra potansiyel olarak toksik olayların ve tedaviye bağlı yan etkilerin ortaya çıkmasıyla birlikte hastalık idaresi daha karmaşık hale gelir. jSLE, hastaların tanı ve hastalık seyri sırasında yetişkinlerde görülen SLE'den daha yüksek doku ve organ hasarı insidansına sahip olması sebebi ile daha yüksek dozlarda kortikosteroid ve immün supresif ilaçlar gerektirebilir (21,71).

jSLE'li hastaların tanı ve tedavisini optimize etmek ve rehberlik sağlamak amacıyla, SHARE (Single Hub and Access Point for Paediatric Rheumatology in Europe) girişimi, jSLE, LNi ve hastalıkla ilişkili APLS için kanıta dayalı öneriler sunmuştur (72,73).

2.10.1. Konvansiyonel immün modülasyon ya da supresyonu

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, akut fazda jSLE tedavisinin temel taşıdır. Prostaglandin ve sitokin üretiminin inhibisyonu, hücre proliferasyonunun inhibisyonu, B ve T lenfositlerinin apoptozisi ve makrofajların indüklenmesiyle oluşan güçlü ve hızlı immünsüpresif etkiler meydana getirir. Birden fazla çalışma, kortikosteroid kullanımı ile sağkalımın arttığını göstermiştir. Ancak, steroid kullanımı, kemik yoğunluğunun azalması, metabolik sendromlar, hipertansiyon, disfori, glokom, katarakt ve enfeksiyon riskinin artması gibi önemli toksisite ve yan etkiler nedeniyle sınırlı olmalıdır (74,75).

Kontrendike olmadığı sürece, jSLE'li tüm hastalarda antimalarial ilaçları kullanılmalıdır (72,76). jSLE'de genellikle hidroksiklorokin, bazı ülkelerde klorokin kullanılır. Her iki ilacın da fagositoz ve lökosit göçünü etkilediği ve TLR'lerin aktivasyonunu azalttığı görülmektedir (77,78). Antimalaryal ilaçlar, hastalık

alevenmelerinin sıklığını azaltır, erken evredeki hastalıklarda ileri semptomların başlamasını geciktirir ve tromboembolik olayları önler (74,79,80).

Hamilelik sırasında (sadece SLE'li hastalarda değil, Ro/SSA veya La/SSB antikorları olan tüm kadınlarda), hidroksiklorokin, neonatal lupus sendromuyla ilişkili konjenital kalp bloğu riskini azaltabilir (81). Toksisite ve yan etkileri genellikle sınırlıdır. Retina toksisitesi, özellikle genç hastalar açısından büyük bir endişe olmasına rağmen, nadir görülen bir olaydır (82).

Siklofosfamid

Siklofosfamid (CPM), bağışıklık hücreleri üzerinde güçlü anti-proliferatif ve sitotoksik etkilere sahiptir, şiddetli SLE bulguları, özellikle merkezi sinir sistemi hastalığı ve proliferatif LN kullanılır (83,84).

Özellikle çocukluk çağında, oral tedavi şemalarına kıyasla olası yan etkilerin azalması sebebiyle intravenöz pulse tedavisi tercih edilmektedir. Şiddetli yan etkiler ve toksisite CPM kullanımını sınırlayabilir, bu yan etkiler enfeksiyonları, sekonder maligniteleri, böbrek ve mesane toksisitesini, ovaryen yetmezliğini ve azospermiyi kapsar (85,86).

Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil (MMF), DNA sentezini inhibe ederek B ve T lenfositlerinin proliferasyonunun azalmasına sebep olur. CMP'ye kıyasla daha düşük yan etki profili sebebiyle MMF, özellikle renal tutulum ile ilişkili jSLE'de indüksiyon ve idame tedavisi için kullanılır(87,88). MMF nispeten sınırlı yan etkiler gösterir (gastrointestinal şikayetler, bazen lökopeni ve/veya enfeksiyonlar); bu nedenle MMF, jSLE tedavisinde yaygın olarak kullanılır ve lupus nefrit indüksiyon tedavisinde CPM'nin yerini alabilir (76).

Azatiopurin (AZA)

AZA, aktivasyonda bir pürin analogu olan 6-merkaptopurin haline gelen bir ön ilaçtır (89). DNA sentezini ve lenfosit proliferasyonunu inhibe eder. Lupus nefritinde bakım tedavisi olarak faydalı olabilir (90,91). AZA aktivitesi TPMT genindeki

polimorfizmlere sekonder bireylerarası değişkenliğe tabi olan tiyopurin metiltransferaz (TPMT) enzimi tarafından metabolize edilir. AZA'da MMF'ye kıyasla toksisite ve yan etkiler (özellikle kemik iliği supresyonu, hepatotoksisite, enfeksiyonlar ve pankreatit) genellikle daha yaygın olmasına rağmen, bir birey için toksisite veya yan etki riski, tedaviye başlamadan önce TPMT enzim aktivitesinin TPMT polimorfizmlerinin taranmasıyla değerlendirilebilir (74).

Metotreksat

Folik asit analogu olan Metotreksat (MTX) pürin sentezini ve adenozin deaminaz aktivitesini inhibe eder. Lenfositler üzerinde anti-proliferatif etkileri vardır ve pro-inflamatuvar sitokin ekspresyonunu modüle eder. MTX'in jSLE'deki etkileri genellikle ılımlıdır, kullanımı artrit, cilt inflamasyonu ve bazen merkezi sinir sistemiile ilişkili hastalıklarla sınırlıdır. Tedaviye bağlı yan etkiler mide bulantısı, hepatotoksisite, pulmoner hasar ve nadiren kemik iliği supresyonudur (92,93).

2.10.2. Mevcut Hedef Odaklı Yaklaşımlar

Otoantikörlerin varlığı, bağışıklık komplekslerinin değişmiş klirensi, B ve T hücrelerinin birbirleriyle etkileşime girmesi ve birbirlerini uarması, SLE'de B hücre yönelimli tedavi stratejilerinin uygulanmasına neden olmuştur. CD20'ye karşı geliştirilmiş bir kimerik antikör olan rituksimab (RTX), dolaşımdaki B hücrelerini elimine eder, ancak plazma hücrelerini etkilemez (94,95).

Diğer otoimmün/enflamatuvar durumların tedavisi için onaylanmış olsa da, SLE tedavisi için henüz onay alınmamıştır (96,97). Bununla birlikte, bazı post-hoc analizi ve pediatrik yaşı grubu da dahil olmak üzere geniş hasta katılımlı çalışmalarda, RTX'in steroid koruyucu etkileri olduğu, alevlenme sayısını azalttığı ve tedaviye dirençli lupus nefrit vakalarında etkili olduğu gösterilmiştir (98–100). Genellikle oldukça iyi tolere edilmesine rağmen, advers olaylar ve toksisite meydana gelebilir. Alerjik reaksiyonlar, enfeksiyonlar, geçici ve kalıcı hipo-veya agammaglobulinaemia bildirilmiştir (101,102).

B lenfositlerinin aktivasyonu ve fonksiyonu, bir monoklonal antikör olan belimumab ile inhibisyonu ile hedeflenebilir. Son zamanlarda, belimumab'ın, merkezi sinir

sistemi tutulumu veya aktif LN olan hastalar hariç olmak üzere Asya'da kullanımı onaylanmıştır. Belimumab ile tedavi, otoantikör titrelerinin azalmasına ve kısmi B hücresi eliminasyonuna neden olur. Bu nedenle, belimumab'ın, anti-B hücre etkilerini sürdürmek için RTX alan hastalarda umut verici bir seçenek olabileceği varsayılabilir. Klinik deneyimler, belimumab'ın yüksek otoantikör titresi ve yorgunluğu olan hastalarda özellikle etkili olabileceğini düşündürmektedir (103,104).

SLE Tedavisinde Gelecek

Bireyselleştirilmiş ve hedefe yönelik tedavi modern tıpta merkezi bir hedeftir. Şu anda, pediatrik yaş grubunda kullanım için çeşitli biyolojik tedavi seçenekleri mevcuttur. Ancak, hiçbiri yetişkin veya çocuklarda görülen SLE'de yeterince test edilmemiş ya da onaylanmamıştır. TNF-a'nın inhibisyonu pediatrik romatolojide iyi bilinen bir kavramdır ve özellikle jSLE ve artritli hastalar TNF inhibisyonundan faydalanabilir. Ancak, dsDNA antikorlarının gelişimi ve ilaca bağlı lupusun ortaya çıkması bazı TNF inhibitörlerinin SLE'de kullanımında dikkatli olunmasını gerektiren yan etkileri olarak bilinmektedir (105–107). Bu nedenle, IL-17 veya IL-23'ün blokajı SLE'de faydalı olabilir. Ancak, IL-17 ve IL-23'e yönelik tedaviler, artrit ve/veya sedef hastalığı tedavisi için onaylanmış olsa da SLE'de henüz test edilmemiştir (105,108,109).

Yukarıda belirtildiği gibi, protein kinazların (CaMK4, SYK, vb.) ve transkripsiyon faktörlerinin (CREMa, STAT ailesi transkripsiyon faktörleri) ekspresyonu ve aktivasyonu, SLE'de terapötik hedefler olarak potansiyel vaat etmektedir. Janus kinaz (JAK), STAT fosforilasyon, SYK kinaz inhibitörleri mevcuttur ve daha fazla prelinik veya klinik test beklenmektedir (110–112). Bazı nadir monojenik SLE formlarında veya "SLE benzeri" hastalıklarda, olgu serileri ve olgu vaka raporları JAK inhibisyonunun faydalı etkilerini göstermektedir (113–115). Son olarak, doku koruması, enflamatuar hastalıkta önemli bir husustur. Son zamanlarda, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitör tedavisi (116,117) ve antioksidanların (örneğin asetil sistein) kullanımı yoluyla böbreklerin korunması konusu tartışmalıdır (118,119). İrreversibl hasarın ve organ yetmezliğinin yeterli bir şekilde ve bireysel olarak önlenmesini sağlamak açısından organ hasarına katkıda bulunabilecek doku faktörlerini hedef alan ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.11. Prognoz

jSLE, daha şiddetli klinik fenotiplerin varlığı ve organ hasarının yüksek prevalansı gibi nedenlerle yetişkin başlangıçlı SLE ile karşılaştırıldığında daha fazla komplikasyon ve daha az olumlu sonuçla karakterizedir. Cinsiyet dağılımının yaş grupları arasında değiştiği ve özellikle eoSLE'li hastalarda daha şiddetli fenotiplerin ortaya çıktığı gözlemlenmesi genetik nedenlerin veya risk allellerinin jSLE 'da daha belirgin bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yetişkin SLE hastalarında, örneğin çevresel faktörler nedeniyle moleküler değişiklikler zamanla birikebilir ve son olarak hastalık ekspresyonuna neden olabilirken, pediatrik yaş grubunda hastalığa neden olan mutasyonlar veya risk allellerinin bir kombinasyonu hastalığın ortaya çıkabilmesi açısından yeterli olabilir (120,121).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Şekli

Araştırma Mart/2016-Mart/2019 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Romatoloji Polikliniğinde gerçekleştirildi.

Bireyler

Çalışmaya; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji polikliniğine Mart/2016-Mart/2019 yılları arasında başvuran SLE SLICC-12 kriterlerine(122) göre juvenil sistemik lupus eritematozus tanısı almış 28 hasta dahil edildi.

Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 1- Ondokuz Mayıs Üniversitesi çocuk romatoloji polikliniğine Mart/2016-Mart/2019 yılları arasında başvurmuş olması.
- 2- SLE SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) 2012 kriterlerine göre jSLE tanısı almış olması.
- 3- Onsekiz yaşından önce tanı almak.

Juvenil SLE tanılı hastaların verilerine, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi takip programı olan nucleus hasta yönetim bilgi sistemi üzerinden ulaşıldı. Dosya ve veri tabanı taranarak hastaların; kimlik bilgileri, genetik yatkınlıkları, şikayet ve şikayet başlama yaşları, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, varsa renal biopsi sonuçları, takipleri, tedavi ve prognoza ait veriler kaydedildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen verilerin analizi SPSS 25 programı kullanılarak yapıldı.

3.3. Etik Kurul

Bu tez çalışmasına, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 09.05.2019 tarihli ve OMU KAEK 2019/413 karar numarası ile Etik Kurul Onayı ile gerçekleştirildi (Ek-1).



4. BULGULAR

Çalışmaya OMÜ Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği'ne Mart/2016 ile Mart/2019 tarihleri arasında başvuran ve jSLE tanısı alan 28 hasta dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları, tedavileri ve prognozları geriye dönük olarak değerlendirildi.

4.1. Demografik Özellikler

Çalışmamızın verileri incelendiğinde; 28 hastanın 22'si (%78,5) kız, altısı erkekti ve K/E oranı 3,7/1 olarak hesaplandı. Klinik şikayetlerin kız hastalarda erkek hastalara göre daha erken yaşta başladığı (kızlarda $158,4 \pm 44,3$ ay; erkeklerde $180,8 \pm 20,0$ ay); benzer şekilde tanı yaşının da kızlarda erkeklere göre daha erken (kızlarda $172,5 \pm 26,0$ ay, erkeklerde $189,7 \pm 24,0$ ay) olduğu saptandı. En küçük yaşta tanı alan kız hastamız 106 aylıkken, en küçük yaşta tanı alan erkek hastamız 152 aylıktı. Hastaların şikâyetlerinin başlaması ile tanı arasında geçen süre ortalama $8,9 \pm 11,1$ ay (min-maks: 1-48 ay) olarak hesaplandı. Hastalarımızın %42,9'unda anne ile baba arasında akrabalık mevcutken, ailede otoimmün hastalık hikayesi düşük düzeyde (%17,9) bulundu. Hastaların demografik özellikleri ve aile öyküsüne ait bulgular gösterilmiştir (Tablo 8).

Tablo 8. jSLE hastalarının demografik özellikleri ve aile öyküsüne ait bulgular

Değişkenler	Ortalama± Standart Sapma	Medyan	Minimum- Maksimum	n (%)
Yaş (ay)				
Toplam (n:28)	204,8±24,5	210,0	127-238	
Kız (n: 22)	202,8±25,4	210,0	127-228	
Erkek (n: 6)	212,3±20,8	213,5	178-238	
Tanı yaşı (ay)				
Toplam (n:28)	176,2±26,2	179,0	106-214	
Kız (n: 22)	172,5±26,0	169,5	106-214	
Erkek (n: 6)	189,7±24,0	190,5	152-214	
Şikâyetlerin başlama yaşı (ay)				
Toplam (n:28)	163,2±41,0	174,0	15-213	
Kız (n: 22)	158,4±44,3	166,0	15-213	
Erkek (n: 6)	180,8±20,0	179,0	150-212	
Şikâyet-tanı arasında geçen süre (ay)				
Toplam (n:28)	8,9±11,1	3,0	1-48	
Kız (n: 22)	9,0±11,5	3,0	1-48	
Erkek (n: 6)	7,7±10,1	2,0	2-24	
Anne baba arasında akrabalık				
Var				12(%42,9)
Yok				16 (%57,1)
Ailede otoimmün hastalık hikayesi				
Var				5(%17,9)
Yok				23 (%82,1)

4.2. Hastaların Başvuru Anındaki Klinik Semptom ve Bulguları

Hastalarımızın başvuru anındaki klinik semptom ve bulguları incelendiğinde; en sık halsizliğin (19 hasta, %67,9) olduğu, bunu malar döküntü (11 hasta, %39,3), karın ağrısı (11 hasta, %39,3) ve fotosensitivitenin (%35,7) izlediği saptandı. Hastalarımızın klinik semptom ve bulguları Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. jSLE hastalarının kliniğe başvuru semptom ve bulguları

Klinik Semptom veBulgular	n, (%)
Halsizlik	19 (%67,9)
Malar döküntü	11 (%39,3)
Karın ağrısı	11 (%39,3)
Fotosensitivite	10 (%35,7)
İştahsızlık	8 (%28,6)
Peteşiyel döküntü	8 (%28,6)
Eklem şikayeti	8 (%28,6)
Baş ağrısı	6 (%21,4)
Oral/nazal ülser	5 (%17,9)
Alopesi	5 (%17,9)
Lenfadenopati	3 (%10,7)
Ödem	3 (%10,7)
Kanlı işeme	2 (%7,1)
Sarılık	2 (%7,1)
Serözit	2 (%7,1)
Nöbet	1 (%3,6)
Koreik istemsiz hareketler	1 (%3,6)

4.3. Laboratuvar Bulguları

Hastaların laboratuvar verileri incelendiğinde; 20 hastada (%71,4) anemi ($Hb < 11$ g/dl) saptandı. Tüm hastaların 12'sinde (%42,9) otoimmün hemolitik anemi mevcuttu. Serum demiri, ferritin ve vitamin B12 düşüklüğü; sırasıyla hastaların %21,4, %3,6 ve %25'inde saptandı.

Trombositopeni ($< 100000/mm^3$) hastaların %42,9'unda, lökopeni ($< 4000/mm^3$) %20'sinde, lenfopeni ($< 1500/mm^3$) %70'inde ve nötropeni ($< 1500/mm^3$) %25'inde mevcuttu.

Hastaların 20'sinde (%71,4) D vitamini eksikliği (serum D vitamin düzeyi <20 ng/ml), 8'inde (%28,6) D vitamini yetersizliği (serum D vitamini düzeyi 20-30 ng/ml) ve 5'inde (%17,9) hipokalsemi (serum Ca düzeyi <9,2 mg/dl) saptandı. Hastalarımızın hemogram ve biyokimyasal verileri Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. jSLE tanılı hastaların hemogram ve biyokimyasal verileri

Değişkenler	n (%)
Hemoglobin	
Normal	8(%28,6)
Düşük	20 (%71,4)
Otoimmün hemolitik anemi	
Yok	16 (%57,1)
Var	12 (%42,9)
Lökosit sayısı	
Normal	22 (%78,6)
Düşük	6 (%21,4)
Lenfosit sayısı	
Normal	9 (%32,1)
Düşük	19 (%67,9)
Trombosit sayısı	
Normal	16 (%57,1)
Düşük	12 (%42,9)
Serum Demir düzeyi	
Normal	22 (%78,6)
Düşük	6 (%21,4)
Ferritin	
Normal	27 (96,4)
Düşük	1 (%3,6)
Kalsiyum	
Normal	8 (%28,6)
Düşük	20 (%71,4)
D vitamini	
D vitamini yetersizliği	23 (%82,1)
D vitamini eksikliği	5 (%17,9)

Hastalarımızın akut faz reaktanları (AFR) incelendiğinde; ESH 22 hastada (%78,6) yüksek (N<20mm/s) bulunurken, CRP sadece 7 hastada (%25) yüksek (N<5mg/L) bulundu. CRP yüksekliği olan hastalar incelendiğinde; 4 hastada enfeksiyona, 3 hastada hastalık aktivasyonuna bağlı olduğu tespit edildi.

Serum kompleman düzeyleri incelendiğinde; C3 düzeyi 17 hastada (%60,7), C4 düzeyi 15 hastada (%53,6) düşük bulundu.

4.4. Otoantikör Panel Bulguları

Hastalarımızın otoantikör profilleri incelendiğinde; ANA pozitifliği hastaların büyük çoğunluğunda 26'sında (%92,9) saptanırken, anti-dsDNA hastaların yarısında (%50) pozitif bulundu. APL ab. 23 hastanın 6'sında (%21,4); p-ANCA 20 hastanın 2'sinde (%7,1) pozitifken, c-ANCA pozitifliği hastalarda saptanmadı. D.Coombs 16 hastada (%57,1) değişik titrelerde pozitif bulunmuş olup 12 hastada otoimmün hemolitik anemi ile beraberdi. ANA subgrup panel çalışması 18 hastada yapıldı; 3 hastada anti-Sm (Smith) antikör, iki hastada anti-SSA ve iki hastada anti Sm/RNP antikör pozitif bulundu. jSLE hastalarımızın otoantikör panel sonuçları Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. jSLE hastalarının otoantikör panel sonuçları

Otoantikör	n (%)
ANA	
Negatif	2 (%7,1)
1pozitif (1/100)	9 (%32,1)
2 pozitif (1/320)	5 (%17,9)
3 pozitif (1/1000)	11 (%39,3)
4 pozitif (1/3200)	1 (%3,6)
Anti dsDNA	
Negatif	14 (%50,0)
Pozitif	14 (%50,0)
Sitoplazmik (c-ANCA)	
Bakılmamış	9 (%32,1)
Normal	19 (%67,9)
Perinükleer (p-ANCA)	
Bakılmamış	8 (%28,6)
Normal	18 (%64,3)
Pozitif	2 (%7,1)
Anti fosfolipid antikör	
Bakılmamış	5 (%17,9)
Negatif	17 (%60,7)
Pozitif	6 (%21,4)
Direkt Coombs	
Negatif	12 (%42,9)
+	5 (%17,9)
++	9 (%32,1)
+++	2 (%7,1)

Hastalarımızın immünglobulin (Ig) profilleri incelendiğinde; IgG 22 hastanın 17'sinde (%77,2) yaşa göre belirlenen normal aralıkta, üçünde (%13,6) düşük ve ikisinde (%9,2) yüksek saptandı. IgA 20 hastanın 17'sinde (%85,0) normal aralıkta, ikisinde (%10,0) düşük ve bir hastada (%5,0) yüksek bulundu. IgM 21 hastanın 19'unda (%90,4) normal aralıkta, birinde (%4,7) düşük ve bir hastada (%4,7) yüksek bulundu. IgG düşüklüğü olan 3 hastamızın 2'sinin nefrotik sendromla ilişkili olduğu tespit edildi. Diğer hastamızda ise aynı zamanda IgM ve IgA düşüklüğü de mevcuttu ve araştırıldığında kombine immün yetmezlik (CVID) tanısı aldı.

4.5. Organ Tutulumuna İlişkin Komplikasyonlar ve Organ Biyopsisi ile İlgili Sonuçlar

Üç hastamızda SLE'nin SSS tutulumu mevcuttu. Hastalarımızdan biri başvuruda klinik ve laboratuvar bulguları ile akut böbrek yetmezliği (ABY) tablosundaydı. İzleminde el ve ayaklarda uyuşma olan, fokal nöbetler geçiren, kortikal körlük gelişen hastada SSS ve periferik sinir sistemi tutulumu saptandı. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MR) posterior reversibl ensafalopati sendromu (PRES), elektromiyografi (EMG)'de polinöritis multipleks tarzı tutulum saptandı.

SSS tutulumu olan diğer hastamız da ABY kliniğinde gelmişti ve izleminde şiddetli baş ağrısı ve fokal nöbetlerle SSS tutulumu oldu ve kranial MR'da yine PRES saptandı.

Diğer bir hastamız ise baş ağrısı ve nöbet geçirme şikayeti ile getirildi. Çocuk Nörolojisi konsültasyonu sonucunda, hastada nöbet olmadığı, koreik istemsiz hareketler olduğu rapor edildi.

Hastaların 12'sinde (%42,9) hepatosplenomegali mevcuttu. Üç hastada, kliniğe ilk başvurularında, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu mevcuttu. İki hastaya karaciğer biyopsisi yapıldı ve otoimmün hepatit tanısı konuldu.

SLE'li üç hastamıza cilt biyopsisi yapıldı. Birer hastada diskoid lupus, lökositoklastik vaskülit ve psöriazis saptandı.

Çalışmamızda 28 hastamızın 16'sında (%57,1) renal tutulum mevcuttu. İzole mikroskopik hematürisi olan 3 hastamızdan birine böbrek biyopsisi yapıldı ve Evre1 LN (Minimal MezangialLN) ile uyumlu saptandı. Hafif proteinüri ve mikroskopik hematürisi olan 2 hastamızdan birine böbrek biyopsisi yapıldı ve Evre 1 LN (Evre1 LN/ Minimal MezangialLN) ile uyumlu saptandı. Nefrotik sendrom tablosunda olan 2 hastamızdan birinin böbrek biyopsi sonucu Evre 4 LN (diffüz proliferatif glomerülonefrit (GN)), diğerinin Evre 5 LN (Membranöz GN) ile uyumluydu. Nefritik sendromla gelen bir hastamızın böbrek biyopsisi Evre 4 LN (diffüzproliferatif GN) ile uyumlu bulundu. Renal tutulumu olan 8 hastamız ise nefrotik /nefritik sendrom tablosunda olup hepsinin renal biyopsi sonuçları Evre 4 LN (diffüzproliferatif GN) ile uyumlu idi.

Sonuç olarak renal tutulumu olan 16 hastamızın 13'üne böbrek biyopsisi yapıldı. Bir hastada (%7,7) Evre 5 LN (Membranöz GN), iki hastada (%15,4) Evre 1 LN (Minimal Mezangial LN), 10 hastada (%76,9) Evre 4 LN (diffüz proliferatif GN) tanısı konuldu. İmmün floresan incelemede 13 hastanın 9'unda (%69,2) IgA, IgG, IgM, C3, C4 ve C1q depolanması ile “fullhouse patern” boyanma saptandı. Renal biyopside Evre 4 LN (diffüz proliferatif GN) saptanan, klinikte nefrotik / nefritik sendrom tablosunda gelen 4 hastada glomerüllerin %50'den fazlasında kresent oluşumu ve fibrinoid nekrozun görülmesi ile kresentikglomerulonefrit (hızlı seyirli GN) tanısı konuldu. Kresentik glomerulonefrit (hızlı seyirli GN) tanısı alan 4 hastadan birinin geliş böbrek biyopsisinde glomerüllerin %50'sinde global skleroz ve %10'dan fazla tübüleratrofi ve interstisyelfibrozis; diğer bir hastada ise glomerüllerin %40'ında global skleroz ve %30 tübüleratrofi ve interstisyelfibrozis ile yüksek kronisite indeksi mevcuttu.

jSLE hastalarının klinik böbrek tutulumları Tablo12'de, böbrek biyopsi sonuçları Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 12. jSLE hastalarının klinik böbrek tutulumları

	n (%)
Mikroskopikhematüri	3 (%10,7)
Hafif proteinüri +mikroskopikhematüri	2 (%7,1)
Nefrotik Sendrom	2 (%7,1)
Nefritik Sendrom	1(%3,5)
Nefrotik + Nefritik Sendrom	8(%28,5)

Tablo 13. Böbrek tutulumu olan jSLE hastalarının böbrek biyopsi sonuçları

Böbrek biyopsisi	n (%)
Evre I lupus nefriti	2 (%15,4)
Evre IV lupus nefriti	10 (%76,9)
Evre V lupus nefriti	1 (%7,7)
Toplam	13(%100)

4.6. Hastalara Uygulanan Tedaviler

Hastaların tedavileri, tutulan organ ve sistem tutulumlarına ve şiddetine, tedaviye cevaplarına göre düzenlendi. Tüm hastalarımız değişen doz ve sürelerde oral prednizolon ve hidroklorokin tedavisi aldı.

Hastalarımızın büyük kısmına iv. pulsesteroidtedavisi (30 mg/kg/gün, maks. 1 g, 3-7 gün süreyle) verildi. Ciddi renal tutulumu olan 11 hastaya, ciddi hematolojik tutulumu olan 7 hastaya, otoimmün hepatit gelişen iki hastaya, ciddi cilt tutulumu olan bir hastaya, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) tablosunda başvuran bir hastaya, APLS gelişen bir hastaya, SSS tutulumu olan 3 hastaya iv. pulse steroid tedavisi tekrarlanan dozlarda verildi.

İntravenöz aylık siklofosfamid infüzyonu 10 hastada (%35,7) kullanıldı. Siklofosfamid infüzyonu 9 hastamızda ciddi renal tutulum için, bir hastamızda ise ciddi hematolojik tutulum için kullanıldı. Hastaya göre değişmekle beraber ciddi renal tutulumu olan hastalarımızda genellikle 6 ay süresince aylık, takiben 3 ayda bir 2 veya 3 doz daha verildi. Bir hastada ilk siklofosfamid infüzyonunu takiben ciddi anemi ve febril nötropeni geliştiği için devam edilmedi.

Organ ve sistem tutulumları daha hafif olan hastalarımızda ya da siklofosfamid infüzyonları tamamlandıktan sonra tedaviye mikofenolat mofetil (MMF) veya azatiopürin (AZA) ile devam edildi. MMF hastalarımızın %71,4'ünde, AZA %50'sinde kullanıldı.

Yukarıda belirtilen immünsupresif tedavilere cevapsız olan 6 hastamızda anti-CD20 ajan (Rituximab) kullanıldı. Beş hastaya ciddi renal tutulum, bir hastaya ciddi hematolojik tutulum için rituximab kullanıldı.

Plazmaferez yapılan iki hastamız mevcut olup, birine ciddi hematolojik tutulum, diğerine MAS için plazmaferez uygulandı.

IL1 blokajı MAS tablosunda gelen SLE'li bir hastamıza ve SLE ve ailesel akdeniz ateşi (FMF) tanısı alan bir hastamıza başlandı. MAS'la gelen hastada SLE kontrol altına alındıktan sonra IL1 blokajı kesilirken, SLE ve FMF tanılı hastamızda tedaviye devam edilmektedir.

İntravenöz immünoglobülin (IVIG) 10 hastamıza verilmiş olup endikasyonlar incelendiğinde; ciddi hematolojik tutulumu olan 8 hastaya, CVID olan bir hastaya ve ciddi cilt tutulumu ve konstitusyonel bulguları olan bir hastaya değişen doz ve sıklıkta verildiği saptandı. jSLE hastalarında kullanılan tedaviler Tablo 14'de gösterilmiştir.

Tablo 14. jSLE hastalarında kullanılan tedaviler

Kullanılan ilaçlar	Uygulanan hasta sayısı n (%)	Şu an kullanan hasta sayısı n (%)
Oral Prednizolon	28 (%100,0)	24 (%85,7)
Hidrosiklorokin	28 (%100)	14 (%50)
iv. PulseMetilprednizolon	24 (%85,7)	-
MikofenolatMofetil	20 (%71,4)	14 (%50)
Azatiopürin	14 (%50,0)	5 (%17,9)
iv. aylık Siklofosfamid	10 (%35,7)	2 (%7,1)
IVIG	10 (%35,7)	-
NSAİİ	6 (%21,4)	-
Rituximab	6 (%21,4)	-
Plazmaferez	2 (%7,1)	-
IL1 blokajı	2 (%7,1)	1 (%3,6)

4.7. Prognoz

Hastalarımızın takip süresi ortalama 2 yıl 5 ay (6 ay- 5 yıl 10 ay) olarak hesaplanmıştır. Hastalarımızın son kontrollerinde; 28 hastadan 20'si komplet remisyonda, 5'i parsiyel remisyonda idi. Parsiyel remisyonda olan 5 hastamızdan 3'ünde hafif proteinüri, birinde hafif proteinüri ve trombositopeni, birinde ise lenfopeni, hafif AFR yüksekliği ve otoantikor pozitifliği devam etmekteydi.

İzlem sonunda toplam 3 hastamızda kronik böbrek hastalığı (KBH) mevcuttu. Bunlardan ikisinin geliş böbrek biyopsisi, yukarda da belirtildiği gibi KBH ile uyumluydu. Bir hastamızın (gelişinde serum kreatinin düzeyi 1.16 mg/dl, tahmin edilen kreatin klirensi (eCrCl) 70 ml/dk/1.73 m² son kontrolünde; hafif proteinüri, lenfopeni, otoantikor pozitifliği devam etmekteydi ve serum kreatinin düzeyi 0.76 mg/dl, eCrCL 108,5 ml/dk/1.73 m² (Evre 1 KBH) saptandı, immüsupresif değişikliği yapıldı. Diğer bir hastamızın (gelişinde serum kreatinin düzeyi 1,26 mg/dl, eCrCl 71,5 ml/dk/1.73 m²) son kontrolünde; AFR yüksekliği, kompleman düşüklüğü, lenfopeni, nefrotik düzeyde proteinürisi mevcut olup serum kreatinin düzeyi 1,65 mg/dl ve eCrCL 55 ml/dk/1,73 m² (Evre 3 KBH) saptandı, Rituximab tedavisine devam edilmektedir.

Bir hastamız ise nefrotik / nefritik sendrom tablosunda başvurmıştı ve geliş böbrek biyopsisinde kronik hasar bulgusu mevcut değildi. Hastamız tedaviye çok dirençli olup izleminde KBH gelişti. Hastanın son kontrolünde; kompleman düşüklüğü, AFR yüksekliği, anemi, lenfopeni ve proteinüri devam etmekte olup serum kreatinin düzeyi 1,23 mg/dl ve eCrCL 69,1 ml/dk/1,73 m² (Evre 2 KBH) saptandı. Tüm tedavilere dirençli olan hastamızda SLE yanı sıra psöriasis de mevcut olduğu için tedavide IL-17 inhibitörü kullanılması planlandı.

5. TARTIŞMA

jSLE birçok organ ve sistemi etkileyen, kronik, epizodik, inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. jSLE, eSLE ile kıyaslandığında; temelde aynı hastalık olmalarına rağmen, daha uzun süre ve daha aktif seyretmesine bağlı olarak fiziksel ve psikolojik gelişme negatif yönde etkilenmektedir.

jSLE ile ilgili ülkemizde yapılmış çalışmalar incelendiğinde; Adana, Kayseri, İstanbul ve Konya iline ve bulundukları coğrafik bölgelere ilişkin verileri sunan çalışmalar olduğu görülmektedir. Farklı coğrafi bölgelerdeki yaşam tarzı ve genetik yapı değişiklikleri göz önüne alındığında, bu faktörlerin jSLE üzerine etkilerini araştırma gerekliliği gündeme gelmektedir. Bu nedenle Karadeniz Bölgesini temsil etmesi açısından bu çalışmada; OMÜ Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Kliniğine Mart 2016-Mart 2019 tarihleri arasında başvuran ve SLE SLICC-12 kriterleri ile jSLE tanısı alan 28 olgunun dosyaları geriye dönük incelenerek, elde edilen veriler ülkemizden yayınlanan çalışmalarla karşılaştırıldı.

SLE, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir. Erişkinlerde K/E oranı 9/1 iken çocukluk çağında bu oran pubertal dönemde 8/1, prepubertal dönemde 4/1 olarak bildirilmiştir. jSLE’de K/E oranı; Baştuğ ve ark.’nın 2011 yılında Kayseri’de yaptıkları çalışmada 9/1 (123), Şahin ve ark.’nın 2018 yılında İstanbul’da yaptığı çalışmada 3,4/1 (124), Dr. M. Bulut tarafından Konya’da yapılan tez çalışmasında 3,5/1 (3), Balcı ve ark.’nın 2018 yılında Adana’da yaptıkları çalışmada 9,6/1 olarak saptanmıştır (125). Çalışmamızda K/E oranı 3,7/1 bulunmuş olup İstanbul ve Konya’da yapılan çalışmaların sonuçları ile benzer olmasına rağmen, Adana ve Kayseri’de yapılan çalışmalardan farklıdır ve bölgesel farklılıklardan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (Tablo 15).

Tablo 15. jSLE hastalarımızın K/E oranlarının literatür ile kıyaslanması

	Çalışmamız (2019/Samsun) n= 28	Baştuğ ve ark. (2011/Kayseri) n= 30	Şahin ve ark. (2018/İstanbul) n= 92	Balcı ve ark. (2018/Adana) n= 53	Dr. Bulut Tez (2018/Konya) n= 32
Kız n (%)	22 (%78,5)	27 (%90)	71 (%77,2)	48 (%90,6)	25 (%78,1)
Erkek n (%)	6 (%21,5)	3 (%10)	21 (%22,8)	5 (%9,4)	7 (21,9)
K/E	3,7/1	9/1	3,4/1	9,6/1	3,5/1

jSLE beş yaşından önce nadir görülür ve yaşamın ilk dekadından sonra 12-14 yaşlarında pik yapar. Birçok çalışmada, jSLE'li çocukların çoğunluğunun 10 yaşından büyük olduğu tespit edilmiştir (126,129). Baştuğ ve ark.nın çalışmasında ort.tanı yaşı 12,3 yıl (123), Balcı ve ark.nın çalışmasında 12,8 yıl (125), Konya'da yapılan tez çalışmasında ise 12 yaş 10 ay olarak bulunmuştur (3). Bizim çalışmamızda ise tanı yaşı ort. 14 yaş 8 ay saptanmış olup ülkemizdeki diğer bölgelere göre daha geç olduğu görülmektedir.

Şikâyetlerin başlaması ile tanı arasında geçen süre; Latin Amerika ve Asya'da 4-6 ay, Avrupa'da ise 2-3 ay arasında değişmektedir (130-133). Türkiye'den yapılan çalışmalarda ise bu süre; Adana ve İstanbul'da ort. 2 ay (124,125), Kayseri'de ort.3,3 ay (123), Konya'da ort. 7.3 ayken (3) çalışmamızda ort. 8,9±11,1 ay olarak hesaplanmıştır. jSLE hastalarının tanı yaşı ve şikâyetlerin başlaması ile tanı arasında geçen sürenin Türkiye'de yapılan farklı çalışmalarda saptanan verileri Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16. jSLE hastalarımızın tanı yaşı ve şikâyetlerin başlaması ile tanı arasında geçen sürenin literatür ile kıyaslanması

	Çalışmamız (2019/Samsun) n= 28	Baştuğ ve ark. (2011/Kayseri) n= 30	Şahin ve ark. (2018/İstanbul) n= 92	Balcı ve ark. (2018/Adana) n= 53	Dr. Bulut Tez (2018/Konya) n= 32
Tanı yaşı (yıl)	14,8	12,3	13	12,8	12,8
Şikâyetlerin başlaması ile tanı arasında geçen süre (ay)	8,9	12,3	2	2	7,3

Tüm bu veriler karşılaştırıldığında çalışmamızda tanı yaşının daha geç, semptomların başlaması ile tanı yaşı arasında geçen sürenin daha uzun bulunması; ailelerin eğitim ve bilinç düzeylerinin daha düşük olmasına, romatolojik hastalıkların bölgemizde iyi tanınmamasına ve dolayısıyla hastaların romatoloji kliniklerine yönlendirilmesindeki yetersizlik ve gecikmeye, ülkemizde bu alanda yetişmiş uzmanların sayısının az olmasına bağlanabilir.

Ülkemizde yapılan farklı bölgesel çalışmalarda; akraba evliliği oranları %20-49 tespit edilmiş olup, en yüksek oranın Doğu Anadolu (%33) ve Karadeniz Bölgelerinde (%32,6) olduğu gösterilmiştir (134-140). Çalışmamızda hastalarımızın %42,9'unun anne ve babası arasında akrabalık saptanmıştır.

Hastalarımızın başvurusundaki klinik semptom ve bulgular incelendiğinde; en sık semptomun halsizlik (%67,9) ve takiben karın ağrısı (%39,3) olduğu saptanmıştır. Balcı ve ark.nın çalışmasında da halsizlik çok sık (%92,5) görülen bir semptom olarak bildirilirken; diğer bölgesel çalışmalarda hastaların daha azında (%18,8-41,3) bildirilmiştir (Tablo 17).

Hastalarımızda başvuru anında en sık saptanan klinik bulgu ise malar döküntü (%39,3) idi. Malar döküntü sıklığı; Baştuğ ve ark.nın çalışmasında %56 (123), Şahin ve ark.nın çalışmasında %76,1 (124), Balcı ve ark.nın çalışmasında %86,8 ile yüksek oranda bildirilirken (125); Dr. Bulut'un tez çalışmasında düşük oranda (%15,6) bildirilmiştir (3) (Tablo 17).

Ülkemizden bildirilen çalışmalarda başvuru semptom ve bulgularının bölgeler arasında değişkenlik göstermesi; genetik faktörlere, çevresel etmenlere (coğrafi konum, güneş ışığına maruziyet vb.), alışkanlıklara (beslenme düzeni vb.) ve sosyokültürel farklılıklara (eğitim seviyesi vb.) bağlı olabilir.

Tablo 17. jSLE hastalarımızın başvurudaki klinik semptom ve bulgularının literatür ile kıyaslanması

	Çalışmamız (2019/Samsun) n= 28	Baştuğ ve ark. (2011/Kayseri) n= 30	Şahin ve ark. (2018/İstanbul) n= 92	Balcı ve ark. (2018/Adana) n= 53	Dr. Bulut Tez (2018/Konya) n= 32
Halsizlik	19 (%67,9)	11 (%36)	38 (%41,3)	49 (%92,5)	6 (%18,75)
Malar döküntü	11 (%39,3)	17 (%56)	70 (%76,1)	46 (%86,8)	5 (%15,6)
Fotosensitivite	10 (%35,7)	16 (%53)	39 (%42,4)	47 (%88,7)	5 (%15,6)
İştahsızlık	8 (28,6)	13 (%43)	36 (%39,1)	50 (%94,3)	14 (%43,75)
Eklem şikâyeti	8 (%28,6)	24 (%80)	49 (%53,3)	35 (%66)	25 (%78,1)
Ateş	7 (%25,0)	17 (%56)	36 (%39,1)	29 (%54,7)	5 (%15,6)
Oral/nazal ülserler	5 (%17,9)	8 (%27)	59 (%64,1)	30 (%56,6)	7 (%21,8)

ANA ve anti-dsDNA pozitiflikleri, çalışmamızda sırasıyla %92,9 ve %50 olarak saptanırken Balcı ve ark.nın (125) çalışmasında %86,8 ve %45,3; Baştuğ ve ark.nın (123) çalışmasında %93 ve %68; Şahin ve ark.nın (124) çalışmasında %97,8 ve %84,8 ve Dr. Bulut'un tez çalışmasında %100 ve %97,1 olarak bildirilmiştir (3) (Tablo 18). Her ne kadar 2019 EULAR/ACR SLE Kriterleri'ne göre SLE tanısı için ANA pozitifliği mutlak kriter olarak kabul edilse de, ANA negatif olup klinik, laboratuvar ve biyopsi bulguları ile SLE tanısı konulan hastalar hem bizim çalışmamızda hem de literatürde mevcuttur.

Tablo 18. jSLE hastalarımızın otoimmün panel bulgularının ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile kıyaslanması

	Çalışmamız (2019/Samsun) n= 28	Baştuğ ve ark. (2011/Kayseri) n= 30	Şahin ve ark. (2018/İstanbul) n= 92	Balcı ve ark. (2018/Adana) n= 53	Dr. Bulut Tez (2018/Konya) n= 32
ANA	%92,9	27 (%93)	90 (%97,8)	46 (%86,8)	32 (%100)
Anti-dsDNA	%50	19 (%68)	78 (%84,18)	24 (%45,3)	31 (%97,1)

jSLE hastalarımızın hemogram verileri incelendiğinde; en sık lenfopeni (%67,9), ikinci sıklıkta trombositopeni (%42,9) ve otoimmün hemolitik anemi (%42,9) olduğu

ve lökopeninin daha az (%21,4) görüldüğü saptandı. Sonuçlar, ülkemizden yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırıldı (Tablo 19).

Tablo 19. jSLE Hastalarımızın hemogram verilerinin ülkemizde yapılan diğer çalışmalar ile kıyaslanması

	Çalışmamız (2019/Samsun) n= 28	Baştuğ ve ark. (2011/Kayseri) n= 30	Şahin ve ark. (2018/İstanbul) n= 92	Balcı ve ark. (2018/Adana) n= 53	Dr. Bulut Tez (2018/Konya) n= 32
Lenfopeni	%67,9	-	%43,5	%64,2	%46,8
Otoimmün hemolitik anemi	%42,9	%60	%23,9	%43,3	%34,3
Trombositopeni	%42,9	%33	%22,8	%32,1	%46,8
Lökopeni	%21,4	%53	%44,6	%49,1	%28,1

Çalışmamızda ESH 22 hastada (%78,6), CRP 7 hastada (%25) yüksek saptanırken; Dr. Bulut'un tez çalışmasında (3) sırasıyla %37 ve %31; Baştuğ ve ark.nın çalışmasında (123) ise %93 ve %46 hastada yüksek saptanmıştır. Klasik kitaplarda da (9) belirtildiği gibi SLE'li hastalarda aktivasyon durumunda ESH yüksekliği beklenirken, CRP yüksekliği sıklıkla görülmez ve CRP yüksek hastalarda bu bir aktivasyon bulgusu olarak kabul edilmeden önce enfeksiyon mutlaka dışlanmalıdır.

Kompleman 3 düşüklüğü 17 hastamızda (%60,7), C4 düşüklüğü 15 hastamızda (%53,6) saptanmıştır. C3 ve C4 düşüklüğü sırası ile, Şahin ve ark.nın çalışmasında (124) %53,3 ve %46,7 hastada; Baştuğ ve ark.nın çalışmasında (123) %62 ve %69 hastada; Dr. Bulut'un tez çalışmasında (3) %71,8 ve %71,8 hastada; Balcı ve ark.nın çalışmasında (125) %79,2 ve %92,5 hastada saptanmıştır. Bu verilere göre çalışmamızda C3 ve C4 düşüklüğü oranları Şahin ve ark.nın çalışması ile benzer bulunurken (124), diğer çalışmalardan daha düşük oranda saptanmıştır (Tablo 20).

Tablo 20. jSLE hastalarımızın akut faz reaktanları ve kompleman verilerinin literatür ile kıyaslanması

	Çalışmamız (2019/Samsun) n= 28	Baştuğ ve ark. (2011/Kayseri) n= 30	Şahin ve ark. (2018/İstanbul) n= 92	Balcı ve ark. (2018/Adana) n= 53	Dr. Bulut Tez (2018/Konya) n= 32
CRP yüksekliği	%25	%46	-	-	%25
ESH yüksekliği	%78,6	%93	-	-	%46,8
C3 düşüklüğü	%60,7	%62	%53,3	%79,2	%71,8
C4 düşüklüğü	%53,6	%69	%46,7	%92,5	%71,8

Hastalarımızda tedavi; tutulan organ ve sisteme, tutulumun şiddetine ve verilen tedaviye cevaba göre düzenlenmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın tümüne değişik doz ve sürelerde oral ve/veya iv. kortikosteroid tedavisi verilmiştir. Aynı şekilde tüm hastalarımıza immünmodulator tedavi olarak hidroklorokin de başlanmıştır.

Ciddi renal tutulumu olan 11 hastaya, ciddi hematolojik tutulumu olan 7 hastaya, otoimmün hepatit gelişen iki hastaya, ciddi cilt tutulumu olan bir hastaya, MAS tablosunda başvuran bir hastaya, APLS gelişen bir hastaya, SSS tutulumu olan 3 hastaya iv. Pulse steroid tedavisi verilmiştir.

Aylık siklofosfamid infüzyonu toplam 10 hastaya (%35,7) verilmiş olup; 9'una ciddi renal tutulum, birine ciddi hematolojik tutulum için verilmiştir. Organ ve sistem tutulumları daha hafif olan hastalarımızda ya da siklofosfamid infüzyonları tamamlandıktan sonra tedaviye MMF (%71,4) veya AZA (%50) ile devam edilmiştir.

Tedaviye dirençli 6 hastada anti-CD20 ajan (Rituximab) kullanılmış olup 5 hastaya ciddi renal tutulum, bir hastaya ciddi hematolojik tutulum için kullanılmıştır. Ciddi hematolojik tutulumu olan bir hasta ile MAS tablosunda gelen diğer bir hastaya plazmaferez uygulanmıştır. IVIG tedavisi toplam 10 hastada, sıklıkla ciddi hematolojik tutulum için kullanılmıştır.

Ülkemizden bildirilen diğer çalışmalarda kullanılan tedavilerle bizim tedavilerimiz Tablo 21'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 21. Çalışmamızda uygulanan tedavilerin ülkemizden bildirilen diğer çalışmalar ile kıyaslanması

	Çalışmamız (2019/Samsun) n= 28	Baştuğ ve ark. (2011/Kayseri) n= 30	Şahin ve ark. (2018/İstanbul) n= 92	Balcı ve ark. (2018/Adana) n= 53	Dr. Bulut Tez (2018/Konya) n= 32
iv. pulse Metilprednizolon	24 (%85,7)	16 (%53)	24 (%26,1)	21 (%42)	-
Oral prednizolon	28 (%100)	27 (%90)	85 (%92,3)	50 (%100)	-
Mikofenolat Mofetil	20 (%71,4)	1 (%3)	14 (%15,2)	41 (%82)	-
Hidrosiklorokin	28 (%100)	18 (%60)	84 (%91,3)	47 (%94)	12 (%54,5)
Azatiopurin	14 (%50,0)	5 (%17)	56 (%60,9)	5 (%10)	4 (%18,1)
iv. aylık Siklofosfamid	10 (%35,7)	11 (%37)	25 (%27,2)	33 (%66)	6 (%27,3)
NSAİİ	6 (%21,4)	17 (%57)	-	-	-
IVIG	10 (%35,7)	-	-	-	2 (%9)
Plazmaferez	2 (%7,1)	2 (%7)	-	7 (%14)	-
Rituksimab	6 (%21,4)	-	7 (%7,6)	18 (%36)	2 (%9)
IL1 Blokajı	2 (%7,1)	-	-	-	-

SLE tanısı alan 3 hastamıza cilt biyopsisi yapıldı. Diskoid lupus saptanan hastamızın cilt bulguları çok ağır olup iv. pulse metilprednizolon tedavisi verilmesi gerekti. Biyopside psöriazis saptanan hastamız ise tedaviye en dirençli hasta olup hiçbir immüsupresif tedaviye ve Rituximab tedavisine cevap vermediği için IL17 blokajı tedavisi planlandı.

Çalışmamızda 28 hastamızın 16'sında (%57,1) değişen derecelerde renal tutulum mevcut olup, nefrotik ve/veya nefritik sendrom tablosunda olan 11 hastaya böbrek biyopsisi yapıldı ve 10 hastada Evre 4 LN, bir hastada Evre 5 LN saptandı. Mikroskopik hematüri ve/veya hafif proteinürisi olan 5 hastanın ise ikisine renal biyopsi yapıldı ve ikisinde de evre 1 LN saptandı. Literatürde idrar analizi ve böbrek fonksiyonlarında böbrek tutulumunu gösteren bir bozukluk olmasa da, sessiz LN'nin yakalanabilmesi için SLE'li tüm hastalara böbrek biyopsisi yapılmasını öneren otörler olduğu gibi sadece ciddi renal tutulumu olan hastalara böbrek biyopsisi yapılmasını öneren otörler de mevcuttur (141).

Baştuğ ve ark.nın çalışmasında (123), 30 SLE hastasının 17'sinde (%56) renal tutulum saptanmış. Renal tutulumu olan hastaların %76'sında proteinüri saptanırken bunların %58'i nefrotik derecedeymiş. Hematüri hastaların %70'inde saptanmış olup çoğunda mikroskopik hematüri şeklindeymiş. Renal tutulumu olan 17 hastanın tümüne renal biyopsi yapılmış; %35'inde Evre 2 LN, %35'inde Evre 5 LN, %23'ünde Evre 4 LN ve %6'sında Evre 3 LN saptanmış.

Şahin ve ark'nın çalışmasında (124), 92 SLE hastasının 35'inde (%38) böbrek tutulumu saptanmış; 27'sine böbrek biyopsisi yapılmış. Böbrek biyopsisi yapılan 27 hastanın 13'ünde (% 48,2) Evre 4 LN, 6'sında (%22,2) Evre 3 LN, 5'inde (%18,5) Evre 2 LN ve birinde (%3,7) Evre 5 LN saptanmış. İki hastanın biyopsi materyali karışık histolojik patern nedeniyle sınıflandırılmamış.

Balcı ve ark.nın çalışmasında (125); SLE'li 53 hastanın 40'ında (%75) böbrek tutulumu saptanmış ve tamamına böbrek biyopsisi yapılmış. İlginç olarak, renal tutulumu olan hastalarından 15'inde nefrotik derecede proteinüri mevcutken, biyopside Evre 4 LN saptanan 18 hastalarının yarısında biyopsi sırasında sadece hafif/orta dereceli proteinürileri mevcutmuş.

Dr. Bulut'un tez çalışmasında (3), 32 hastanın 11'inde (%34,3) böbrek tutulumu saptanmış. Yedi hastada nefritik, 3 hastada nefrotik düzeyde proteinüri ve bir hastada geçici mikroskopik hematüri varmış. Hastaların böbrek biyopsilerinde; 5 hastada Evre 4 LN, 2 hastada Evre 3 LN ve bir hastada Evre 6 LN saptanmış. İki hastanın böbrek biyopsisi dış merkezde yapıldığı için patolojik tiplendirme sonucuna ulaşılamamış ve bir hastanın biyopsi sonucu ise normal olarak raporlanmış.

Böbrek biyopsi sonuçlarının literatür ile kıyaslanması Tablo 23'de verilmiştir.

Tablo 22. SLE’li hastalarımızın Böbrek Biyopsi sonuçlarının literatür ile kıyaslanması

	Çalışmamız (2019/Samsun) n= 28	Baştuğ ve ark. (2011/Kayseri) n= 30	Şahin ve ark. (2018/İstanbul) n= 92	Balcı ve ark. (2018/Adana) n= 53	Dr. Bulut Tez (2018/Konya) n= 32
Biyopsi yapılan kişi sayısı	n= 13	n= 17	n= 27	n= 40	n= 11
Evre 1	2 (%15,4)	0 (0)	0 (0)	6 (%12,2)	0 (0)
Evre 2	0 (0)	6 (%35)	5 (%18,5)	10 (%20,4)	0 (0)
Evre 3	0 (0)	1 (%6)	6 (%22,2)	6 (%12,2)	2 (%18,1)
Evre 4	10 (%76,9)	4 (%23)	13 (%48,2)	18 (%34)	5 (%45,4)
Evre 5	1 (%7,7)	6 (%35)	1 (%3,7)	0 (0)	0 (0)
Evre 6	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (%9,0)

Çalışmamızda böbrek biyopsilerinin immün floresan incelemesinde; 13 hastanın 9’unda (%69,2) “fullhouse patern” boyanma saptanmıştır. Böbrek biyopsisinde “fullhouse patern” boyanma tanıda çok önemli olup, SLICC 2012 kriterlerine göre (122) ANA veya anti-dsDNA pozitifliği durumunda diğer hiçbir tanı kriteri olmasa da SLE ve LN tanısı konulabileceği bildirilmektedir (122).

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Ülkemizden bildirilen çalışmalar genel olarak incelendiğinde jSLE hastaları açısından bölgesel farklılıklar olduğu görülmektedir. Çalışmamız dahil şimdiye kadar yapılan çalışmaların tek merkezli özellikte olması merkezler arasında bildirilen farkların anlaşılabilmesi açısından bir limitasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Dahası tek merkezli çalışmalarda sonuçların genellenebilmesi mümkün değildir. Bununla birlikte çalışmamız Karadeniz Bölgesi'ndeki jSLE'li çocukların profillerini belirleme açısından yapılan ilk çalışmadır. Yapılacak çok merkezli çalışmalar ile jSLE hastalarının Türkiye'deki bölgesel profillerinin çıkarılması ve uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi önem arz etmektedir. Çalışmamızda elde edilen sonuçlar genel olarak özetlenecek olursa:

- Çalışmamızda toplam 28 hasta değerlendirildi.
- Hastalarımızın 22'si (%78,5) kız, altısı erkekti (%21,5). K/E oranı 3,7/1 olarak bulundu.
- Kız hastalarda başlangıç yaşı $158,4 \pm 44,3$ ay iken erkek hastalarda $180,8 \pm 20,0$ ay olarak tespit edilmiş olup, kızlarda erkeklere göre daha erken olduğu saptandı.
- Hastaların şikâyetlerinin başlaması ile tanı arasında geçen süre ortalama $8,9 \pm 11,1$ ay (min-maks: 1-48 ay) olarak hesaplandı.
- Hastalarımızın %42,9'unda anne ile baba arasında akrabalık mevcuttu.
- Hastaların %17,9'unda ailede otoimmün hastalık hikayesi mevcuttu.
- Hastaların en sık başvuru semptomu halsizlik (%67,9) olup, bunu malar döküntü (%39,3), karın ağrısı (%39,3) ve fotosensitivite (%35,7) izlemektedir.
- Hastaların %71,4'ünde anemi ($Hb < 11$ g/dl), %42,9'unda trombositopeni ($< 100000/mm^3$), %20'sinde lökopeni ($< 4000/mm^3$), %70'inde lenfopeni ($< 1500/mm^3$), %25'inde nötropeni ($< 1500/mm^3$) mevcuttu.
- Serum demiri, ferritin ve vitamin B12 düşüklüğü; sırasıyla hastaların %21,4, %3,6 ve %25'inde saptandı.

- Hastaların %71,4'ünde D vitamini eksikliği (serum D vitamin düzeyi <20 ng/ml), %28,6'sında D vitamini yetersizliği (serum D vitamini düzeyi 20-30 ng/ml) ve %17,9'unda hipokalsemi (serum Ca düzeyi <9,2 mg/dl) saptandı.
- Hastaların ESH %78,6'sında yüksek (N<20mm/s) bulunurken, CRP %25'inde yüksek (N<5mg/L) bulundu. CRP yüksekliği olan hastaların %57,1'inde enfeksiyona bağlı, %42,8 inde hastalık aktivasyonuna bağlı yüksek olduğu tespit edildi.
- Hastaların C3 düzeyi %60,7'sinde, C4 düzeyi %53,6'sında düşük bulundu.
- Hastaların ANA %92,9'unda, anti-dsDNA %50'sinde, APL ab. %21,4'ünde, p-ANCA %7,1'inde pozitif olarak bulundu. c-ANCA pozitifliği hastalarda saptanmadı.
- Hastaların d.Coombs %57,1'inde değişik titrelerde pozitif bulunmuş olup, %42,8'inde oimmün hemolitik anemi ile birliktelik mevcuttu.
- Hastaların 18'inde ANA subgrup panel çalışması yapıldı; 3 hastada anti-Sm (Smith) antikor, iki hastada anti-SSA ve iki hastada anti Sm/RNP antikor pozitif bulundu.
- Hastalarımızın IgG %13,6'sında düşük, %9,22'sinde yüksek; IgA %10'unda düşük, %5'inde yüksek; IgM %4,7'sinde düşük, %4,7'sinde yüksek bulundu.
- IgG düşüklüğü olan 3 hastamızın 2'sinde nefrotik sendromla ilişkili olduğu ve idrarla kaybına bağlandı. Diğer hastamızda ise aynı zamanda IgM ve IgA düşüklüğü de mevcuttu ve araştırıldığında kombine immün yetmezlik (CVID) tanısı aldı.
- Üç hastamızda SLE'nin SSS tutulumu mevcuttu. Bu hastaların birinde periferel sinir tutulumu da eşlik etmekteydi.
- Hastaların %42,9'unda hepatosplenomegali mevcuttu.
- Ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu olan üç hastanın ikisine karaciğer biyopsisi yapıldı ve otoimmün hepatit tanısı konuldu.
- SLE'li üç hastamıza cilt biyopsisi yapıldı. Birer hastada diskoidlupus, lökositoklastik vaskülit ve psöriazis saptandı.
- Hastalarımızın %57,1'inde renal tutulum mevcuttu.
- İzole mikroskopik hematürisi olan 3 hastamızdan birine böbrek biyopsisi yapıldı ve Evre1LN (Minimal MezangialLN) ile uyumlu saptandı.

- Hafif proteinüri ve mikroskopik hematürisi olan 2 hastamızdan birine böbrek biyopsisi yapıldı ve Evre 1 LN (Evre1 LN/ Minimal MezangialLN) ile uyumlu saptandı.
- Nefrotik sendrom tablosunda olan 2 hastamızdan birinin böbrek biyopsi sonucu Evre 4 LN (diffüz proliferatif glomerülonefrit (GN)), diğerinin Evre 5 LN (Membranöz GN) ile uyumluydu.
- Nefritik sendromla gelen bir hastamızın böbrek biyopsisi Evre 4 LN (diffüz proliferatif GN) ile uyumlu bulundu.
- Renal tutulumu olan 8 hastamız ise nefrotik /nefritik sendrom tablosunda olup hepsinin renal biyopsi sonuçları Evre 4 LN (diffüzproliferatif GN) ile uyumlu idi.
- Böbrek biyopsisi yapılan 13 hastanın immün floresan incelemesinde 9’unda IgA, IgG, IgM, C3, C4 ve C1q depolanması ile “fullhouse patern” boyanma saptandı.
- Renal biyopside 4 hastamızda kresentik glomerulonefrit mevcuttu. Dört hastanın 2’sinde yüksek kronisite indeksi de mevcuttu.
- Hastalarımızın tümü tedavide oral prednizolon ve hidroklorokin tedavisi aldı.
- Hastaların %85,7’sine iv. pulse steroid tedavisi verildi.
- Pulse steroid tedavisi verilen hastaların 11’inde ciddi renal tutulum, 7’sinde ciddi hematolojik tutulumu, ikisinde otoimmün hepatit, birinde ciddi cilt tutulumu, birinde MAS tablosu, birinde APLS ve üçünde SSS tutulumu mevcuttu.
- Siklofosamid infüzyonu 10(%35,7) hastada kullanıldı.
- Siklofosamid infüzyonu; hastaların 9’una ciddi renal tutulum, birine ise ciddi hematolojik tutulum için kullanıldı.
- Organ ve sistem tutulumları daha hafif olan hastalarımızda ya da siklofosamid infüzyonları tamamlandıktan sonra tedaviye MMF veya AZA ile devam edildi. MMF hastalarımızın %71,4’ünde, AZA %50’sinde kullanıldı.

- İmmüsupresif tedavilere cevapsız olan 6 hastamızda anti-CD20 ajan (Rituximab) kullanıldı. Beş hastaya ciddi renal tutulum, bir hastaya ciddi hematolojik tutulum için kullanıldı.
- Plazmaferez yapılan iki hastamız mevcut olup, birine ciddi hematolojik tutulum, diğerine MAS için uygulandı.
- IL1 blokajı MAS tablosunda gelen bir hastamıza ve tanısına FMF eşlik eden bir hastamıza başlandı. MAS'la gelen hastada SLE ve MAS kontrol altına alındıktan sonra IL1 blokajı kesilirken, SLE ve FMF tanılı hastamızda tedaviye devam edilmektedir.
- Hastalarımızdan 10'una İVİG verilmiş olup endikasyonlar incelendiğinde; ciddi hematolojik tutulumu olan 8 hastaya, CVID olan 1 hastaya ve ciddi cilt tutulumu ve konstitusyonel bulguları olan bir hastaya değişen doz ve sıklıkta verildiği saptandı.
- Hastalarımızın takip süresi ortalama 2 yıl 5 ay (6 ay- 5 yıl 10 ay) olarak hesaplanmıştır.
- Hastalarımızın son vizitlerinde; 20'si komplet remisyonda, 5'i parsiyel remisyonda, 3'ünde ise KBH mevcuttu.
- Parsiyel remisyonda olan 5 hastamızdan 3'ünde hafif proteinüri, birinde hafif proteinüri ve trombositopeni, birinde ise lenfopeni, hafif AFR yüksekliği ve otoantikör pozitifliği devam etmekteydi.
- Kronik böbrek hastalığı olan 3 hastamızdan 2'sinin zaten geliş biyopsilerinde kronik hasar bulgusu mevcut olup, bir hastamızda mevcut değildi ve takibinde KBH gelişti. Tüm tedavilere dirençli olan, izlemde KBH gelişen hastamızda SLE yanı sıra psöriasis de mevcut olduğu için tedavide IL-17 inhibitörü kullanılması planlandı.

7. KAYNAKLAR

1. Yurdakök M. Yurdakök pediatri textbooks. Birinci baskı. Ankara, Güneş Tıp Kitapevi, 2017; 4:2366-2372).
2. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, et al. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol*. 1995;34(9):866-72.
3. Bulut M. Çocukluk çağı sistemik lupus eritematozus hastalarının klinik ve laboratuvar verilerinin geriye dönük analizi. Necmettin Erbakan Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, 2018,Konya (Danışman: Doç. Dr. Bülent Ataş).
4. Edworthy SM. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, et al. Eds: Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed, USA: Elsevier Saunders, 2005: 1201-1223.
5. Vilar, MJ, Sato EI. Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus* 2002;11(8):528-32.
6. Lehman TJ, McCurdy DK, Bernstein BH. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics* 1989;83:235-239.
7. Rullo OJ, Tsao BP. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases* 2013; 72 Suppl 2:ii56-61.
8. Boackle SA. Advances in lupus genetics. *Curr Opin Rheumatol* 2013;25:561.
9. Poyrazoglu H, Sozeri B. Çocuk romatoloji kitabı. Birinci baskı. Güneş Tıp Kitabevi, 2018;119- 135.
10. Deafen D, Escalante A, Weinrib L, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology* 1992;35(3):311-318.
11. Wong M, Tsao BP. Current topics in human SLE genetics. *Springer Semin Immunopathol* 2006;28-97.
12. Cohen Solal JF, Jeganathan V, Hill L, et al. Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008;17(6):528-32.
13. Lee J, Shin EK, Lee SY, et al. Oestrogen up-regulates interleukin-21 production by CD4(+) T lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology* 2014;142(4):573-580.

14. Athreya B, Rafferty JH, Sehgal GS, et al. Adenohypophyseal and sex hormones in pediatric rheumatic diseases. *The Journal of rheumatology* 1993;20(4):725-730.
15. Rubtsov AV, Rubtsova K, Kappler JW, et al. Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity *Autoimmunity reviews* 2010;9(7):494-498.
16. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, et al. Hormonal, environmental and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998;41:1714- 1724.
17. Moore TL, Bandlamudi R, Alam SM, Nesher G. Parvovirus infection mimicking systemic lupus erythematosus in a pediatric population. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1999;28(5):314-318.
18. Haris ED, Budd RC, Firestein GS, et al. Eds. Kelley's Textbook of Rheumatology 7th Ed. USA: Elsevier Saunders 2005; 1174- 1200.
19. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008;358:929-935.
20. Mathian A, Arnaud L, Amoura Z. Etiopathogenesis of systemic lupus erythematosus: a 2014 update. *Rev Med Interne* 2014;35(8):503-11.
21. Crispin JC, Hedrich CM, Tsokos GC. Gene-function studies in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9(8):476-84.
22. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011;365(22):2110-21.
23. Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE)—Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2017;31(4):488-504.
24. das Chagas Medeiros MM, Bezerra MC, Braga FN, et al. Clinical and immunological aspects and outcome of a Brazilian cohort of 414 patients with systemic lupus erythematosus (SLE): comparison between childhood-onset, adult-onset, and late-onset SLE. *Lupus* 2016;25(4):355-63.
25. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, et al. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr* 2008;152(4):550-6.
26. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, et al. Initial presentation of

- childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 2005; 146(5):648-53.
27. Mackie FE, Kainer G, Adib N, et al. The national incidence and clinical picture of SLE in children in Australia - a report from the Australian Paediatric Surveillance Unit. *Lupus* 2015;24:66-73.
 28. Abdel-Hafez MA, Abdel-Nabi H. Juvenile systemic lupus erythematosus: onset patterns and short-term outcome in Egyptian children, a single-center experience. *Lupus* 2015; 24(13):1455-61.
 29. Novak GV, Molinari BC, Ferreira JC, et al. Characteristics of 1555 childhood-onset lupus in three groups based on distinct time intervals to disease diagnosis: a Brazilian multicenter study. *Lupus* 2018; 27(10):1712-17.
 30. Bundhun PK, Kumari A, Huang F. Differences in clinical features observed between childhood-onset versus adult-onset systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(37):8086.
 31. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus* 2011; 20(13):1345-55.
 32. Stichweh D, Arce E, Pascual V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(5):577-87.
 33. Dubois EL, Wallace DJ. Clinical and laboratory manifestations of systemic lupus erythematosus. In: Dubois EL, Wallace DJ, editors. *Dubois' Lupus erythematosus*. Philadelphia: Lea & Febiger; 2002. pp. 317–449.
 34. Junca J, Cuxart A, Olive A, et al. Anti-intrinsic factor antibodies in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1993;2:111-4.
 35. Ng WL, Chu CM, Wu AKL, et al. Lymphopenia at presentation is associated with increased risk of infections in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 2006;99:37-47.
 36. Schmugge M, Revel-Vilk S, Hiraki L. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2003; 143(5):666-669.
 37. Firkin BG, Buchanan RR, Pfueller S, et al. Lupoid thrombocytopenia. *Aust N*

- Z J Med* 1987; 17(3):295-300.
38. Sakarcı A, Stallworth J. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case and review. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 672-675.
 39. Kuhn A, Landmann A. The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2014; 48-49.
 40. Chiewchengchol D, Murphy R, Morgan T, et al. Mucocutaneous manifestations in a UK national cohort of juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(8):1504-12.
 41. Amaral B, Murphy G, Ioannou Y, et al. A comparison of the outcome of adolescent and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53(6): 1130-1135.
 42. Hiraki LT, Feldman CH, Liu J. Prevalence, incidence, and demographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis from 2000 to 2004 among children in the US Medicaid beneficiary population. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8): 2669-2676.
 43. Molino C, Fabbian F, and Longhini C, Clinical approach to lupus nephritis: recent advances. *Eur J Intern Med* 2009; 20(5): 447-53.
 44. Clynes R, Dumitru C, Ravetch RV. Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis. *Science* 1998; 279(5353):1052-4.
 45. Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, et al. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010;19(5):557-74.
 46. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004;15(2):241-50
 47. Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, et al. Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56(6):1966-73.
 48. Soybilgic A. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in children. *Pediatr Ann* 2015; 44(6):153-8.

49. Williams TS, Aranow C, Ross GS, et al. Neurocognitive impairment in childhood-onset systemic lupus erythematosus: measurement issues in diagnosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63(8):1178-8.
50. Olfat MO, Al-Mayouf SM, Muzaffer MA. Pattern of neuropsychiatric manifestations and outcome in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 395-400.
51. Brunner HI, Ruth NM, German A, et al. Initial validation of the Pediatric automated neuropsychological assessment metrics for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 57(7):1174-82.
52. Oshiro AC, Derbes SJ, Stopa AR, Gedalia A. Anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies associated with cardiac involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1997; 56(4):272-4.
53. Al-Abbad AJ, Cabral DA, Sanatani S. Echocardiography and pulmonary function testing in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10(1):32-7.
54. Hunder GG, Mullen BJ, McDuffie FC. Complement in pericardial fluid of lupus erythematosus. Studies in two patients. *Ann Intern Med* 1974; 80(4):453-8.
55. Gulati S, Kumar L. Cardiac tamponade as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus in early childhood. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 279-280.
56. Sönmez HE, Karhan AN, Batu ED, et al. Gastrointestinal system manifestations in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2017; 36:1521–1526.
57. Richer O, Ulinski T, Lemelle I, et al. Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2):174-8.
58. El-Shabrawi MH, Farrag MI. Hepatic manifestations in juvenile systemic lupus erythematosus. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2014; 8(1):36-40.
59. Rabinovich CE. Pulmonary complications of childhood rheumatic disease. *Paediatr Respir Rev* 2012; 13:29-36.
60. Anuardo P, Verdier M, Gormezano NW, et al. Subclinical pulmonary hypertension in childhood systemic lupus erythematosus associated with

- minor disease manifestations. *Pediatr Cardiol* 2017; 38(2):234.
61. Al-Abbad AJ, Cabral DA, Sanatani S, et al. Echocardiography and pulmonary function testing in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10(1):32-7.
 62. Spronk PE, ter Borg EJ, Kallenberg CG. Patients with systemic lupus erythematosus and Jaccoud's arthropathy: a clinical subset with an increased C reactive protein response. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:358-61.
 63. 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;19:200–3.
 64. Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:412-5.
 65. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Joseph L, MacKenzie T, Li Y, Danoff D. Laboratory tests as predictors of disease exacerbations in systemic lupus erythematosus. Why some tests fail. *Arthritis Rheum*. 1996; 39(3):370-8.
 66. Mina R, Brunner HI. Pediatric Lupus- are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus. *Rheum Dis Clin N Am*. 2010; 36(1):53-8.
 67. Hartman, E. A., van Royen-Kerkhof, A., Jacobs, J. W., Welsing, P. M., & Fritsch-Stork, R. D. 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-analysis. *Autoimmun Rev* 2018;17(3):316-322.
 68. Aringer, M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League against Rheumatism/American College of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheu* 2019;71(9):1400-1412.
 69. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64(8):2677-86
 70. Lattanzi B, Consolaro A, Solari N, Ruperto N, Martini A, Ravelli, A.

Measures of disease activity and damage in pediatric systemic lupus erythematosus: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Physician's Global Assessment of Disease Activity (MD Global), and Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SLICC/ACR DI; SDI). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63 Suppl 11:112-7.

71. Hedrich CM, Zappel H, Straub S, et al. Early onset systemic lupus erythematosus: differential diagnoses, clinical presentation, and treatment options. *Clin Rheumatol* 2011;30(2):275-83.
72. Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76(11):1788-96.
73. Groot N, de Graeff N, Avcin T, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(10):1637-41.
74. Lo MS, Tsokos GC. Treatment of systemic lupus erythematosus: new advances in targeted therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1247:138-52.
75. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis* 2009;68(7):1119-24.
76. Groot N, de Graeff N, Marks SD, et al. European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 2017;76(12): 1965-73.
77. Ziegler HK, Unanue ER. Decrease in macrophage antigen catabolism caused by ammonia and chloroquine is associated with inhibition of antigen presentation to T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79(1):175-8.
78. Kuznik A, Bencina M, Svaiger U, Jeras M, Rozman B, Jerala R. Mechanism of endosomal TLR inhibition by antimalarial drugs and imidazoquinolines. *J Immunol* 2011;186(8):4794-804.
79. James JA, Kim-Howard XR, Bruner BF, et al. Hydroxychloroquine sulfate

- treatment is associated with later onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007;16(6):401-9.
80. Canadian Hydroxychloroquine Study G. A randomized study of the effect of withdrawing hydroxychloroquine sulfate in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 1991;324(3):150-4.
 81. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1827-30.
 82. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):20-8.
 83. Gourley MF, Austin 3rd HA, Scott D, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125(7):549-57.
 84. Illei GG, Austin HA, Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135(4):248-57.
 85. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheum* 1995;38(8):1120-7.
 86. Mok CC, Lau CS, Wong RW. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum* 1998;41(5):831-7.
 87. Sinclair A, Appel G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil as induction and maintenance therapy for lupus nephritis: rationale and protocol for the randomized, controlled Aspreva Lupus Management Study (ALMS). *Lupus* 2007;16(12):972-80.
 88. Ginzler EM, Aranow C. Mycophenolate mofetil in lupus nephritis. *Lupus* 2005;14(1):59-64.

89. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(8):753-67.
90. Grootsoolten C, Ligtenberg G, Hagen EC, et al. Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006; 70(4):732-42.
91. Mok CC, Ying KY, Yim CW, Ng WL, Wong WS. Very long-term outcome of pure lupus membranous nephropathy treated with glucocorticoid and azathioprine. *Lupus* 2009;18(12):1091-5.
92. Holzinger D, Frosch M, Foll D. Methotrexate in the therapy of juvenile idiopathic arthritis. *Z Rheumatol* 2010;69(6): 496-504.
93. Fortin PR, Abrahamowicz M, Ferland D, et al. Steroid-sparing effects of methotrexate in systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2008;59(12): 1796-804.
94. Murawski N, Pfreundschuh M. New drugs for aggressive B-cell and T-cell lymphomas. *Lancet Oncol* 2010;11(11): 1074-85.
95. Taylor RP, Lindorfer MA. Drug insight: the mechanism of action of rituximab in autoimmune disease the immune complex decoy hypothesis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3(2):86-95.
96. Merrill J, Buyon J, Furie R, et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/ III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus* 2011;20(7):709-16.
97. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(1):222-33
98. Ramos-Casals M, Soto MJ, Cuadrado MJ, Khamashta MA. Rituximab in systemic lupus erythematosus: a systematic review of off-label use in 188 cases. *Lupus* 2009;18(9):767-76.
99. Lu TY, Ng KP, Cambridge G, et al. A retrospective seven-year analysis of the use of B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus at University College London Hospital: the first fifty patients. *Arthritis R*2009;61(4):482-7.
100. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in

- patients with active proliferative lupus nephritis: the lupus nephritis assessment with rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64(4):1215-26.
101. Guerin V, Yakouben K, Lescoeur B, et al. Prolonged agammaglobulinemia despite unaltered B-cell lymphopoiesis after peritransplant-rituximab administration in a child. *Transplantation* 2008;86(9):1322-3.
 102. Clifford DB, Ances B, Costello C, et al. Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 2011;68(9):1156-64.
 103. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377(9767):721-31.
 104. Wiglesworth AK, Ennis KM, Kockler DR. Belimumab: a BLYS-specific inhibitor for systemic lupus erythematosus. *Ann Pharmacother* 2010;44(12):1955-61.
 105. Favalli EG, Sinigaglia L, Varenna M, Arnoldi C. Drug-induced lupus following treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *Lupus* 2002;11(11):753-5.
 106. Aringer M, Graninger WB, Steiner G, Smolen JS. Safety and efficacy of tumor necrosis factor alpha blockade in systemic lupus erythematosus: an open-label study. *Arthritis Rheum* 2004;50(10):3161e9.
 107. Ali Y, Shah S. Infliximab-induced systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 2002;137(7):625-6.
 108. Hueber W, Patel DD, Dryja T, et al. Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med* 2010;2(52). 52ra72.
 109. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med* 2010;362(2):118-28.
 110. Weinblatt ME, Kavanaugh A, Genovese MC, Musser TK, Grossbard EB, Magilavy DB. An oral spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2010;363(14):1303-12.
 111. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive

- immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol* 2011;186(7):4234-43.
112. Garber K. Pfizer's JAK inhibitor sails through phase 3 in rheumatoid arthritis. *Nat Biotechnol* 2011;29(6):467-8.
 113. Liu Y, Jesus AA, Marrero B, et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 2014;371(6):507-18.
 114. Kim H, Brooks KM, Tang CC, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and proposed dosing of the oral JAK1 and JAK2 inhibitor baricitinib in pediatric and young adult CANDL and SAVI patients. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;104(2):364-373.
 115. Klaeschen AS, Wolf D, Brossart P, Bieber T, Wenzel J. JAK inhibitor ruxolitinib inhibits the expression of cytokines characteristic of cutaneous lupus erythematosus. *Exp Dermatol* 2017;26(8):728-30.
 116. Shimazu H, Kinoshita K, Hino S, et al. Effect of combining ACE inhibitor and statin in lupusprone mice. *Clin Immunol* 2010;136(2):188-96.
 117. Duarte-Garcia A, Barr E, Magder LS, Petri M. Predictors of incident proteinuria among patients with SLE. *Lupus Sci Med* 2017;4(1).
 118. Perl A, Hanczko R, Lai ZW, et al. Comprehensive metabolome analyses reveal N-acetylcysteine responsive accumulation of kynurenine in systemic lupus erythematosus: implications for activation of the mechanistic target of rapamycin. *Metabolomics* 2015;11(5):1157-1174.
 119. Li M, Gao W, Ma J, Zhu Y, Li X. Early-stage lupus nephritis treated with N-acetylcysteine: a report of two cases. *Exp Ther Med* 2015;10(2):689-92.
 120. Ardoin SP, Schanberg LE. Paediatric rheumatic disease: lessons from SLE: children are not little adults. *Nat Rev Rheumatol* 2012;8(8):444-5.
 121. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in autoantibody profiles and disease activity and damage scores between childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42(3):271-80.
 122. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 64(8):2677–86.

123. Bastug F, Poyrazoglu H, Gündüz, Z, Tülpar S, Düsünsel R. Juvenile lupus erythematosus: fourteen years of experience/juvenil lupus eritematozus: on dört yıllık deneyim. *Turkish Journal of Rheumatology* 2011;26(4): 308.
124. Sahin S, Adrovic A, Barut K, et al. Juvenile systemic lupus erythematosus in Turkey: demographic, clinical and laboratory features with disease activity and outcome. *Lupus* 2018;27: 514–519.
125. Balci S, Ekinici RMK, Bayazit AK. Juvenile systemic lupus erythematosus: a single-center experience from southern Turkey. *Clin Rheumatol* 2019;38(5):1459-68.
126. Bahabri S, Sabban EA, Al Rashed A, Al-Mayouf S, Al Mazyed A, Abdulrazik A, et al. Juvenile systemic lupus erythematosus in 60 Saudi children. *Ann Saudi Med* 1997;17:612-5.
127. Bakr A. Epidemiology treatment and outcome of childhood systemic lupus erythematosus in Egypt. *Pediatr Nephrol* 2005;20:1081-6.
128. Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol* 1995;34:866-72.
129. Bogdanović R, Nikolić V, Pasić S, Dimitrijević J, Lipkovska-Marković J, Erić-Marinković J, et al. Lupus nephritis in childhood: a review of 53 patients followed at a single center. *Pediatr Nephrol* 2004;19:36-44.
130. Ramirez Gomez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus* 2008; 17: 596–604.
131. Dung NT, Loan HT, Nielsen S, Zak M, Petersen FK. Juvenile systemic lupus erythematosus onset patterns in Vietnamese children: a descriptive study of 45 children. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012; 10: 38.
132. Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 2005; 146: 648–653
133. Lukic A, Lukic IK, Malcic I, et al. Childhood-onset systemic lupus erythematosus in Croatia: Demographic, clinical and laboratory features,

- and factors influencing time to diagnosis. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 803–812.
134. Kayahan M, Şimşek Z, Ersin F, Gözükara F, Kurçer MA. Şanlıurfa Tıfındır sağlık ocağı bölgesinde akraba evliliği prevalansı ve 5 yaş altı ölümlere etkisi. *C.Ü.Hemşirelik Yüksek 53 Okulu Dergisi* 2003; 7(1).
135. Baki A, Karagüzel A, Beser E, Cakmakçı T, Uçar F, Omeroglu A. Consanguineous marriages in province of Trabzon. Department of Pediatrics Medical School, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey. *East Afr Med J* 1992; 69(2): 94-96.
136. Demirel S, Kaplanoğlu N, Acar A, Bodur S, Paydak F. The frequency of consanguinity in Konya, Turkey and its medical effects. Department of Medical Biology, Faculty of Medicine, Selçuk University. *Genet Couns* 1997; 8(4): 295-301.
137. Simşek S, Türe M, Tugrul B, Mercan N, Türe H, Akdağ B. Consanguineous Marriages in Denizli, Turkey. Department of Biology, Faculty of Science-Arts, Pamukkale University, Turkey. *Ann Hum Biol* 1999; 26(5): 489-491.
138. Donbak L. Consanguinity in Kahramanmaras City, Turkey and its Medical Impact. Department of Biology, Faculty of Science-Arts, University of Kahramanmaras Sutcu Imam, Kahramanmaras, Turkey. *Saudi Med J* 2004; 25(12): 1991-1994
139. Alper OM, Erengin H, Manguoğlu AE, Bilgen T, Cetin Z, Dedeoğlu N, Lüleci G. Consanguineous Marriages in Province of Antalya, Turkey. Department of Medical Genetics, School of Medicine, Akdeniz University, Antalya, Turkey. *Ann Genet* 2004; 47(2): 129-138
140. Tabak A. Endokrinoloji ve metabolizma polikliniğimizden takipli hastalarda akraba evliliği sıklığı ve akraba evliliğini etkileyen faktörler. İstanbul Bakırköy Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık Tezi, 2008, İstanbul (Danışmanı: Dr. Erdal ADAL).
141. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:797.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Kararı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/441

24.05.2019

Sayın Prof. Dr. Özlem AYDOĞ

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz **Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi Çocuk Romatoloji polikliniğine Mart/2016- Mart/2019 yılları arasında başvuran juvenil sistemik lupus eritematozus tanılı hastaların demografik özellikleri, klinik izlemleri, laboratuvar bulguları, hastalığın prognozu ve tedavi yanıtlarının geriye dönük değerlendirilmesi** başlıklı OMÜ KAEK 2019/413 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 09.05.2019 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.


Prof. Dr. Ramis ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ek-2. Çalışmanın Benzerlik Raporu

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI HASTANESİ ÇOCUK ROMATOLOJİ POLİKLİNİĞİNE MART/2016-MART/2019 YILLARI ARASINDA BAŞVURAN JÜVENİL SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI

ORIJINALLIK RAPORU

% 7	% 5	% 2	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam University Öğrenci Ödevi	% 1
2	ichastaliklariromatoloji.medicine.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	% 1
3	www.turkhipertansiyon.org İnternet Kaynağı	% 1
4	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 1
5	onlinelibrary.wiley.com İnternet Kaynağı	<% 1
6	tphd.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	farukturgut.com İnternet Kaynağı	<% 1

8	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<%1
9	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
10	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
11	www.pres2014.org İnternet Kaynağı	<%1
12	Submitted to Dicle University Öğrenci Ödevi	<%1
13	www.akilciilac.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
14	www.slideshare.net İnternet Kaynağı	<%1
15	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<%1
16	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<%1
17	www.erkurumbeah.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
18	Submitted to Yüzüncü Yıl Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1

19

fedorani.ni.ac.rs

İnternet Kaynağı

<% 1

20

tndt.org

İnternet Kaynağı

<% 1

21

Submitted to University of Leeds

Öğrenci Ödevi

<% 1

22

hdl.handle.net

İnternet Kaynağı

<% 1

23

Submitted to TED Ankara College

Öğrenci Ödevi

<% 1

24

koa.or.kr

İnternet Kaynağı

<% 1

25

BAŞTUĞ, Funda, POYRAZOĞLU, Hakan, GÜNDÜZ, Zübeyde, TÜLPAR, Sebahat and DÜŞÜNSEL, Ruhan. "Juvenile Lupus Erythematosus: Fourteen Years of Experience", Aves Yayıncılık, 2011.

Yayın

<% 1

26

KENİ, Nermin, KOCA, Nizameddin and ERSOY, Alparslan. "Renal Tutulum Olan ve Olmayan Lupus Hastalarının Başvuru Sırasındaki Karakteristiklerinin Karşılaştırılması", Uludağ Üniversitesi, 2012.

Yayın

<% 1

27

www.mecum-online.de

İnternet Kaynağı

<% 1

28

www.turkiyeklinikleri.com

İnternet Kaynağı

<% 1

29

adudspace.adu.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% 1

30

www.selcukmedj.org

İnternet Kaynağı

<% 1

31

Submitted to Istanbul Medipol Āniversitesi

Öğrenci Ödevi

<% 1

32

Submitted to Suleyman Sah University

Öğrenci Ödevi

<% 1

33

enfeksiyonhastaliklari.com

İnternet Kaynağı

<% 1

34

www.tsn.org.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

35

tustime.com

İnternet Kaynağı

<% 1

36

lupus.bitkiseltedavim.com

İnternet Kaynağı

<% 1

37

openaccess.inonu.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% 1

38

www.tjfmpe.gen.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

39

pediatriportali.com

İnternet Kaynağı

<%1

40

medicine.ku.edu.tr

İnternet Kaynağı

<%1

41

"2014 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract Supplement", Arthritis & Rheumatology, 2014.

Yayın

<%1

42

B Wollenberg. "Welcome Address", Georg Thieme Verlag KG, 2018

Yayın

<%1

Alıntılarını çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat