

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



ÇOCUKLUK ÇAĞI SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTALARINDA
TÜKENMİŞ T HÜCRELERİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Kübra YÜKSEL

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2020

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTALARINDA
TÜKENMİŞ T HÜCRELERİN ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. Kübra YÜKSEL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Seza ÖZEN

ANKARA

2020

TEŞEKKÜR

Nitelikli bir çocuk hekimi olma yolunda çok değerli katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Elif Nursel ÖZMERT olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi tüm hocalarıma

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve akademik deneyimlerini tezimin her aşamasında benimle paylaşan saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Seza ÖZEN' e

Her zaman desteğini hissettiğim çalışma süreci boyunca bana güç veren Prof. Dr. Yelda BİLGİNER ve Doç. Dr. Ezgi Deniz BATU AKAL' a

Çocuk hekimliğinin inceliklerini ve deneyimlerini her fırsatta paylaşan gerçek birer “abi” ve “abla” olan başta Uzm. Dr. Erdal SAĞ ve Uzm. Dr. Selcan DEMİR olmak üzere tüm uzmanlarıma

Asistanlık süreci boyunca birlikte çalıştığım, ailemden çok vakit geçirdiğim ve ailem kadar çok sevdiğim tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma

Hayatım boyunca gurur duyarak icra edeceğim mesleğimde Pediatri Bilim Dalı'nı seçmemde en büyük desteği olan, üzerimde çok emeği olan değerli hocam Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Yasemin AKÇAY' a

Doğduğum günden beri ellerimden tutan, her konuda destekleyen, yol gösteren sevgili aileme

Minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kübra YÜKSEL

Ankara, 2020

ÖZET

Yüksel K. Çocukluk çağı Sistemik Lupus Eritematozus hastalarında tükenmiş T hücrelerin etkilerinin incelenmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara 2020.

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) çoklu organ tutulumu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastalık patogenezi tüm yönleri ile açık olmamakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalar ile önemli gelişmeler bulunmaktadır. Hastalık patogenezinin aydınlatılması için yapılan çalışmalar büyük değer taşımaktadır. Bu sayede pediatrik hastalarda hedefe yönelik tedavi yöntemleri geliştirilebilecek ve immün sistemi baskılayan ilaçların hedefe yönelik kullanılması ile hastalık yükü ve tedavi yan etkileri azaltılabilecektir. Çalışmada SLE patogenezindeki yeri henüz tam belirlenememiş tükenmiş T hücre etkileri araştırılmıştır. Çalışmanın amacı, çocukluk çağında SLE' de ön planda olan organ tutulumları ile klinik kümeler oluşturularak, tükenmiş T hücrelerin buradaki etkilerini belirlemek ve tükenmiş T hücre ko-inhibitör reseptörlerinin hastalık aktivitesi ile ilişkisini incelemektir. Araştırma kapsamında çalışmaya 49 hasta dahil edildi. Hastaların 35'i kız (%71.4), 14'ü (%28.6) erkekti. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $17,7 \pm 2,6$ yıl, ortalama hastalık süresi 5.7 yıldır (1-17 yıl, ortanca 5 yıl). Hastaların değerlendirilmesi sırasında alınan kan örneğinden plazma ayrıştırılarak sitometrik boncuk dizileme yöntemi ile kontrol noktası inhibitörleri (IL-2R α , 4-1BB, CD86, TGF- β 1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9) çalışıldı. Hastaların organ tutulumlarına göre renal tutulum, cilt tutulumu ve hematolojik sistem tutulumu baskın olarak üç klinik küme oluşturuldu. Bu klinik kümeler arası ko-inhibitör reseptör düzeyleri arasında farklılık gösterildi ancak istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. SLEDAI (SLE Disease Activity Index) hastalık aktivite skoru ile ko-inhibitör reseptörlerden IL-2R α , PD-L1, Galectin-9 arasında anlamlı korelasyon saptandı (sırasıyla p değerleri $p=0.02$, $p=0.01$, $p<0.0001$). Aynı zamanda IFN imzasını yansıtan bir biyobelirteç olan Galectin-9 ile ko-inhibitör reseptör düzeylerinin korelasyon analizi yapıldığında Tim-3 reseptörü ile aynı yönde ($p<0.0001$, $r=0.52$) ve LAG-3 ($p=0.02$, $r=0.42$), CD86 ($p<0.0001$, $r=0.58$) PD-L1 ($p=0.002$, $r=0.42$), IL-2R α ($p<0.0001$, $r=0.69$) ile aynı yönde korelasyonu saptandı.

Hastaların vizit sırasında değerlendirilen laboratuvar verilerinden lökosit sayısı ile CD86 arasında ters yönde korelasyon olduğu saptandı ($p=0.02$, $r=0.31$). CRP (C reaktif protein) düzeyi ile PD-1 arasında ters yönde korelasyon saptandı ($p=0.02$, $r=0.34$). Bu çalışma, çocukluk çağı SLE hastalarında tükenmiş T hücrelerin etkilerinin araştırılması açısından literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır. Bu konu ile ilgili, daha fazla sayıda hasta ve hastalığın aktif döneminde değerlendirilen hastalar ile ileri çalışmalar yapılabilir. Çalışmamız hastalık patogenezindeki yeri ve önemi henüz yeni anlaşılakta olan tükenmiş T hücreler ile ilgili yapılacak diğer çalışmalara yol gösterici olacaktır.

Anahtar kelimeler: Sistemik Lupus Eritematozus(SLE), SLEDAI, Tükenmiş T Hücre, Kontrol Noktası İnhibitörleri.

ABSTRACT

Yüksel K. Investigation of the effects of exhausted T cells in childhood Systemic Lupus Erythematosus patients. The thesis of Hacettepe University Faculty of Medicine, Child Health and Diseases. Ankara 2020.

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by multiple organ involvement. Although the pathogenesis of the disease is not clear in all aspects, there are important developments with recent studies. Studies to elucidate the pathogenesis of the disease are of great value. In this way, targeted treatment methods can be developed in pediatric patients and the targeted use of drugs suppressing the immune system can reduce disease burden and treatment side effects. In the study, the effects of exhausted T cell, whose place in SLE pathogenesis has not been determined yet, were investigated. The aim of the study is to determine the effects of exhausted T cell co-inhibitor receptors and disease activity by establishing clinical clusters with clinical involvement in SLE in childhood. Forty-nine (49) patients were included in the study. Thirty-five (71.4%) of the patients were girls and 14 (28.6%) were boys. The mean age of the patients in the study was 17.7 ± 2.6 years, and the mean disease duration was 5.7 years (1-17 years, median 5 years). Plasma was separated from the blood sample taken during the evaluation of the patients and the check point inhibitors (IL-2R α , 4-1BB, CD86, TGF- β 1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9) were studied by cytometric bead sequencing method. Three clinical clusters were formed predominantly with renal involvement, skin involvement and hematological system involvement. There was a difference between these clinical cluster co-inhibitory receptor levels, but it did not reach statistical significance. There was a significant correlation between SLEDAI (SLE Disease Activity Index) disease activity score and IL-2R α , PD-L1, Galectin-9 among co-inhibitor receptors (p values p = 0.02, p = 0.01, p <0.0001, respectively). When correlation analysis of Galectin-9, a biomarker that reflects IFN signature, with co-inhibitor receptor levels, the same direction as Tim-3 receptor (p <0.0001, r = 0.52) and LAG-3 (p = 0.02, r = 0.42), correlations between CD86 (p <0.0001, r = 0.58) PD-L1 (p = 0.002, r = 0.42), IL-2R α (p <0.0001, r = 0.69) were detected in the same direction. In the

laboratory data evaluated during the visit, it was found that there was an inverse correlation between the count of leukocytes and CD86 ($p = 0.02$, $r = 0.31$). There was a reverse correlation between CRP level and PD-1 ($p = 0.02$, $r = 0.34$). This study is the first in the literature to investigate the effects of exhausted T cells in childhood SLE patients. Further studies can be conducted on this subject with more patients and patients evaluated during the active period of the disease. Our study will be a guide for other studies on the exhausted T cells, whose place and importance in disease pathogenesis have just been understood.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus (SLE), SLEDAI, Exhausted T Cell, Check Point Inhibitors.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. Sistemik Lupus Eritematozus.....	3
2.1.1. Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez	4
2.1.4. Genetik Faktörler	5
2.1.5. Hormonal Faktörler	7
2.1.6. İmmünolojik Anormallikler	7
2.1.7. Çevresel / Epigenetik Faktörler	16
2. 2. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarında Klinik Bulgular	18
2.2.1. Konstitüsyonel Semptomlar	18
2.2.2. Kas-iskelet Tutulumu.....	18
2.2.3. Mukokutanöz Tutulum.....	18
2.2.4. Renal Tutulum	20
2.2.5. Kardiyopulmoner Tutulum	22
2.2.6. Vasküler Tutulum	23

2.2.7.	Nöropsikiyatrik Tutulum	23
2.2.8.	Hematolojik Tutulum	24
2.2.9.	Gastroenterolojik Tutulum.....	25
2.2.10.	Göz Tutulumu	26
2.2.11.	Hastalık Kümeleri (<i>Cluster</i> Oluşumu)	26
2. 3.	Sistemik Lupus Eritematozusta Laboratuvar Bulguları	26
2. 4.	Sistemik Lupus Eritematozusta Sınıflama Kriterleri	27
2. 5.	Hastalık Aktivite Değerlendirmesi	29
2. 6.	Sistemik Lupus Eritematozusta Ayırıcı Tanı.....	32
2. 7.	Sistemik Lupus Eritematozusta Tedavi	34
2.7.1.	Cilt ve Mukoza Tutulumu Tedavisi	34
2.7.2.	Artrit Tedavisi	34
2.7.3.	Kardiyak Tutulum Tedavisi	35
2.7.4.	Akciğer Tutulumu Tedavisi	35
2.7.5.	Hematolojik Tutulum Tedavisi	36
2.7.6.	Renal Tutulum Tedavisi	36
2.7.7.	Nöropsikiyatrik Tutulum Tedavisi	37
2. 8.	Sistemik Lupus Eritematozusta Prognoz.....	37
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1.	Çalışma Grubunun Özellikleri	39
3.2.	Kullanılan Gözlem ve Laboratuvar Teknikleri.....	39
3.3.	Çalışmanın Uygulanması	41
3.4.	İstatistiksel Analiz Yöntemleri	44
4.	BULGULAR.....	45
4.1	Çalışma Grubunun Genel Özellikleri.....	45

4.2	Ko-inhibitör Reseptör Değerlendirilmesi	48
4.3	Ko-inhibitör Reseptörleri ve Küme (<i>Cluster</i>) Analizi ile Organ Tutulumları Değerlendirilmesi	51
4.4	Ko-inhibitör Reseptörleri ve SLEDAI Skoru Değerlendirilmesi	54
4.5	Galectin-9 Düzeyi ile Ko-inhibitör Reseptörlerinin Korelasyonun Değerlendirilmesi	56
4.6	Ko-inhibitör Reseptörleri ve Laboratuvar Verileri Değerlendirilmesi	56
5.	TARTIŞMA	57
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	64
7.	KAYNAKLAR	66
8.	EKLER	
	Ek 1 Etik Kurul Onayı 1	
	Ek 2 Etik kurul Onayı 2	
	Ek 3 Bilimsel Araştırma Projeleri Onayı	
	Ek 4 Hastalık Değerlendirme Formu	
	Ek 5 Hastalık Aktivite İndeksi Değerlendirme Formu (SLEDAI)	
	Ek 6 Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu	
	Ek 7 Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Çocuk Rıza Formu	
	Ek 8 Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Veli Onam Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	: American College of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Derneği)
APS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
ANA	: Anti-Nükleer Antikor
ANCA	: Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor
anti-ds-DNA	: Anti-çift sarmal-deoksiribonukleik asit
anti-RNP	: Anti-Ribonukleoprotein
aPL	: Anti-Fosfolipit Antikor
anti-Sm	: Anti-Smith Antikor
ASH	: Antijen Sunan Hücreler
BILAG	: The British Isles Lupus Assesment Group Index (İngiliz Lupus Değerlendirme Grubu İndeksi)
BUN	: Blood Urine Nitrogen (Kan Üre Azotu)
C1q	: Kompleman 1q
C2	: Kompleman 2
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
CH50	: Hemolitik Kompleman 50
CK	: Creatine Kinase (Kreatin Kinaz)
CMV	: Cytomegalovirus (Sitomegalovirüs)
CRP	: C-Reaktif Protein
CTLA-4	: Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 (Sitotoksik T hücre antijeni-4)
EBV	: Epstein Barr Virüsü
ECLAM	: European Consensus Lupus Activity Measurement
EDTA	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
EM	: Elektron Mikroskobu
ENA	: Extractable Nuclear Antigen Antibodies
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
HBV	: Hepatit B Virüsü

HCV	: Hepatit C Virüsü
HLA	: Human Leucocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
HHV 6	: Human Herpes Virüs 6
HIV	: Human İmmunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
IFN-γ	: İnterferon-gama
Ig	: İmmünglobulin
Ig G	: İmmünglobulin G
IgM	: İmmünglobulin M
IL-2	: İnterlökin-2
IL-4	: İnterlökin-4
IL-5	: İnterlökin-5
IL-6	: İnterlökin-6
IL-10	: İnterlökin-10
IL-12	: İnterlökin-12
IL-15	: İnterlökin-15
IM	: Işık Mikroskobu
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
ISN/RPS	: Uluslararası Nefroloji/Renal Patoloji Derneği
İF	: İmmünfloresan
LAG-3	: Lymphocyte Activation Gene 3 Protein
LCMV	: Lenfositik Koriomenenjit Virüsü
PD-1	: Programmed Cell Death Protein- 1 (Programlanmış Hücre Ölümü Proteini 1)
PDL-1	: Programmed Cell Death Protein Ligand- 1
MHC	: Major Histocompatibility Complex (Majör Doku Uyum Kompleksi)
MBP	: Mannose Binding Protein (Mannoz Bağlayıcı Protein)
NETs	: Neutrophil Extracellular Traps
NPSLE	: Nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus
NSAİİ	: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç
NMDA	: N-metil-D-aspartat

SA-PE	: Streptavidin, R-Phycoerythrin Conjugate
SLAM-R	: Systemic Lupus Activity Measure Revised
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SLEDAI	: SLE Disease Activity Index
SLICC	: Systemic Lupus International Collaborating Clinic (Uluslararası Sistemik Lupus Klinikleri İşbirliği)
SVO	: Serebrovasküler Olay
TCR	: T Cell Receptor (T Hücre Reseptörü)
TIGIT	: T Cell İmmunoreceptor with İmmunoglobulin and ITIM Domains
Th1	: T yardımcı hücre 1
Th2	: T yardımcı hücre 2
Th17	: T yardımcı hücre 17
TGF-β	: Transforming Growth Factor-beta
TLR	: Toll-like receptor (Toll benzeri reseptör)
Tim-3	: T Cell İmmunoglobulin and Mucin Domain-containing Protein 3
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
UV	: Ultraviole
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Genetik faktörler ve epigenetik faktörler ile çevresel faktörlerin etkileşmesinin otoimmünite ile sonuçlanması.	5
Şekil 2.2 Antijen sunan hücreler ile T hücreler arasındaki iletişim.....	10
Şekil 2.3 T - B hücre ilişkisi	11
Şekil 2.4 T hücre tükenmesinin aşamalı gelişimi.	13
Şekil 2.5 Ko-inhibitör reseptörler.....	14
Şekil 2.6 Klinik SLE'ye neden olan genetik olarak duyarlı bir bireyde otoantikörlerin üretimine neden olan <i>self- tolerans</i> kaybı	17
Şekil 3.1 96 kuyucuklu V tabanlı plaka için test prosedürü özeti.	43
Şekil 4.1 Ko-inhibitör reseptörlerin çalışma grubu ile sağlıklı kontroller arasındaki farkları	51
Şekil 4.2 Klinik kümelerde yer alan hasta sayılarının grafik olarak gösterilmesi.	52
Şekil 4.3 Ko-inhibitör reseptörlerin klinik kümeler arası ortalama değerlerinin grafik olarak gösterimi.	53
Şekil 4.4 SLEDAI skoru ile IL-2R α ilişkisi.	55
Şekil 4.5 SLEDAI skoru ile PD-L1 ilişkisi.	55
Şekil 4.6 SLEDAI skoru ile Galectin-9 ilişkisi.	55

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 SLE hastalarında sitokinler.	9
Tablo 2.2 Fonksiyonel hafıza T hücre ve tükenmiş T hücre farkları.....	14
Tablo 2.3 Sistemik Lupus Eritematozus'ta patojenik otoantikolar.....	15
Tablo 2.4 ISN/RPG Sistemik Lupus Eritematozus Nefrit sınıflaması	21
Tablo 2.5 ACR 1997 SLE sınıflama kriterleri	28
Tablo 2.6 2012 SLICC sınıflandırma kriterleri.....	29
Tablo 2.7 SLEDAI skorlaması	31
Tablo 2.8 Çocukluk çağı Sistemik Lupus Eritematozus ayırıcı tanısı.	33
Tablo 4.1 Tanı sırasında SLE hasta grubunun özellikleri.	46
Tablo 4.2 Çalışma sırasında hastaların organ tutulumları.	47
Tablo 4.3 Hastaların SLEDAI skoru.	47
Tablo 4.4 Laboratuvar verilerinin ortanca, en küçük ve en büyük değerleri.....	48
Tablo 4.5 Ko-inhibitör reseptörlerinin ortanca, ortalama, en küçük, en büyük değerleri.	50
Tablo 4.6 Klinik küme özellikleri.	51
Tablo 4.7 Ko-inhibitör reseptörleri ve klinik kümelerin analizi.....	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik lupus eritematozus (SLE), çoklu organ tutulumu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın etiyolojisinde genetik, immün, çevresel, hormonal, epigenetik faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir (1). Hastaların %10-20'si çocukluk yaş grubunda bulgu verir ve çocuklukta ortalama tanı yaşı 12-16 yaştır. Çocukluk çağında hastalık bulguları erişkin yaş grubuna benzese de hastalığın seyri ve ciddiyeti farklılık gösterir. Çocuklarda daha ağır organ tutulumu olabilmektedir (1, 2). Hastalık multisistemik olduğundan birçok klinik tablo ile karşımıza çıkabilir. Başlangıçta halsizlik, iştahsızlık, ateş, kilo kaybı, saç dökülmesi, artralji gibi konstitüsyonel semptomlarla başvurabilir (3). Hastalığın tanısında 2012 yılında düzenlenen Uluslararası Sistemik Lupus Klinikleri İşbirliği (SLICC) yeni tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriter seti, 11 klinik ve 6 immünolojik kriterden oluşur. Tanı için en az bir klinik ve bir immünolojik olmak koşulu ile dört kriter gereklidir ya da biyopsi ile gösterilmiş renal tutulum varlığında ANA (anti-nükleer antijen) veya anti-çift sarmallı DNA otoantikor pozitifliği gereklidir (4). SLE tanılı hastaların yönetiminde, hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi bir diğer unsurdur. Şu anda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde SLEDAI (SLE Disease Activity Index) skora sistemi kullanılmaktadır. Otoimmüniteye yönelik serolojik testler (örneğin anti-çift sarmallı DNA antikorları) sınırlı hassasiyet ve özgünlüğe sahiptir.

Sistemik lupus eritematozus, multisistemik bir hastalık olsa da hastalık genellikle belli bir organ tutulumu ön planda olarak kendini gösterir. Hastaların bir kısmı ön planda nörolojik, bir kısmı ön planda böbrek tutulumuyla gelirken bir grup hasta cilt ve kas-iskelet tutulumuyla hafif bir hastalık tablosu çizer. Bu hastalara serozit, hematolojik veya diğer organ tutulumları da eşlik edebilir. Ancak bu "klinik küme" oluşumu özellikle son yıllarda romatolojide çeşitli hastalıklarda dikkat çeken ve cevap aranan bir konu olmuştur. Bu çalışmada da çocukluk çağı SLE hastalığında ilk kez bu klinik kümeler arası moleküler düzeyde farklılık araştırılmıştır.

İnterferon'un (IFN) SLE patogenezindeki yeri giderek netlik kazanmıştır. Anti IFN alfa tedavisinin de tartışıldığı bir dönemde, hastalarımızda IFN yolağında bir biyobelirteç (Galectin-9) de çalışılmıştır.

Onkolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan kapı kontrol noktası inhibitör proteinleri ile yan etki olarak romatolojik hastalıkların ve otoimmün patolojilerin bildirilmesi, romatologların da bu konuya ilgi duymalarına sebep olmuştur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda T hücre ko-stimülator ve ko-inhibitör reseptörlerin dengesinin adaptif immün sistem cevabı açısından son derece önemli olduğu gösterilmiştir. Buna göre çok aşırı ko-inhibitör reseptör aktivitesi malignite gelişimine yol açabiliyorken, çok düşük aktivite kendine toleransın kaybı ve otoimmün hastalıkların gelişimine yol açabilir. Yapılan bir çalışmada tükenmiş T hücrelerinin transkripsiyonel imzasının çoklu otoimmün hastalıklarda daha iyi bir prognozu ön görebileceği gösterilmiştir (5). Ancak otoimmün hastalıklarda T hücre ko-inhibitör reseptörlerin rolü hakkında çok az çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada çocukluk çağında tanı almış SLE hastalarının kandan ayrıştırılan plazma örnekleri incelenerek, sitometrik boncuk dizileme yöntemi ile tükenmiş T hücre profilleri araştırılmıştır. SLE hastalarında bu ko-inhibitörlerin patogenezdaki yeri, üç farklı hastalık kümesindeki olası rolü ve SLEDAI ile korelasyonlarına bakarak seyirdeki önemi değerlendirilmiştir. Bunun yanında SLE patogenezinde önemli role sahip olduğu bilinen interferon yolağını değerlendirmek için Galectin-9 düzeyleri de çalışılmıştır.

Sistemik lupus eritematozus, birçok organı etkileyebilmekte ve uzun dönem komplikasyonlara neden olabilmektedir. Hastalığın etkileyebileceği organları bilmek ve karşımıza çıkabilecek semptomların hastalık ile ilişkisini değerlendirebilmek, erken tanı ve doğru, etkin tedavi için önem taşımaktadır. Bu konuda yapılacak çalışma ile hem literatüre katkı sağlanması, hem de çocukluk çağı SLE hastalığının patogenezinin ışık tutulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus (SLE) nadir, multisistemik otoimmün bir hastalıktır. SLE tanısı olan hastaların %10 ile %20'si 16 yaşından önce klinik hastalık geliştirir. Bu nedenle çocukluk çağında başlayan SLE veya jüvenil SLE olarak sınıflandırılır. Jüvenil SLE, klinik özellikler açısından erişkin dönemde görülen SLE'ye benzemekle birlikte hastalık seyri ve ağırlığı farklılık gösterir. Renal, nörolojik ve hematolojik tutulum gibi ağır tutulumlar, çocukluk döneminde daha siktir (6).

2.1.1. Tarihçe

Sistemik Lupus Eritematozus tarihçesi; deri tutulumunun tariflendiği *klasik* dönem, hastalığın sistemik tutulumunun tanımlandığı *neoklasik* dönem, lupus eritematozus hücresinin bulunduğu *modern* dönem şeklinde sınıflandırılabilir. Hastalık ilk defa 13. yüzyılda kelebeğe benzer döküntü, yani dermatit olarak tanımlanmıştır. SLE'nin cilt tutulumu, ilk kez 1851 tarihinde Cazenava tarafından tanımlanmış, 1872 tarihinde Kaposi tarafından bazı hastalarda cilt tutulumuna ek olarak kalp ve böbrek tutulumu gibi sistemik tutulumdan bahsedilmiştir. Klemperer tarafından, lupusun bir kollajen doku hastalığı olduğu belirtilmiş, 1930lu yılların başında, Alman literatüründe Klinge, hastalığı kesin olarak bir romatizmal hastalık olarak tanımlamıştır. 1957 yılında Holman ve Kunkel tarafından immunfloresan teknik ile nükleer partiküllere karşı direkt otoantikorlar belirlenmiştir. 1957' den bu yana lupusta, kendisine karşı otoantikor geliştirilen 30' dan fazla "self" antijen belirtilmiştir(7).

2.1.2. Epidemiyoloji

Farklı coğrafi bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda birbirinden farklı insidans ve prevalans verileri olmakla birlikte, hastalık insidansı genel olarak dünya çapında yaklaşık 100.000 nüfusta 5 birey olduğu görülmüştür (8). Belirlenen net yaş değeri olmamasına rağmen çocuk hastalarda ortalama tanı yaşı 11-12 yaştır (9). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda hastalığın farklı etnik kökenli

insanlarda insidans ve prevalansının değişkenlik gösterdiği izlenmiştir. Afrika kökenli ve İspanyol kökenli Amerikalı hastalarda hastalığın beyaz hastalara göre daha sık olduğu ve hastalığa ikincil morbidite ve mortalitenin daha sık izlendiği görülmüştür (4). Ayrıca kırsal bölgelerde yaşayan hastalar ile şehir hayatı yaşayan hasta popülasyonu arasında da hastalık aktivitesi açısından anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (10). Kentsel bölgelerde kırsal bölgelere göre daha sık görülmektedir.

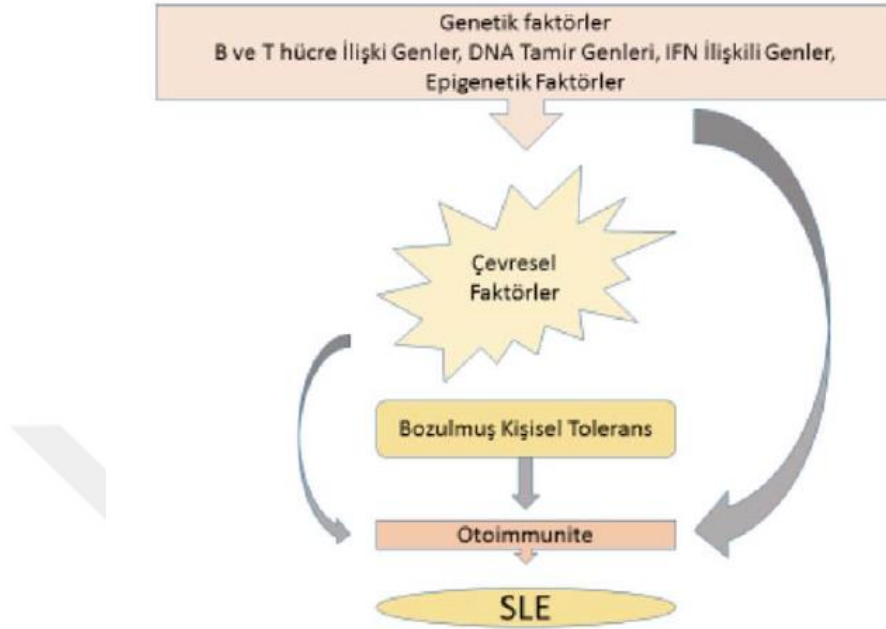
Hastalık her iki cinste de görülmesine rağmen en sık kadınları etkilemekte olup puberte öncesi kadın erkek oranı 5:1 iken doğurganlık çağında 9:1'e çıkmaktadır. Bu farklılığın nedenleri zor olsa da, çalışmalar SLE'deki kadınların baskınlığının cinsiyet hormonları, genetik, epigenetik ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki karmaşık bir etkileşimden kaynaklanabileceğini desteklemektedir (11). Yine kadın ve erkekler arasında hastalığın başlama zamanı, klinik bulguları, genel seyri de farklılık göstermektedir. Erkeklerde görüldüğünde nefrit ve serozit gibi daha şiddetli hastalık gelişmektedir (12).

2.1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Sistemik Lupus Eritematozus'un etiopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genetik, hormonal, immünolojik ve çevresel faktörler etiyolojide rol oynamaktadır.

Sistemik Lupus Eritematozus, otoimmün hastalıkların prototipidir. Nükleer protein bileşenlerine karşı yüksek titrede otoantikörlerin varlığı, dolaşımda immün kompleks bulunması ve komplemanların tüketimi hastalığın temel özelliğidir. Patogeneze yönelik ileri sürülen teorilerden biri SLE'nin apoptotik artıkların ortamdaki temizlenmesindeki bozukluğa bağlı geliştiği düşüncesidir. Bu hipoteze göre apoptotik hücrelerin ve içerdikleri nükleer materyalin temizlenmesinde yetersizlik ve bunların makrofajlar tarafından uygunsuz şekilde alınması ve T ve B hücrelere sunulmasıyla gelişen otoimmün süreç hastalığın gelişiminden sorumlu tutulmuştur (13). Sonuçta immün toleransın kaybı, antijenik yükün artması, aşırı yardımcı T hücre aktivitesi, defektif B hücre süpresyonu ve Th1'in Th2 immün cevaba kayması, B hücre hiperreaktivitesine ve patolojik antikörlerin üretimine neden olmaktadır (14). Güneş ışığına maruziyet ve bazı ilaçların hastalığı tetiklediği bilirse de hastalığın gelişim

süreci açık bir şekilde ortaya konabilmiş değildir ve kompleks bir genetik temeli olduğu düşünülmektedir.



Şekil 2.1 Genetik faktörler ve epigenetik faktörler ile çevresel faktörlerin etkileşmesinin otoimmünite ile sonuçlanması. (Çocuk Romatoloji Kitabı'ndan alınmıştır.)

SLE ve antifosfolipid sendromlu hastalarda, otoantikörlerin hastalığın klinik olarak ortaya çıkmasından yıllar önce var olduğu saptanmıştır. SLE klinik bulgularının gelişiminden ortalama 2,7 yıl önce anti-DNA antikörlerinin geliştiği gösterilmiştir. Antinükleer antikörlerin (ANA), anti-DNA antikörlerinden daha önce var olduğu, ANA alt tiplerinden olan anti-Sm ve anti-RNP antikörlerinin hastalık gelişiminden hemen önce pozitif olduğu bildirilmiştir (15, 16). Bu çalışmalar otoantikör varlığının hastalık gelişimi için tek başına yeterli olmadığını, genetik ve çevresel faktörlerin de hastalık gelişiminde etkin olabileceğini göstermektedir.

2.1.4. Genetik Faktörler

Sistemik lupus eritematozus, birinci derece akrabalar arasında daha sık olup güçlü bir ailesel yatkınlık göstermektedir. SLE'nin hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), otoimmün tiroidit ve antifosfolipid sendromu gibi çeşitli otoimmün hastalıklarla birliktelik gösterdiği de bilinmektedir. Tek yumurta

ikizlerinde hastalığın birlikte görülmesi yaklaşık %25 bulunmuştur. Bu oran çift yumurta ikizlerinde %5 civarındadır (17).

Sistemik lupus eritematozusun çeşitli allellerin birlikteliğine dayanan karmaşık bir kalıtım modeli vardır. SLE kalıtımından sorumlu bütün genler tam olarak belli olmadığı gibi bilinen genlerin ağırlıklı rollerinin de ne olduğu bilinmemektedir. SLE' ye yatkınlık sağladıkları bilinen genler; HLA-DR2, HLA-DR3 ve bu genlerin sık olarak birlikte bulunduğu alleller HLA-A3, HLA-B7, HLA-A1, HLA-B8, HLA-DQW2.01 sayılabilir. TNF, mannoz bağlayan protein, kompleman reseptörleri, interlökinler, T hücre reseptör genleri (Fcγ reseptörleri (FcγR) IIA) gibi HLA dışı genler de SLE kalıtımında rol oynar (18).

Sistemik lupus eritematozus poligenik bir hastalıktır, ancak son yıllarda nadir monogenik nedenlerin hastalığa neden olduğu bildirilmiştir (19). Monogenik SLE hastaları, SLE vakalarının sadece küçük bir kısmını oluşturur. Bununla birlikte genotip/fenotip korelasyonları, klinik özellikler ve ilgili genlerin fonksiyonları, hastalık patogeneziyle ilgili ipuçları sağlamak için önemlidir (20). Monogenik nedenlerin incelenmesi, daha hedefe yönelik tedaviler geliştirilmesine yardımcı olabilecek hastalık mekanizması hakkındaki bilgileri artırabilir.

Hastalık patogenezinde kompleman sistemi, apoptoz, nükleik asit bozulması, nükleik asit tanıma, kendine tolerans ve tip I interferon üretimi gibi ana yolların etkilendiği tanımlanmıştır (20). Kompleman sisteminde özellikle erken kompleman proteinlerinde (C1q, C1r, C1s, C2, C4) eksikliğe yol açan gen mutasyonu SLE hastalığını ortaya çıkarır veya lupus benzeri semptomlar riskini çok artırır (21). C1q proteinini kodlayan üç farklı gen bulunmaktadır: C1QA, C1QB, C1QC (22). Kompleman sistemi proteinlerinden özellikle C1q eksikliğinde görülen anormal sitokin yapımı ve kendi antijenlerine tolerans kaybı önemli mekanizmalardır.

Apoptotik cisimler ve nötrofillerdeki nükleer materyalin klirensi, immün homeostazın sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir. DNaz1 serumda DNA yıkımı için birincil moleküldür. DNaz1 enzimini kodlayan DNASE1 polimorfizmlerinin SLE' ye duyarlılık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (23). DNASE1L3 tek sarmal ve çift sarmal

DNA' yı ayıran DNaz1' in üç homologundan birini kodlar. Bu apoptotik hücrelerin kendi DNA'sından uzaklaştırılmasında önemlidir. Bu enzimin disfonksiyonu bozulmuş apoptoza neden olur, *Toll-like* reseptör yoluyla interferon(IFN) yanıtı tetiklenir. Ailesel SLE hastalarında DNASE1L3 değişiklikleri bildirilmiştir (24).

2.1.5. Hormonal Faktörler

Otoimmün hastalıklar genellikle kadınlarda daha sık gözlenir. Bu durum cinsiyet hormonlarına ve cinsiyet kromozomlarının etkisine bağlıdır. Aynı yaştaki erkeklerle karşılaştırıldığında üreme çağındaki kadınlarda hastalığın 8-15 kat daha yaygın olduğu görülmüştür (25). Kadınlarda SLE prevalansının yüksek olması, X kromozomunun, östrojen veya diğer cinsiyet hormonları üzerindeki genlerin SLE patogenezinde etkisi olduğunu düşündürmektedir (26). Östrojen otoreaktif T lenfositlerin ömrünü uzatır (27). X kromozomu hormonal etkiden bağımsız olarak da SLE patogenezinde rol oynayabilir. Klinefelter sendromu (47XXY) bireylerde SLE riski artmaktadır. Ayrıca SLE patogenezinde sorumlu olan CD40 geni X kromozomu üzerinde lokalizedir.

2.1.6. İmmünolojik Anormallikler

Sistemik lupus eritematozus T ve B hücreleri ile monositer seri hücrelerinin katıldığı, poliklonal B hücre aktivasyonu, hipergamaglobulinemi, otoantikor ve immün kompleks üretimiyle karakterize bir hastalıktır. Patogenezinde hem doğal hem adaptif immün sistemde bozukluklar görülür. Apoptotik hücre temizlenmesinde defekt mevcuttur. Apoptoz, DNA'yı parçalayan ve mono- ve poli-nükleozomlar üreten, bir hücrenin etkili bir şekilde yok edilmesini sağlayan spesifik endonükleazların aktivasyonu ile karakterize genetik olarak kontrol edilen bir süreçtir (28). İn vivo çalışmalarla artmış apoptoz ve apoptotik materyalin anormal temizlenmesinin otoimmüniteye katkıda bulunduğu gösterilmiştir (29). Apoptoz sırasında üretilen nükleozomlar, SLE' deki büyük otoantijenlerdir ve nükleozomal antikorlar bu hastalığa oldukça spesifiktir (30). Bu apoptotik artıklar Fc reseptörleri ve *Toll like* Reseptörleri(TLR) uyararak proinflamatuvar sitokin yanıtına neden olur. Yardımcı T hücrelerinin aşırı ve kontrolsüz aktivasyonu otoantikor üreten B hücrelerinin

gelişimine neden olur. Otoantikorlar SLE patogeneğinde önemli yer olan immün kompleks oluşumuna katkıda bulunur (31).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda SLE patogeneğinde apoptoz yanı sıra NETozis' inde de önemli rolü olduğu keşfedilmiştir (32). NETozis, aktif nötrofiller tarafından hücreyi 'örümcek ağı' gibi saran *NETs (neutrophil extracellular traps)* olarak adlandırılan kromatin liflerinin salınmasıdır (33). NETs'in hematolojik dengeyi sürdürme ve organizmayı savunma olarak ikili işlevi vardır. Sadece bakteri gibi patojen maruziyetinde salınmaz ayrıca SLE gibi otoimmün hastalıklarda da salınır. Otoantijen oluşumuna sebep olur, enflamasyonu şiddetlendirir (32). NETozis ve NETs otoimmün hastalık başlangıcında önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada SLE hastalarında ciltte ve böbreklerde NETs tanımlanmıştır ve bunların varlığının hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (34).

NETozis, apoptoz ve nekroz gibi diğer hücre ölüm biçimlerinden farklıdır. Apoptoz, kaspaz adı verilen bir protein ailesi yoluyla meydana gelirken NETozis, kaspazlardan tamamen bağımsızdır.

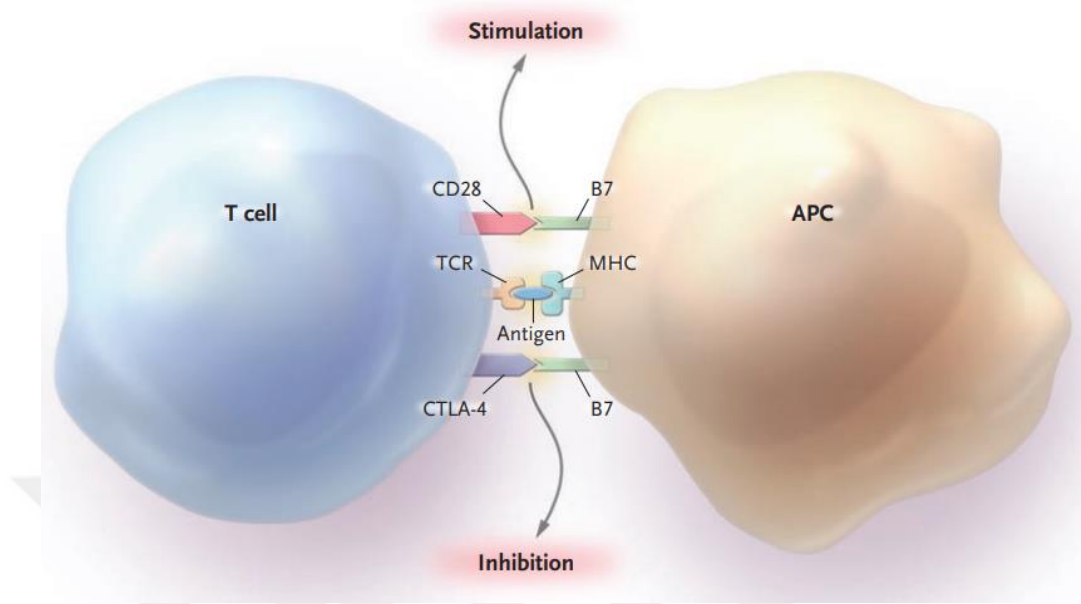
2.1.6.1. Hastalık Patogeneğinde T Hücreleri ve Sitokinlerin Önemi

T ve B hücre aktivasyonu için spesifik antijenlerle uyarı gereklidir. DNA protein ve RNA protein kompleksler gibi self antijenler de antikor üretimini indükleyebilmektedir. Bu antijenler antijen sunan hücreler (ASH) tarafından alınır ve B hücrelerin yüzeyindeki indüklenmiş antikorlara bağlanırlar. Hem ASH'lerde hem de B hücrelerde antijenik peptidler parçalanır ve yüzey HLA molekülleri aracılığıyla T hücrelerine sunulur ve aktif T ve B hücreler patolojik antikor üretimi için uyarılır (14). Antijen sunan hücrelerin T hücreleriyle CD28/B7 ile kostimülasyon yoluyla ikinci bir moleküler etkileşime girmesi gerekmektedir (**şekil 2.2**). Bu etkileşimi CTLA4/B7 etkileşimi inhibe etmektedir. T hücre tarafından tanınan antijen, B hücreye sunulurken (**şekil 2.3**) B hücreden salınan IgM antikorlarının IgG antikora dönüşebilmesi için CD40/CD40 ligand etkileşimi gerekmektedir(35). SLE patogeneğinde bu yardımcı T hücre etkileşimi kritik bir aşama olduğundan hem anti-CD40 ligand hem de CD28-B7 ilişkisini bozan sitotoksik T-lenfosit ilişkili protein 4 IgG1

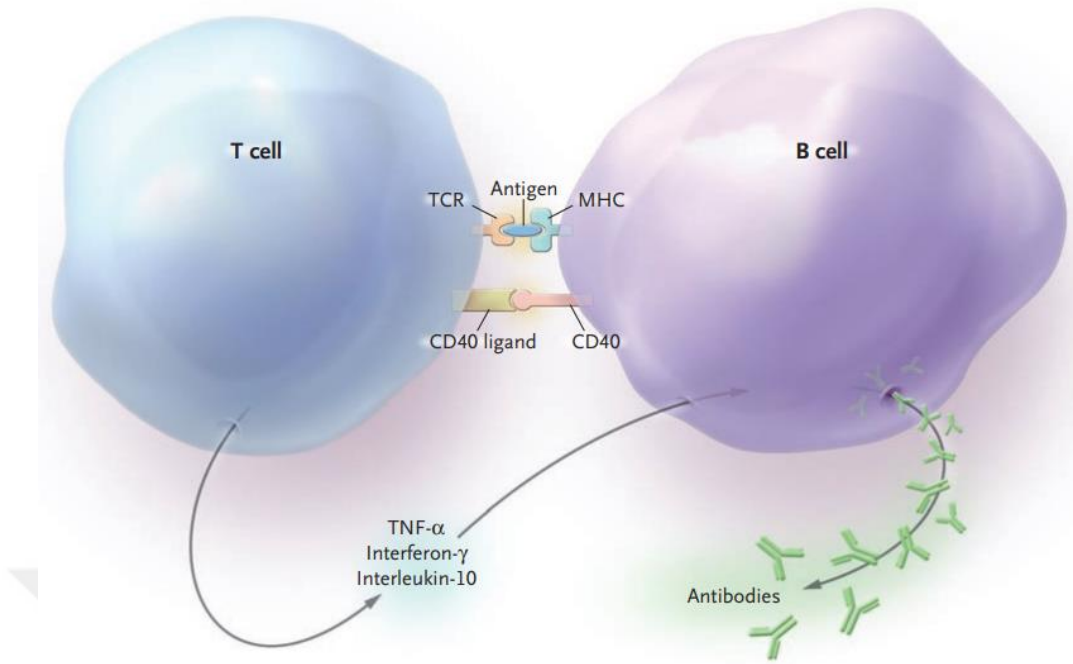
(CTLA-4lg) potansiyel tedavi seçenekleri olarak değerlendirilmektedir (14). SLE hastalarında B hücresi aktivasyonu anormaldir. Aktif SLE'li hastaların periferik kanında aktivasyonun tüm aşamalarındaki B hücresi sayısı artmıştır (36). SLE hastalarının B hücrelerinin IL-6 gibi çeşitli sitokinlerin stimülasyon etkisine daha hassas olduğunu gösteren kanıtlar vardır (37). Sonuçta SLE hastalarında B hücreleri antijenler, sitokinler ve diğer stimülasyonlarla poliklonal aktivasyona daha açıktır. SLE hastalarında sitokin profilleri bugüne kadar birçok çalışmaya konu olmuştur. Bu sitokinlerden bazıları ve etkileri **Tablo 2.1'** de sunulmuştur (38).

Tablo 2.1 SLE hastalarında sitokinler.

IL-2	Mononükleer hücrelerde IL-2 ekspresyonu artmıştır Lenfositlerde IL-2 mRNA ekspresyonu artmıştır Serum sIL-2 reseptör ekspresyonu artmıştır T hücrelerinin aktivasyonu ile ilişkilidir
IL-6	Mononükleer hücrelerde IL-6 mRNA ekspresyonu artmıştır Stimüle edilmiş tüm hücre kültürlerinde IL-6 üretimi artmıştır Serum IL-6 konsantrasyonları artmıştır
IL-10	Mononükleer hücrelerde spontan olarak IL-10 üretimi artmıştır Mononükleer hücrelerde IL-10/ IFN γ sekrete eden hücre oranı artmıştır Mononükleer hücrelerde IL-10 mRNA ekspresyonu artmıştır Serum IL-10 konsantrasyonu artmıştır ve hastalık aktivitesi ile koreledir
IL-12	Uyarılmış mononükleer hücrelerde IL-12 üretiminde bozulma Mononükleer hücrelere IL-12 eklenmesiyle Ig ve anti-DNA üretimi inhibisyonu IL-12; IL-10'un mononükleer hücreler üzerine etkisini azaltmaktadır
Diğer	Serum IL-15, IL-16 ve IL-18 düzeyleri artmıştır Mononükleer hücrelerde IFN- γ mRNA ekspresyonu artmıştır Serum IFN γ düzeyi artmıştır



Şekil 2.2 Antijen sunan hücreler ile T hücreler arasındaki iletişim (14). Antijen sunan hücre, üzerindeki MHC molekülü ile antijeni bağlar. Ardından bu kompleks T hücre reseptörü(TCR) ile etkileşime girer. Bunun sonucunda T hücrenin aktifleşmesi, her iki hücrenin yüzeyindeki diğer moleküllerin birbirleri ile etkileşimi gereklidir. B7 ile CD28 arasında etkileşim, stimülasyon sağlarken B7 ile CTLA arasında etkileşim inhibisyon yapar. CD28-B7 etkileşimi baskın gelirse T hücre aktivasyonu ve buna bağlı sitokin salınımı, B hücre yardımı ve inflamasyona neden olur. CTLA-4-B7 etkileşimi baskın gelirse aktivasyon inhibe olur.



Şekil 2.3 T - B hücre ilişkisi (14). CD40 ve CD40 ligandı arasındaki ilişki ile başlayan kostimülatuar etki altında B hücresi antijen sunan hücre gibi davranır. Bu etkileşim T hücrelerinden sitokin yapımını sağlar. Bu sitokinlerden bazıları B hücrelerinden daha fazla antikor üretilmesini sağlar.

2.1.6.2. Tükenmiş T Hücre ve Ko-inhibitör Reseptörler

Tükenmiş T hücre ilk kez lenfositik koriomenenjit virüsü (LCMV) ile enfekte olmuş farelerde gözlenmiş ve virüse spesifik CD8+ T hücrelerinin klonal delesyonu olarak tanımlanmıştır (39). T hücresi tükenmesi ayrıca klinik olarak insan immün yetmezlik virüsü (HIV), hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV) ve kanserde de tanımlanmıştır. Tükenmiş T hücreler, kronik viral enfeksiyonda ya da tümör mikroçevresinde kalıcı antijenik stimülasyona yanıt sırasında hücresel bağışıklığı düzenler (40). Otoimmün hastalıklarda kronikleşme pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar yanıtlar arasındaki dengeye bağlıdır. Bu dengenin sağlanmasındaki ana etmenlerden biri de esas olarak tükenmiş T hücreler ve bu hücreler tarafından eksprese edilen T hücre ko-inhibitör reseptörleridir.

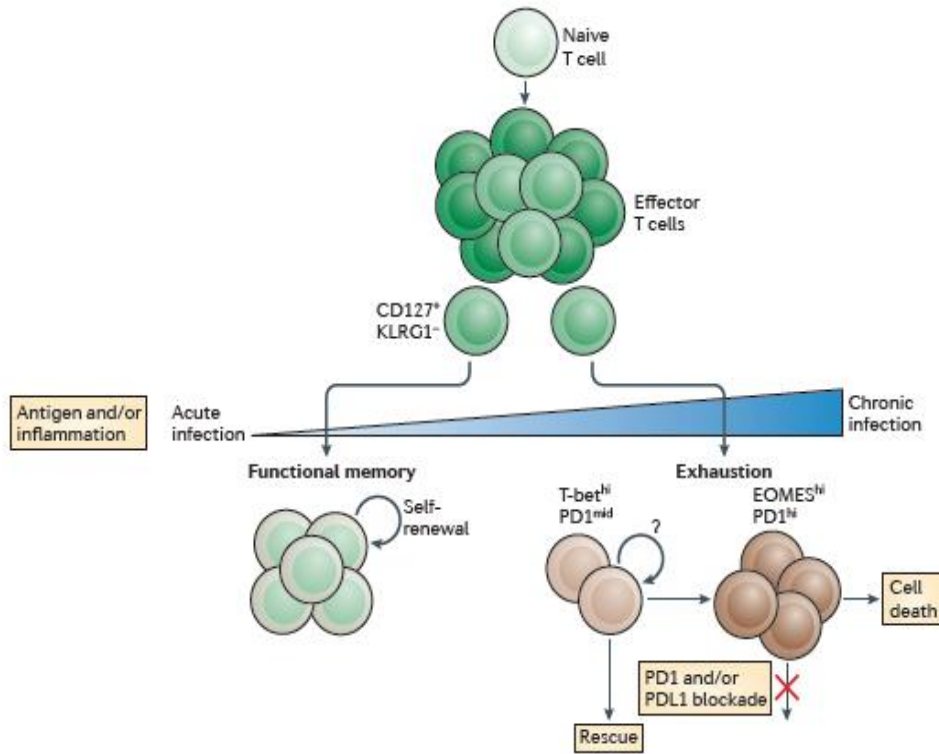
T lenfositler temel olarak CD4+ ve CD8+ T lenfositler olarak iki gruba ayrılırlar. Naif CD8+ T hücresinin aktive olabilmesi için T hücre reseptör kompleksinin (TCR) majör doku-uygunluk kompleksi (MHC) üzerinden sunulan bir peptit ile birleşmesi ve

sonrasında ko-stimülatör uyarının oluşması gereklidir. Kendine ait olan veya olmayan antijenler, dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler (ASH) ile T hücrelerine sunulurlar. MHC üzerinden kendisine sunulan antijeni, TCR tanır ve böylece ilk sinyal oluşmuş olur. Ancak T hücresinin aktivasyonunu tamamlayabilmesi için ko-stimülatör sinyale ihtiyacı vardır. Naif CD8+ T hücrelerinin en önemli ko-stimülatör uyarı sinyali T lenfosit yüzeyindeki CD28'in, ASH üzerindeki CD80/CD86 ile etkileşimidir. T hücre yüzeyinde yer alan CD28 ile ASH üzerinde yer alan CD 80/86'nın etkileşmesi ile ko-stimülatör sinyal oluşur. Böylece T hücresi naif formdan aktif forma geçiş gösterir. Aktivasyon sonrası bu hücrelerin büyük bir bölümü efektör CD8+ T hücrelere farklılaşır ve gelişen akut durumla mücadele ederler. Akut enfeksiyon bastırıldıktan sonra efektör CD8+ T hücreler apoptoz ile kaldırılır. Ancak CD127 taşıyan bir grup efektör CD8+ T hücre (~ % 5-10) "fonksiyonel hafıza CD8+ T hücrelerine" dönüşür. Bu hafıza hücreleri İnterferon gama (IFN- γ), Tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-2 (IL-2) gibi sitokinleri salgılar ve aynı antijen ile ikinci kez karşılaşıldığında hızlı yanıt verilmesine yardımcı olur. Fakat kronik enfeksiyon veya devamlı uyarım söz konusu olduğunda T hücreler efektör fonksiyonlarını kaybeder ve tükenmiş T hücre ortaya çıkar (41). T hücrelerinin tükenme fazında hem miktar hem de çeşit açısından progresif olarak artan inhibitör reseptör ekspresyonu saptanır.

T hücre ko-inhibitör reseptörleri kendinden olan ve olmayan antijenlerin tanınması aşamasında tolerans gelişiminde büyük rol oynamaktadır. Bunlardan en önemlileri PD-1(*programmed cell death protein-1*), CTLA-4, LAG3 (*lymphocyte activation gene 3 protein*), 2B4, CD160 ve TIGIT(*T cell immunoreceptor with immunoglobulin and ITIM domains*)'tir. Eğer uyarımın süresi veya yoğunluğu fazlaysa bir müddet sonra bu antijen spesifik T hücreler delesyona uğrar. Tükenmiş T hücrelerinin oluşumunu eksprese edilen inhibitör reseptörlerin sayısı ve çeşidi, antijen sunumunun gücü, CD4+ T hücre ko-stimülasyonu gibi faktörler etkilemektedir(42).

Tükenmiş T hücre oluşumu için en önemli ko-inhibitör reseptörlerin başında PD-1 gelir. PD-1 ve ligandları, T hücrelerinin aktivasyonunu engelleyerek, bağışıklık sisteminde önemli bir baskılayıcı rol oynar, otoimmüniteyi azaltır ve kendine toleransı

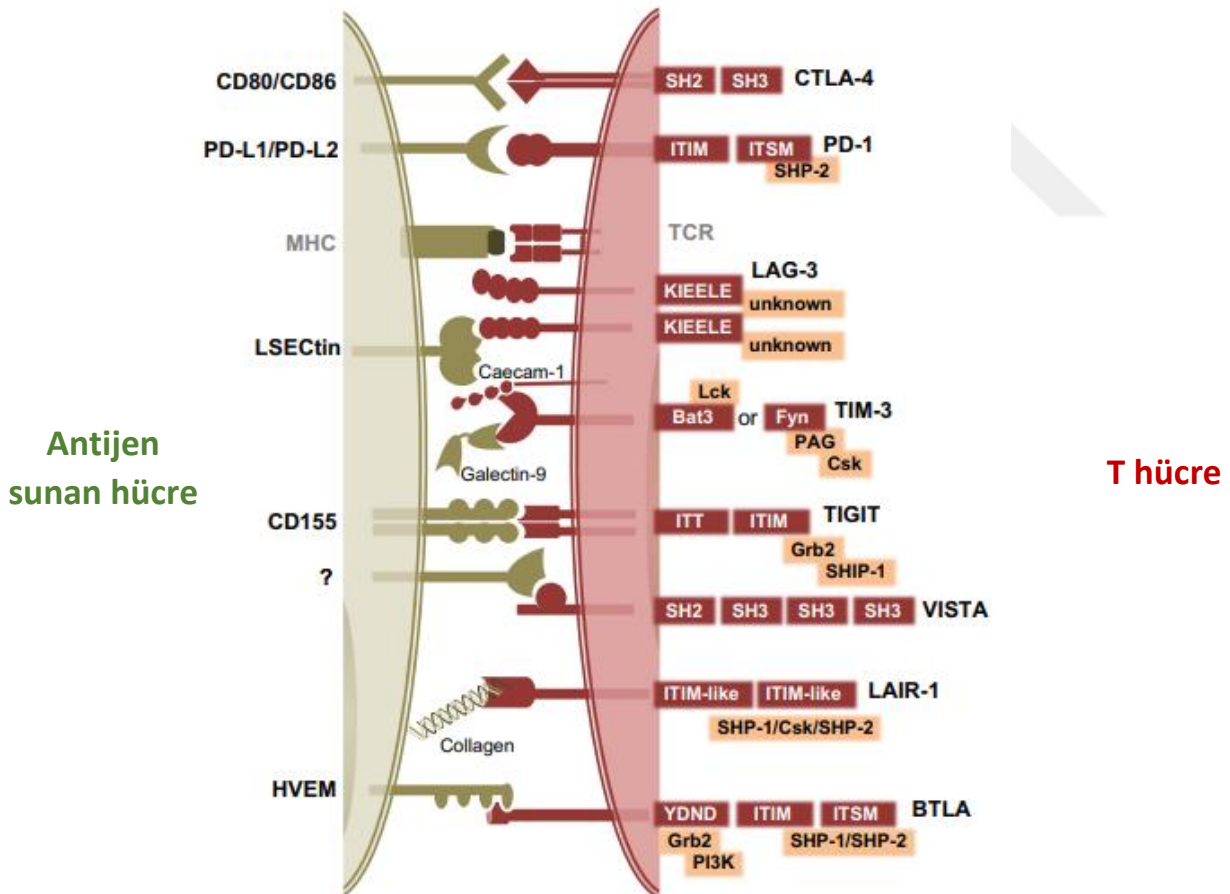
artırır (43, 44). PD-1, PD ligand-1 ile birlikte T hücre dengesinin tükenmiş T hücre tarafına kaymasına yol açar. Yapılan çalışmalarda hücre modeli bu inhibitör yolağını bloklayan bir antikor ile muamele edildiğinde, CD4 T yardımcı hücreler ile CD8 arasındaki iletişimin düzeldiği, CD8+ T hücrelerin tekrar proliferasyon başlatmaya başladıkları görülmüştür (45).



Şekil 2.4 T hücre tükenmesinin aşamalı gelişimi (42).

Tablo 2.2 Fonksiyonel hafıza T hücre ve tükenmiş T hücre farkları.

Özellik	Fonksiyonel hafıza T hücre	Tükenmiş T hücre
Çoğalma potansiyeli	+++	+/-
Sitokin üretimi	+++	+/-
Hafıza belirteçleri (örn. CD44,CD62L,CD127, CXC3)	+++	+/-
İnhibitör reseptörler (örn. PD1,LAG3,CD160,2B4)	-	+++
IL-7- ve / veya IL-15 aracılı kendi kendini yenileme	++	-
Antijen bağımlılığı	-	+

**Şekil 2.5** Ko-inhibitör reseptörler (46).

2.1.6.3. Patogenezde Otoantikolarlar

Sistemik lupus eritematozus, bulgu ve belirtilerin başlamasından yıllar önce kendi antijenlerine karşı antikor üretimi ile karakterize bir hastalıktır. Hastaların %85'inde klinik semptomlar başlamadan 2-3 yıl önce otoantikolar görülür (47). Hiperaktif B ve T hücrelerinin varlığı ve nükleer antijenlere uzun süre maruz kalması, SLE' nin immünolojik ayırt edici özelliği olan nükleer yapılara yönelik otoantikoların oluşumuna yol açar. Otoantikoların varlığı ve kompleman sistemi aracılı inflamasyon SLE hastalarında tutulan organlara yönelik biyopsi incelemelerinde saptanır (48). Özellikle SLE için son derece spesifik olan anti-ds DNA antikorlarının SLE patogenezinde önemi gösterilmiştir (49). Anti-ds DNA antikorları hastaların %70'inde, sağlıklı insanların %0,5'inden azında veya romatoid artrit gibi diğer otoimmün hastalıkları olan hastalarda da bulunur (50). Yapılan bir çalışmada SLE olan hastaların böbrek biyopsisinde Ro (ribonükleoprotein kompleksi), La (RNA bağlayıcı protein), C1q ve Sm (birkaç farklı polipeptitten oluşan nükleer parçacıklar) dahil olmak üzere bir dizi DNA olmayan antijene bağlanan antikorlar tespit edilmiştir (51). Ancak bu antikorların saptanması, nefrit gelişiminde rol oynadıklarını kanıtlamaz. Enflamasyona neden olmak yerine, bu otoantikolar hücrelerin apoptozu sonrası nükleer antijenler açığa çıktıktan sonra dokuda oluşturabilir (14). Bu otoantikoların özellikleri **Tablo 2.3.** 'de sunulmuştur.

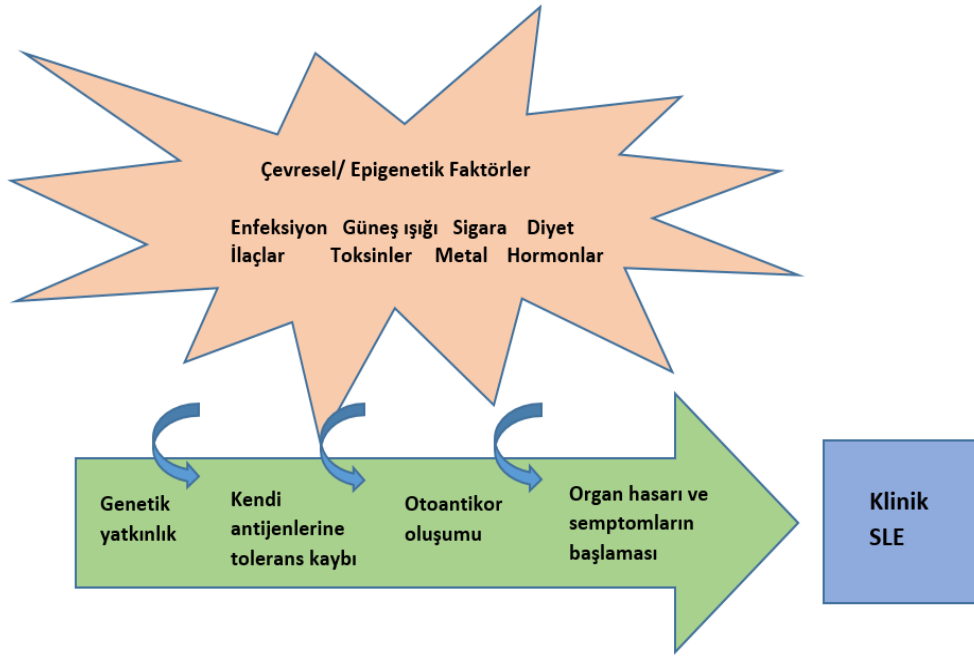
Tablo 2.3 Sistemik Lupus Eritematozus'ta patojenik otoantikolar (14).

Antijen spesifitesi	Prevalans (%)	Başlıca Klinik Etkiler
Anti- ds DNA	70-80	Böbrek, cilt tutulumu
Nükleozom	60-90	Böbrek, cilt tutulumu
Ro	30-40	Böbrek, cilt tutulumu, fetal kalp tutulumu
La	15-20	Fetal kalp tutulumu
Sm	10-30	Böbrek tutulumu
NMDA reseptör	33-50	Merkezi sinir sistemi tutulumu
Fosfolipit	20-30	Tromboz, gebelikte abortus
Alfa-aktinin	20	Böbrek tutulumu
C1q	40-50	Böbrek tutulumu

2.1.7. Çevresel / Epigenetik Faktörler

Sistemik lupus eritematozus hastalığı etyolojisinde genetik yatkınlık yanı sıra güneş ışınları, enfeksiyonlar, ilaç ve kimyasal ajanlara maruziyet gibi çevresel faktörler de sorumlu tutulmaktadır. Bu çevresel faktörlerin etkilerini epigenetik yoluyla gösterdiğinin kanıtları bulunmaktadır. Bu tetikleyicilerin DNA metilasyonunun derecesini ve histonların fosforilasyonunu değiştirdiği, DNA'nın yapısını değiştirmeden gen transkripsiyon oranlarında bir değişikliğe yol açtığı görülmektedir (52, 53). SLE hastalığı, B ve T hücrelerinin tolerans kaybına yol açan gen bölgelerinin azalmış DNA metilasyonu ile ilişkilendirilmiştir (54, 55). Ultraviyole ışığın özellikle ultraviyole B (UVB)'nin, SLE'nin başlamasını ve alevlenmesini artığı düşünülmektedir (56). UVB ışınları keratosit hasarına yol açarak, reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna ve nükleer antijenlerin otoantijen gibi davranmasına yol açar. SLE'nin tanı kriterlerinden olan fotosensitivitenin nedeni ultraviyole ışınlarına bağlı keratosit apoptozuna ve ciltte artmış inflamatuvar hücre infiltrasyonuna bağlanmaktadır.

Enfeksiyonların da otoimmüniteyi tetiklediği düşünülmektedir. Epstein-Barr virüsü (EBV), tolerans kaybının bir indükleyicisi olduğu görülmüştür. SLE'ye genetik yatkınlığı olan bireylerde, EBV enfeksiyonları, büyük miktarlarda otoantikörlerin üretilmesi yoluyla belirgin bir B hücresi aktivasyonuna yol açar, bu da tolerans kaybını daha da artırabilmektedir (57, 58). Ayrıca EBV nükleer antijen 1 ve EBV nükleer antijen 2'nin anti-Ro gibi SLE antijenleri ile çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiştir.



Şekil 2.6 Klinik SLE'ye neden olan genetik olarak duyarlı bir bireyde otoantikörlerin üretimine neden olan *self- tolerans* kaybı (59).

2. 2. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarında Klinik Bulgular

2.2.1. Konstitüsyonel Semptomlar

Hastalar halsizlik, iştahsızlık, ateş, kilo kaybı gibi nonspesifik semptomlarla başvurabilir ve genellikle bu bulgular aktif sistemik hastalığa eşlik ederler. Ateş aktif hastalığın bir belirtisi olabilir ve SLE hastalarının %50'sinden fazlasında görülür (60). Bununla birlikte, klinik uygulamada SLE ile ilişkili ateşi enfeksiyon, ilaç reaksiyonu veya malignite gibi diğer ateş nedenlerinden ayırt etmek zor olabilir. Klinik öykü ateşin nedenini belirlemede yardımcı olabilir. Ek olarak yüksek ateş varlığında düşük beyaz küre olması enfeksiyondan daha çok hastalık aktivasyonunu düşündürmelidir. Kilo değişiklikleri SLE hastalarında sık görülür ve hastalık aktivitesi veya tedavisi ile ilişkili olabilir. Kilo kaybı genellikle SLE tanısından önce ortaya çıkar. İstenmeyen kilo kaybı, iştah azalması ya da ilaç yan etkilerinden kaynaklanabilir. Kilo kaybı, %9-71 oranında SLE hastalarında görüldüğü bildirilmiştir (61).

2.2.2. Kas-iskelet Tutulumu

Artralji, artrit, tenosinovit en sık görülen kas iskelet sistemi bulgularındandır. Artrit simetrik, poliartiküler tipte olup, genellikle küçük eklemleri etkiler ve deformite bırakmadan iyileşir. Daha az olarak büyük eklemler de etkilenebilir. Artrite genelde sabah tutukluluğu eşlik eder. Jaccoud artropatisi, tekrarlayan artrit atakları sonrasında ortaya çıkabilen, kronik, eroziv olmayan, geri dönüşlü bir eklem hastalığıdır. Genellikle SLE ile ilişkilidir ve tüm vakaların yaklaşık %5'inde görülür. Miyalji ve kas güçsüzlüğü hastalarda %70 oranında görülmektedir (62). Kortikosteroid ile tedavi edilen hastalarda ilaç dozu ile idiyosenkrazik olarak avasküler nekroz görülebilmektedir (3). Yine kortikosteroid tedavisi ile ilişkili olarak osteoporoz sıklığı ve artmış kırık riski bulunmaktadır.

2.2.3. Mukokutanöz Tutulum

Mukokutanöz lezyonlar spesifik ve nonspesifik olarak iki kategoride sınıflandırılır (63). Spesifik cilt lezyonları lezyonun karakteristiğine göre akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılabilir (64). Akut kutanoz lupus eritematozusun en tipik

döküntüsü malar döküntü olup, %60-85 oranında görülür. Yüzde, yanak ve burun kökünde ultraviyole ışığına hassas, kelebek tarzında eritemli lezyondur. Çene ve kulak derisi etkilenebilir, nazolabial oluğun korunması beklenir. Genellikle güneşe maruziyetten bir ya da iki gün sonra ortaya çıkar, günler ve haftalar sürer ve yüzeyden kabarıktır. Subakut kutanöz lupus lezyonları anuler lezyon ve papüloskuamöz/psöriatik lezyon şeklinde olabilir. Erişkin yaş grubunda daha sık rastlanır. Genelde yüzde ve üst ekstremitede bulunur ve skar bırakmadan iyileşir. Kronik kutanöz eritematozusta ana form diskoid lupus eritematozus olarak isimlendirilir. Genelde yüz, skalp veya kulak yerleşimlidir. Diskoid lupus eritematozus lokalize veya yaygın şekilde olabilir. Yaygın formun hastalığın sistemik formu veya aktivitesi ile anlamlı bir ilgisi bulunmaktadır. Diskoid lezyonlar atrofi, skar ve pigmentasyon değişikliği ile iyileşen, çeşitli büyüklüklerde, eritematöz lezyonlardır. Skalptaki lezyonlara saç kaybı eşlik eder. Lupus pannikuliti, '*chilblain*' lupus kronik kutanoz lupus eritematozusun nadir formlarıdır (65).

Nonspesifik cilt lezyonları (kutanöz vaskülit, fotosensitivite, oral ve nazal ülserler, alopesi, livedo retikularis, Raynoud fenomeni) SLE dışında diğer hastalıklarda da görülebilir. Fotosensitivite yüz, ekstremit ve boyun gibi güneş gören yerlerdeki lezyonların güneş ile daha kötü hal alması olarak tanımlanır. SLE dışında dermatomyozitte de gözlenebilir. Kutanoz vaskülit genelde küçük damarları tutan lökoklastik vaskülit şeklindedir. Yüzde, ayak tabanı ve avuç içinde peteşi veya palpal purpura olarak kendini gösterir. Oral ve nazal ülserler genelde hastalığın aktif döneminde görülür. Genelde çok sayıda olup, yanak mukozası, sert damak, dudak ve nazal septuma yerleşirler ve kanama eğilimi gösterirler. Skar bırakmayan alopesi SLE'de sık görülür ancak tipik olmayan bir cilt bulgusudur. Livedo retikularis SLE'ye ikincil olarak antifosfolipid sendromu (APS) olan hastalarda siktir. Alt ekstremitede eritemli, siyanotik renk değişikliği olarak kendini gösterir. Raynoud fenomeni ise el ve ayak parmaklarında görülen soğukla tetiklenen üç fazlı(solukluk, siyanoz, hiperemi) renk değişikliğidir. Cilt lezyonlarının tanısı için dikkatli bir fizik muayene gerekmektedir. Tanı için histopatolojik incelemeler yardımcı olabilir. İmmunfloresan

incelemede dermo-epidermal bileşkede bant şeklinde IgG, IgM, C3 birikimi saptanabilir (66, 67).

2.2.4. Renal Tutulum

SLE de en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri renal tutulumdur. Çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarının %50-75'inde renal tutulum görülür ve çocukluk yaş grubunda (%60-80) erişkinlere göre (%34-48) daha çok renal tutulum beklenir (9). Renal tutulumun başlangıç bulguları minimal proteinüri ve mikroskopik hematüriden nefrotik düzeyde proteinüriye, ciddi hipertansiyona, periferik ödem ve akut renal yetmezliğe kadar geniş klinik spektrumda görülmektedir (3). American College of Rheumatology (ACR) kriterlerine göre renal tutulum; günde 0,5 gram üzerinde veya tam idrar tetkikinde 3 pozitif proteinüri olması, idrar sedimentinde her alanda 5 ve üzerinde hücresel elemanların (eritrosit, lökosit) ve silendirlerin (granüler, tübüler, karışık) görülmesi şeklinde tanımlanmıştır. SLE esas olarak glomerülü etkilemektedir. Renal interstisyum da nadiren tutulabilmektedir. Akut renal yetmezlik ile başvuran hastalarda trombotik trombositopenik purpura, trombotik mikroanjyopati de ayırıcı tanıda düşünölmelidir (3).

Renal tutulumda hastalığın klinik bulgularının şiddeti her zaman biyopsi bulguları ile korele olmayabilir. Ciddi lupus nefriti olan vakalar 'sessiz' ya da hafif klinik ve laboratuvar bulgularıyla karşımıza gelebilir. Renal biyopsi; lupus nefritinin sınıflandırılmasını, hastalığın seyrini, renal tutulumun derecesini ve hastalığın aktivitesini değerlendirmek açısından önemlidir. Biyopsi bulguları ilk olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1974'de yapılmış ve son olarak 2003 yılında Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği tarafından (ISN/RPS) yeniden düzenlemiştir (**Tablo2.4**) (68).

Tablo 2.4 ISN/RPG Sistemik Lupus Eritematozus Nefrit sınıflaması

KLAS I	Minimal Mezengial Lupus Nefriti
KLAS II	Mezengial Proliferatif Lupus Nefriti
KLAS III	Fokal Lupus Nefriti (< %50 Glomerül) III(A): Aktif lezyonlar III(A/C): Aktif ve kronik lezyonlar III(C): Kronik lezyonlar
KLAS IV	Diffüz Lupus Nefriti (≥ %50 Glomerül) IVS: Diffüz segmental IVG: Global IV (A): Aktif lezyonlar IV (A/C): Aktif ve kronik lezyonlar IV (C): Kronik lezyonlar
KLAS V	Membranöz Lupus Nefriti
KLAS VI	İleri Sklerozan Lupus Nefriti (≥ 90 Global skleroz)

Klas 1 lupus nefritinde; ışık (IM), immünfloresan (IF), elektron (EM) mikroskopilerinde histopatolojik bulgular normaldir. Klinik bulgu gözlenmez, prognozu çok iyidir.

Klas 2 lupus nefritinde; IF veya EM' de mezengiumda immün birikimler veya hiperselülarite gözlenir. Klinik bulgu yoktur ya da minimal proteinüri, hematüri, lökositüri olabilir. Glomerüler filtrasyon hızı normaldir, kompleman düzeyleri azalmış olabilir. Prognozu iyidir.

Klas 3 lupus nefritinde; %50'den az glomerül tutulumu mevcuttur. Mezengium ve kapillerde immün birikimler, hiperselülarite veya skleroz görülebilir. Klinik olarak değişen derecelerde hematüri, proteinüri ve aktif idrar sedimi gözlenir, orta derece prognoza sahiptir.

Klas 4 lupus nefritinde; %50' den fazla glomerül tutulumu mevcuttur. İmmün birikimler, skleroz ve kresent formasyonu ile sonuçlanabilen hücre proliferasyonu mevcuttur. Klinik olarak aktif idrar sedimi, nefrotik düzeye varan proteinüri, azotemi ve hipertansiyon görülür. Kompleman düzeyleri anlamlı olarak düşmüştür. Anti-DNA

düzeıı artmıştır (özellekle aktif nefrit esnasında). Kötü prognoza sahiptir ve agresif immunosupresif tedavi ile yanıt alınabilir.

Klas 5 lupus nefritinde; epimembranöz ve sıklıkla intramembranöz immün birikimler ve bazal membran kalınlaşması, bazen mezengial hiperselülarite görülür. Klinik olarak hafiften nefrotik düzeııe kadar değişen proteinüri olabilir. Kompleman düzeıı, anti-DNA düzeıı ve glomerüler filtrasyon hızı normaldir. Serum lipit düzeııleri artmıştır. Prognoz iyi olmakla birlikte nefrotik sendrom gelişirse prognoz kötüdür.

Klas 6 lupus nefritinde; glomerüloskleroz vardır, inflamasyona rastlanmaz. Klinik olarak kronik böbrek yetmezliği tablosu vardır.

Renal biyopsi immunfloresan incelemede *'full house'* birikim denilen IgG, C3, C1q başta olmak üzere, değişik düzeııde IgA, IgM birikimi tipiktir. Çocuklarda renal biyopsiler incelendiğinde %40-60 diffüz proliferatif glomerulonefrit (klas IV), %10-20 fokal proliferatif glomerulonefrit (klas III), %3-28 membranöz glomerulonefrit (klas V) gözlenir.

2.2.5. Kardiyopulmoner Tutulum

Perikardit ve/veya plevritten oluşan serozit SLE hastaların %30'unda görölmektedir (9, 69). Plevra tutulumu olduğunda nefes darlığı, plevral göğüs ağrısı semptomları olabilmektedir. Tipik göğüs ağrısı keskin, ciddi, derin inspirasyon ile artan genellikle iyi lokalize edilebilen karakterdedir. Perikardit tutulumu olduğunda ise taşikardi, prekordiyal göğüs ağrısı, düz yatamama şikayetleri görölebilmektedir. Hem plevrit hem perikardit varlığında ateş olabilir veya olmayabilir (3). Diğer aktif SLE hastalık tutulumlarının aksine serozit varlığında belirgin bir C-reaktif protein artışı görölebilmektedir (70, 71).

SLE'nin diğer kardiyopulmoner tutulumları miyokardit, non-infektif (Libman-Sacks) endokardit, interstisyel pnomoni, pulmoner hipertansiyon ve pulmoner hemoraji şeklinde olmaktadır. Bu durumlar nadir görölmekte, göröldüğünde ciddi seyirli olup yaşamı tehdit edebilmektedir (72, 73). Pulmoner alveolar hemoraji olan hastalarda mortalite oranı %50-90 olabilmektedir (74). Genellikle anti-ds-DNA

antikoru tedaviye rağmen yüksek hastalarda, ekstrapulmoner komplikasyonları yüksek, böbrek tutulumu olan ve uzun dönem kronik böbrek yetmezlikli olgularda görülme sıklığı artmış bir klinik tablodur (75).

Konjenital kalp bloğu maternal anti Ro/Ss-A ve anti-La/Ss-B antikorum varlığı ile bağlantılı olan neonatal lupus sendromunun bir parçasıdır. Konjenital kalp bloğu gelişen infantların annelerinin bir kısmında SLE izlenmektedir. Belirtilen antikorumların pozitif olduğu anne bebeklerinde konjenital kalp bloğu gelişme riski %3'tür. Gebeliğin erken dönemlerinde antikor bakılması, riskli hastalarda doğum sonrası bebeğin kardiyak açıdan takibi öneriler arasındadır (76).

2.2.6. Vasküler Tutulum

Sistemik lupus eritematozus, aktif bir vaskülit olarak görülmesine de herhangi bir damarda enflamasyon, tromboz görülmesi olasıdır. Kutanöz vaskülit, parmaklarda küçük, hassas nodüller veya alt ekstremitelerde palpabl purpura olarak ortaya çıkabilir (3). SLE'de erişkinlerde mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden birisi de ateroskleroza bağlı koroner arter hastalığıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda 30'lu ve 40'lı yaşlardaki SLE hastalığı olan kadın hastalar, kendi yaş ve cinsiyetindeki kontrol gruplarına göre kıyaslandığında koroner arter hastalığı riskinin % 50 arttığı saptanmıştır (77). Pediatrik hastalarda bununla ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

2.2.7. Nöropsikiyatrik Tutulum

Nöropsikiyatrik Lupus; santral, periferik ve otonomik sinir sistemini tutan nörolojik ve psikiyatrik sendromları içerir. Merkezi sinir sistemi tutulumu genellikle tanıdan sonraki ilk yılda başlar veya hastalık, merkezi sinir sistemi tutulumu ile başlangıç gösterebilir (78). Merkezi sinir sistemi tutulumu baş ağrısı, duygu durum bozuklukları, yeni başlayanlar nöbetler, psikoz, serebrovasküler hastalık ve kore ile kendini gösterebilir (79). Nöropsikiyatrik lupus tanısı için akut veya kronik enfeksiyonlar, ilaç kullanımı, primer psikiyatrik hastalık, malignite, travma ve metabolik hastalıklar dışlanmalıdır (80). SLE' de baş ağrısı siktir. Tipik lupus baş ağrısı;

nonspesifik, şiddetli, fonksiyonel durumu etkileyen, süreklilik gösteren ve narkotik analjeziklere yanıt vermeyen karakterdedir. Aktif hastalığın belirtisi olabilir. Özellikle antifosfolipid antikoları olan hastalarda gelişen sinüs ven trombozuna sekonder kafa içi basınç artışı sonucu baş ağrısı da olabilir (81). Kognitif disfonksiyon, baş ağrısından sonra en sık görülen bulgulardandır. Düşünme ve anlatımda güçlük, konfüzyon, yorgunluk ve bellek bozukluğu ile kendini gösterir. Klinik genellikle siliktir. Algılamada değişiklikler dalgalı seyir gösterir.

Merkezi sinir sistemi tutulumunun aksine periferik sinir sistemi tutulumu nadirdir (3). Yeni bir nörolojik semptom ile başvuran SLE hastası dikkatle incelemeye alınmalıdır. Bazı çalışmalarda klinik bulguların birçoğuna bazı otoantikoların sebep olduğu düşünülmektedir (82). Bu konuda ileri incelemelere ihtiyaç bulunmaktadır. Nöropsikiyatrik tutulumu olan SLE hastalarında yine radyolojik incelemeler kullanılmaktadır. Nörolojik semptom varlığında tanı için manyetik rezonans görüntüleme, manyetik rezonans anjiyografi ve venografi, elektroensefalografi kullanılabilir (3).

2.2.8. Hematolojik Tutulum

Hematolojik tutulum, hastalığın kendi seyri esnasında görülebileceği gibi kullanılan ilaçların komplikasyonu olarak da karşımıza çıkabilir. Orta düzeyde lökopeni (beyaz küre $3.000-4.000/mm^3$) esas hematolojik tutulumdur. Genellikle lenfopeni ($<1500/mm^3$) daha az sıklıkta ise nötropeni görülmektedir (3). Persistan lenfopeni aktif hastalık nedeniyle olabilir, nötropeni ise sıklıkla kullanılan tedavilere bağlı olabilmektedir. Lökopeninin bir diğer nadir sebebi ise makrofaj aktivasyon sendromudur. Nadir ancak yaşam tehdit eden bir durumdur. SLE hastalığında anemi ise kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi, otoimmün hemolitik anemi, kronik renal yetmezliğe bağlı anemi olarak görülebilir. Aneminin en tipik nedeni ise coombs pozitif otoimmün hemolitik anemidir. Hastaların %10'unda görülür. Yapılan bir çalışmada 132 SLE tanısı olan anemi görülen hastalardan kronik hastalık anemisi %37.1, demir eksikliği anemisi %35, otoimmün hemolitik anemi %14.4, diğer anemi nedenlerinin %12.9 olduğu görülmüştür (83).

Trombositopeni, sistemik hastalığın bir parçası veya izole bir bulgu olarak ortaya çıkabilir. Pediatrik yaş grubunda %25-37 oranında görülmektedir. Aktif hastalığa veya antifosfolipit sendromuna bağlı trombositopenide, trombosit sayısı genellikle $50.000/mm^3$ üzerinde görülür. Bu düzeyin altında trombositopeni var ise antikor varlığı düşünülmelidir. Anti GP2b/3a ve anti trombopoetin reseptör antikorları sorumlu tutulmaktadır. Trombositopeni bir hastada SLE'nin ilk bulgusu olabileceği gibi yıllar sonra da SLE kliniği gelişebilir. Kronik immün trombositopenik purpuralı çocuk ve ergenlerde ANA pozitifliği SLE gelişimi için risk oluşturmaktadır(84).

Trombotik mikroanjiopati SLE'de nadir görülen, mortalitesi yüksek olan bir durumdur. Mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, akut böbrek hasarı ile giden hemolitik üremik sendrom ve mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, ateş, akut böbrek hasarı ve nörolojik anormalliklerle giden trombotik trombositopenik purpura lupus hastalarında görülebilir.

2.2.9. Gastroenterolojik Tutulum

Disfaji, retrosternal göğüs ağrısı, odinofaji, yanma hissi olarak ortaya çıkan ve hastalıkta görülen en sık semptomdur. Bu semptomlar altta yatan bir özofagus motilite bozukluğuna, eşlik eden gastroözofageal reflü hastalığına ya da ilaca bağlı özofajit veya Candida özofajiti gibi diğer özofajit nedenlerine bağlı olabilir. SLE hastalarının yaklaşık yüzde 20 ile 70'inde altta yatan özofagus motilite bozukluğu vardır (85, 86). Özofagus motilite bozuklukları SLE'nin hastalık aktivitesi, süresi ve tedavisi ile ilişkili görünmemektedir (87). Özofagus motilite bozuklukları Raynaud fenomeni ve anti-ribonükleoprotein antikorlarının varlığı ile ilişkili olmasına rağmen, bu ilişkinin diğer bağ dokusu bozukluklarının varlığından kaynaklanıp kaynaklanmadığı belirsizdir (88). SLE'nin özofagus motilite bozukluğuna sebep olduğu mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Özofagus kaslarındaki inflamatuvar reaksiyondan veya Auerbach pleksusunda iskemik veya vaskülitik değişikliklerden kaynaklanabildiği düşünülmektedir. SLE hastaları verilen immünsupresif tedaviler nedeniyle enfeksiyöz özofajit açısından risk altındadır. Özofajitin diğer nadir nedenleri

arasında vaskülitte bağlı iskemi bulunur, bu nadir durum özofagus perforasyonuna neden olabilir (89). SLE hastalarında epigastrik ağrı, erken doygunluk, bulantı şikayetleri de olabilmektedir. Hastalığın non-steroid antienflamatuar ilaçlar ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu gibi bilinen diğer risklerden ayrı olarak artan peptik ülser hastalığı riski taşıyıp taşımadığı bilinmemektedir (86).

SLE 'de karaciğer testi anormallikleri nispeten yaygındır, ancak klinik olarak önemli karaciğer hastalığı nadirdir (90). SLE hastalarında karaciğer tutulumu ilaca bağlı hasar, steatoz, viral hepatit, vasküler tromboz, otoimmün hepatit ile örtüşme veya SLE'nin kendisi dahil olmak üzere çok çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir (91).

2.2.10. Göz Tutulumu

Sistemik lupus eritematozusta göz tutulumu immün kompleks birikimi, antikor ilişkili mekanizmalar ile veya vaskülit ve tromboz nedeniyle olabilir ve birçok segmenti tutabilir (92). Ayrıca tedavi için kullanılan ilaçlar da katarakt ve retinopati gibi yan etkilere sebep olabilmektedir (93). SLE hastalarında ana oküler semptomlar keratokonjunktivis sicca diğer adıyla kuru gözdür (94). SLE'ye bağlı episklerit ve sklerit nadir de olsa görülebilmektedir (95). Retinal vasküler değişiklikler hastalık aktivitesi ile korele olabildiği gösterilmiştir (96).

2.2.11. Hastalık Kümeleri (*Cluster Oluşumu*)

Son senelerde multisistemik romatizmal hastalıklarda organ tutulumlarına göre kümelerin tanımlanmasının, "hassas tıp" uygulamaları için önemi tartışılmaya başlanmıştır. Gerçekten SLE'de bazı hastalar böbrek tutulum ön planda, bazı hastalar nörolojik tutulum ön planda gelirken bazıları da daha kısıtlı ve hafif organ tutulumu göstermektedir. Bu çalışmada da hastalar ayrıca klinik özelliklerine göre kümelendirilerek çalışılmıştır.

2. 3. Sistemik Lupus Eritematozusta Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar bulguları hastalığın hem tanısında hem de aktivite izleminde çok önemlidir. SLE'nin en belirleyici özelliği birçok otoantikorun bir arada bulunmasıdır. Antinükleer antikor (ANA) %95'den fazla hastada pozitif saptanır. Pozitif kabul

edilmesi için 1/160 ve üzeri dilüsyonda titre vermesi gerekir. ANA, SLE dışında başka romatolojik hastalıklarda da pozitif olabilir. Ayrıca yapılan bir çalışmada sağlıklı çocukların %30' unda ANA pozitifliği gösterilmiştir. Anti-çift sarmal DNA (Anti-dsDNA) hastalığın tanısında ve aktivite takibinde önemlidir. Anti-dsDNA antikorlarının varlığı renal tutulum ve prognoz açısından yol göstericidir. Ekstrakte edilebilir nükleer antijenlere(ENA) karşı antikorlar (anti-Sm, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB ve antiribonukleoprotein (anti-RNP)) tespit edilebilir. Anti-Sm SLE'ye oldukça spesifiktir. Anti-Ro/SSA, anti-La/SSB antikorlar otoimmün konjenital kalp bloğu, neonatal lupus, sicca sendromu ve subakut kutanöz lupus ile yakından ilişkilidir. Anti-histon antikorları ilaç ilişkili lupus hastalarında gösterilmiştir. Anti-ribosomal P antikorlarının ise nöropsikiyatrik tutulumla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Antifosfolipid antikorların (aPL) varlığı tromboz riski açısından önemlidir. Lupus nefritinin takibinde idrar analizi önemlidir. Lupus nefritinin erken tayini ve tedavisi hastalığın prognozunu belirlemede oldukça önemli bir yer tutar.

Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), genel inflamasyon göstergesi için iyi bir belirteçtir. Yüksek hastalık aktivitesine rağmen C-reaktif protein (CRP) normal saptanabilir (97). CRP yüksekliği varlığında serozit veya enfeksiyon mutlaka düşünülmelidir. Karaciğer enzimlerinde yükselme kortikosteroidlere bağlı karaciğer yağlanması, ilaç intoksikasyonu veya hastalığın aktivasyonuna bağlı görülebilir.

Kompleman seviyeleri hastalığın tanısında ve aktivitesinin takibinde önemlidir. Hastalık aktivitesi arttıkça kompleman düzeyleri düşer. Erken kompleman birleşenlerindeki eksikliklerle SLE arasında ilişki gösterilmiştir. Kompleman sistemindeki eksiklikleri saptamak için klasik (CH50) ve alternatif (AH50) kompleman yolları ölçülür (98).

D vitamini eksikliği SLE'li çocuklarda ve ergenlerde sık görülür ve kemik yoğunluğunun azalmasına ve osteopeniye katkıda bulunabilir (99).

2. 4. Sistemik Lupus Eritematozusta Sınıflama Kriterleri

Sistemik lupus eritematozus sınıflama kriterleri 1971' de American College of Rheumatology (ACR) tarafından belirlenmiş, 1982 yılında ve daha sonra 1997 yılında

revize edilmiş kriterlerdir. Hastalığın seyri esnasında **Tablo 2.5'** te sunulan 11 bulgudan 4 veya daha fazlasına sahip olan hastalar SLE olarak kabul edilir (100). 2012 yılında ise Uluslararası Sistemik Lupus Klinikleri İş birliği (SLICC) kanıta dayalı yeni sınıflandırma kriterlerini düzenlemiştir. SLICC kriterleri 11 klinik ve 6 immünolojik kriterden oluşur. Tanı için en az bir klinik ve bir immünolojik olmak koşulu ile 4 kriter gereklidir ya da biyopsi ile gösterilmiş renal tutulum varlığında ANA ya da Anti-ds DNA otoantikor pozitifliği yeterlidir (101).

Tablo 2.5 ACR 1997 SLE sınıflama kriterleri (11 kriterden 4'ü pozitif olmalı) (100).

1- Malar döküntü
2- Diskoid döküntü
3- Fotosensitivite
4- Oral ülserler
5- Artrit (≥ 2 eklemdede non-eroziv)
6- Serozit (Plevrit veya Perikardit)
7- Renal bozukluk (proteinüri >0.5 gr/gün veya 3+ veya hücre silendirleri)
8- Nörolojik bozukluk (nöbet veya psikoz /ilaç veya metabolik bozukluk yokluğunda)
9- Hematolojik bozukluk a)Hemolitik anemi veya b)Lökopeni $<4000/mm^3$ veya c)Lenfopeni $<1500/mm^3$ veya d)Trombositopeni $<100.000/mm^3$
10- İmmünolojik bozukluk (Anti-dsDNA veya Anti Sm veya Anti Apl pozitifliği)
11- Anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği (ilaç ilişkili SLE yokluğunda)

Tablo 2.6 2012 SLICC sınıflandırma kriterleri (4).

Klinik Kriterler	İmmünolojik Kriterler
1- Akut kutanöz lupus	1- ANA pozitifliği
2- Kronik kutanöz lupus	2- Anti- dsDNA pozitifliği
3- Oral veya nazal ülserler	3- Anti-Sm pozitifliği
4- Alopesi	4- Anti aPL pozitifliği
5- Sinovit/Artrit	5- Düşük Kompleman düzeyi
6- Serözit	6- Direkt Coombs testi pozitifliği (hemolitik anemi olmadan)
7- Renal tutulum	En az 1'i klinik ve 1'i immünolojik olacak şekilde 4 kriter sağlanmalı
8- Nörolojik tutulum	
9- Hemolitik anemi	
10- Lökopeni (<4000/ mm ³) Lenfopeni (<1000/ mm ³)	
11- Trombositopeni (<100.000/mm ³)	

2. 5. Hastalık Aktivite Değerlendirmesi

Hastalık aktivitesinin belirlenmesi, tedaviyi yönlendirmede önemli bir değerlendirmedir ve çocuklarda hastalığın oluşturduğu hasarın oldukça önemli bir ön gördücüsü olduğu gösterilmiştir (102). SLE hastalık aktivitesini, hastalık şiddetini ve kümülatif hastalık hasarını değerlendirmek için farklı ölçümler geliştirilmiştir. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi hem tedavide gerekli değişiklikleri yönlendirmek hem de hastalığın hasta üzerindeki etkisini değerlendirmek ve hastalığın yönetimi için önemlidir (103). Hastalık aktivitesi değerlendirilmesi için SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurements), SLAM-R (Systemic Lupus Activity Measure, Revised) ve BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) gibi aktivite indeksleri geliştirilmiştir. Genel olarak aktivite indeksleri global aktiviteyi yansıtanlar ve organa/sisteme özgü aktiviteyi yansıtanlar olarak sınıflanabilirler. Optimal bir ölçüt hastada düzelmeyi ve

kötüleşmeyi yansıtmalı aynı zamanda yeni veya devam eden hastalık aktivitesini hasardan veya lupusa bağlı olmayan diğer durumlardan ayırabilmelidir. **Tablo 2.7'** da sunulan SLEDAI indeksi çocuklarda kullanımı daha sık, uygulanabilirliği daha kolaydır. SLEDAI indeksinde aktivite skoru; aktivite yok (SLEDAI=0), hafif aktivite (SLEDAI 1–5), orta aktivite (SLEDAI 6–10), yüksek aktivite (SLEDAI 11–19), çok yüksek aktivite (SLEDAI \geq 20) olarak belirlenmiştir (104). SLEDAI skorunda 3 puan yükselme alevlenme, 3 puan azalma düzelme, 1–3 puan değişiklik persistan aktif hastalık, 0 puan ise remisyon olarak tanımlanmıştır (105). Orijinal SLEDAI'nin validasyonu ve güvenilirliği gösterilmiş ancak SLEDAI-2K versiyonunun validasyonu yapılmamıştır. Ancak bu versiyonun orijinal SLEDAI ile skor değişikliklerinin de tedavi modifikasyonları ile korele olduğu gösterilmiştir (106, 107).

Tablo 2.7 SLEDAI skorlaması (108).

Puan	Bulgu	Tanımlama
8	Nöbet	Yeni başlangıçlı. Metabolik, enfeksiyöz ve ilaçlara bağlı nedenler dışlanacak.
8	Psikoz	Gerçeği değerlendirme yetisinde normal aktivitelerini devam ettiremeyecek kadar ciddi bozulma olması. Halüsinasyonlar, tutarsız davranışlar, düşünce içeriğinde gerileme olması, mantıksız düşünceler, tuhaf, organize olamayan, katatonik davranışları kapsamaktadır. Üremi ve ilaçlara bağlı nedenler dışlanacak.
8	Organik Beyin Sendromu	Mental durum değişiklikleri. Bozulmuş oryantasyon, hafıza veya diğer entellektüel fonksiyonlar. Dikkat dağınıklığını da içerecek şekilde bilinç bulanıklıkları, çevreye karşı duyarsızlık bu kapsamda değerlendirilmelidir. Ayrıca bunlara ek olarak aşağıda belirtilen bulgulardan en az ikisi bulunmalıdır: Algı bozukluğu, tutarsız konuşma, insomnia veya gün içinde sürekli uyuklama hali, artmış ya da azalmış psikomotor aktivite. Metabolik, enfeksiyöz ve ilaçlara bağlı nedenler dışlanacak.
8	Görme Bozuklukları	SLE'nin retinal değişiklikleri: sitoid cisimler, retinal hemorajiler, seröz eksudalar veya koroidlerde hemoraji, veya optik nöriti içermektedir. Hipertansiyon, enfeksiyon nedenler dışlanacak.
8	Kranial Sinir Tutulumu	Kranial sinirleri de içerecek şekilde yeni gelişen motor ve duyuşal nöropati
8	Lupus Baş Ağrısı	Ciddi persistan baş ağrısı: Migrenöz bir ağrı olabilir, fakat kesinlikle narkotik analjeziklere yanıtıdır.
8	SVO	Yeni gelişimli serebrovasküler olay. Arterioskleroz dışlanacak.
8	Vaskülit	Ülserasyon, gangren, hassas parmak nodülleri, periungal infarkt, splinter hemorajiler, veya vaskülitin biyopsi veya anjiyogram ile kanıtlanması
4	Artrit	İkiden fazla eklemdede ağrı ve inflamasyon bulgularının olması (hassasiyet, şişlik veya efüzyon)
4	Miyozit	Kreatinin fosfokinaz/aldolazda yükselme ile proksimal kas ağrısı/güçsüzlüğü veya elektromiyogram değişiklikleri veya miyoziti gösteren biyopsi varlığı
4	Üriner Cast	Hem-granüler veya eritrosit cast
4	Hematüri	Büyük büyütme altında >5 eritrosit görülmesi, enfeksiyöz nedenler dışlanacak.
4	Proteinüri	>0,5 gr/gün, yeni gelişimli veya bir öncekine göre 0,5 gr/gün artış olması
4	Piyüri	Büyük büyütme altında >5 lökosit görülmesi, enfeksiyöz nedenler dışlanacak.
2	Yeni Döküntü	Yeni gelişimli veya inflamatuvar tipte döküntünün tekrarlama
2	Alopesi	Yeni gelişimli veya anormal, bölgesel veya yaygın saç kaybının tekrarlama
2	Mukozal Ülserler	Yeni gelişimli veya oral veya nazal ülserasyonların tekrarlama
2	Plörezi	Plevral efüzyonla birlikte plöretik göğüs ağrısı veya plevral kalınlaşma
2	Perikardit	Perikardiyal ağrı ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı: frotman, efüzyon veya elektrokardiyografik doğrulama
2	Düşük Kompleman	CH50, C3 ve C4 değerlerinin normalin altında olması
2	Anti-ds DNA Artışı	Farr değerlendirilmesiyle >%25 bağlanma veya testi yapan laboratuvarın normalinin üst sınırında olması
1	Ateş	>38 °C (enfeksiyöz nedenler dışlanacak)
1	Trombositopeni	<10.000/mm ³ trombosit sayısı
1	Lökopeni	<3000/mm ³ (ilaçlara bağlı nedenler dışlanacak)

2. 6. Sistemik Lupus Eritematozusta Ayırıcı Tanı

Sistemik lupus eritematozusun geniş bir ayırıcı tanısı bulunmaktadır ve enfeksiyon, malignite ve diğer enflamatuar bozuklukları içerir. Tipik klinik bulgular ile başvuran adölesan dönemdeki kız hastalarda tanı zor değildir. Ancak bazı durumlarda başlangıç semptomları hastalık için düşündürücü olmayabilir. Persistan ateş, yorgunluk, anemi, lökopeni, trombositopeni, lenfadenopati, malar döküntü veya diğer döküntüler, alopesi, Raynaud fenomeni, açıklanamayan kilo kaybı, artralji veya artrit, baş ağrısı ve diğer nöropsikiyatrik semptomlar veya açıklanamayan mikroskobik hematüri veya proteinüri varlığında ayırıcı tanıda SLE düşünülmelidir (3). SLE ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer hastalıklar **Tablo 2.8'** de sunulmuştur.

Tablo 2.8 Çocukluk çağı Sistemik Lupus Eritematozus ayırıcı tanısı (3).

	Genel (Sistemik) Semptomlar
Enfeksiyon <i>Viral</i> <i>Bakteriyel</i> <i>Diğer</i>	CMV EBV Parvovirus B19 HIV HHV6 Sepsis (Streptokok, Salmonella) Brusella Leptospira Q ateşi Tüberküloz Lyme hastalığı Toksoplazma
Malignite	Lösemi Lenfoma (Hodgin, Non-hodgin) Nöroblastom Langerhans hücreli histiositoz
Otoimmün veya Otoinflamatuvar Diğer Hastalıklar	Antifosfolipit sendrom Juvenil idiyopatik artrit Juvenil dermatomyozit Sjögren hastalığı Mikst konnektif bağ doku hastalığı Sistemik vaskülit Chron hastalığı Akut romatizmal ateş Sarkoidoz Hemolitik üremik sendrom Sık değişken immün yetmezlik Diğer primer immün yetmezlikler Hemofagositik lenfohistiositoz
Diğer	Kronik ağrı sendromu

2. 7. Sistemik Lupus Eritematozusta Tedavi

Sistemik lupus eritematozus tedavisinde amaç organ hasarını önlemek ve hastalık aktivitesini, ko-morbiditeleri ve ilaç toksisitesini kontrol altına alarak yaşam kalitesini yükseltmektir. SLE tedavisi indüksiyon tedavisi ve uzun süreli remisyonu sağlayan tedavilerden oluşur ve en iyi tedavi hekim ile hasta arasında iş birliği yapılması ile sağlanabilir. Ancak SLE tedavisi hastanın organ tutulumu, tedaviye uyumu, yaşı ve diğer özellikleri göz önüne alınarak 'kişiyeye özel' olarak yapılmalıdır. Hastalığın uygun yönetimi için multidisipliner bir yaklaşım esastır.

2.7.1. Cilt ve Mukoza Tutulumu Tedavisi

Cilt tutulumunun tedavisinde ilk ve en önemli basamak hastanın güneşten korunmasının önemi konusunda eğitilmesidir. Güneşten korunma için şapka, uzun kollu kıyafet kullanımı önemlidir. Ayrıca güneşe çıkmadan yarım saat önce güneş koruyucu kremler sürülmeli ve her 3-4 saatte bir yenilenmelidir. Ultraviyole A ve B ışınlarından korunma ile hastaların cilt lezyonlarından korunduğu çalışmalar ile gösterilmiştir (109). Cilt tutulumunda ilk basamak medikal tedavi kortikosteroid ve/veya kalsinörin inhibitörü içeren topikal ajanların kullanımınıdır. Yine hastalarda başlangıç dozu tutulumun derecesine bağlı olarak hidroksiklorokin kullanılabilir (110). Ancak hastaların büyük bir kısmı (neredeyse %40 hasta) birinci basamak tedaviye yanıt vermemektedir (111, 112). Bu hastaların tedavisinde metotreksat verilebilir (113). Dirençli hastaların tedavisinde bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tedavide retinoidler, mikofenolat mofetil, azatiopürin, dapson ve talidomid kullanılabilir (114).

2.7.2. Artrit Tedavisi

Sistemik lupus eritematozus artriti tedavisinde kullanılan ilaçlar, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar, kısa süreli kortikosteroid ve metotreksattır. Tedavinin amacı inflamasyonu ve ağrıyı azaltmak, yaşam kalitesini iyileştirmektir. Yapılan çalışmalar ile artrit tedavisinde hidroksiklorokin kullanımının da faydasını göstermiştir (115). Kortikosteroid tedavisi osteoporoz, katarakt, enfeksiyon yan etkileri nedeniyle düşük

doz, kısa süreli kullanılmaktadır (116). Dirençli artriti olan hastalarda ise metotreksat veya diğer immünsupresif ilaçlar kullanılabilir.

2.7.3. Kardiyak Tutulum Tedavisi

Kardiyak tutulum, SLE'li anne bebeğinde görülen kalp bloğundan, SLE hastalarında görülen perikardit, valvüler hastalık ve miyokardite kadar değişkenlik gösterir. En sık tutulum tiplerinden biri olan perikardit hafif düzeyde ise non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ile tedavi edilebilir. Ancak sıklıkla steroid ile birlikte hastalık modifiye edici ilaç kullanılması gereklidir. Perikardit tedavisinde intravenöz immünglobulin(IVIG) tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir(117). Sistemik lupus eritematozusun neden olduğu Libman Sacks endokarditi genellikle asemptomatiktir ve altta yatan hastalığın tedavisi yeterli olur. Kapak hasarı ilerlerse kapak değişim ameliyatı yapılması gerekebilir.

2.7.4. Akciğer Tutulumu Tedavisi

Sistemik lupus eritematozusta akciğer tutulumu plevral efüzyon, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, pulmoner kanama şeklinde görülebilir, en sık plevra tutulumu görülür (118). SLE hastasında plevral efüzyon varlığında enfeksiyon gibi diğer nedenler dışlanmalıdır. SLE'de plevral efüzyon genellikle düşük doz kortikosteroid tedavisine cevap verir. Eğer steroid ile kontrol edilemeyen kronik bir efüzyon söz konusu ise plörodez yapılması düşünülebilir.

Diffüz alveoler kanama nadiren görülebilir ve mortalitesi yüksektir (119). Bu durum ile ilgili randomize kontrollü çalışma olmamakla birlikte ilk olarak tedavide kortikosteroid önerilmektedir. Yüksek doz intravenöz kortikosteroide yanıt alınamayan hastalarda siklofosamid gibi immünsupresif ilaçlar kullanılabilir. Hızla kötüye gidişi olan hastalarda bu tedavilere ek olarak plazmaferez tedavisinin de faydalı olabileceği gösterilmiştir (120).

2.7.5. Hematolojik Tutulum Tedavisi

Sistemik lupus eritematozusta en sık görülen anemi kronik hastalık anemisidir. Eğer semptomatik değil ise tedavi gerektirmez. Hastalık aktivasyonu kontrol altına alınmalıdır. Semptomatik olan hastalarda ise eritropoezi uyaran ilaçlar kullanılabilir. Otoimmün hemolitik anemi nadiren görülebilir, tedavide kortikosteroidler ve rituksimab gibi immünsupresif ajanlar kullanılabilir (114).

SLE'ye bağlı lökopeni ve trombositopeni genellikle hafif seyreder. Daha ağır seyreden olgularda tedavinin temelini kortikosteroid oluşturur. SLE'ye bağlı ağır trombositopeni ($<30.000/mm^3$) olması halinde ilk basamak tedavi orta/yüksek doz kortikosteroid ile immünsupresif ajanların (azatiopürin, mikofenolat mofetil ya da siklosporin) kombine kullanımudur. Başlangıçta pulse intavenöz metilprednizolon verilmesi önerilir. Yüksek doz kortikosteroid tedavisine yanıt olmaması halinde steroid tedavisine bağlı enfeksiyöz komplikasyonlardan da kaçınmak amacıyla akut dönemde intavenöz immünglobulin kullanılması düşünülebilir (114). Kortikosteroid tedavisine yanıtız veya relaps görülen hastalarda immün trombositopeni tedavisindeki etkinliği de göz önünde bulundurularak tedavide rituksimab verilebilir (121-123). Bu durumda siklofosfamid tedavisi de düşünülebilir. Trombopoetin agonistleri ve splenektomi tedavide son seçenek olarak düşünülebilir (124).

Otoimmün lökopeni SLE'de sık görülür, nadiren tedaviye ihtiyaç duyulur. Diğer lökopeni nedenlerini (özellikle ilaca bağlı) dışlamak için dikkatli bir çalışma önerilmektedir (114).

2.7.6. Renal Tutulum Tedavisi

Böbrek biyopsisi ile tespit edilen renal tutulum tanısını takiben, lupus nefriti tedavisi bir başlangıç indüksiyon fazını, ardından daha uzun bir idame tedavi fazını içerir. İndüksiyon fazında siklofosfamid ya da mikofenolat mofetil tercih edilir. Yapılan son çalışmaların siklofosfamid düşük doz ve yüksek doz tedavilerin benzer etkinliğe sahip olduğunu göstermiş olması nedeniyle, yan etki profili de göz önüne alındığında çocuk hastalarda düşük doz kullanımı tercih edilmektedir (125, 126). İdame tedavisinde az relaps görülen hastalarda mikofenolat mofetil ve azatiopürin

kullanılabilir (127, 128) Dirençli veya tekrarlayıcı nefrit olan hastalarda rituksimab da düşünülebilir (114).

2.7.7. Nöropsikiyatrik Tutulum Tedavisi

Nöropsikiyatrik tutulumun tedavisi altta yatan patofizyolojinin enflamatuvar veya embolik, trombotik, iskemik olduğuna bağlıdır (129). Enflamasyon nedeniyle geliştiğinde glukokortikoidler ve immünsupresif tedavi tercih edilirken, antifosfolipit antikor varlığında immünsupresif tedavi ile birlikte antitrombotik/ antikoagülan tedavi de düşünülmelidir (130). İki patofizyolojik süreç arasındaki ayırım klinik uygulamada kolay olmayabilir ve iki süreç aynı hastada bir arada bulunabilir (129). Serebrovasküler olay gelişen SLE hastaları akut dönemde genel popülasyonda bu hastalığa sahip diğer hastalar gibi yönetilmelidir. Antifosfolipit antikor varlığında ve diğer aterosklerotik risk faktörleri varlığında veya tekrarlayan serebrovasküler olay meydana geldiğinde immünsupresif tedavi düşünülebilir (131).

2. 8. Sistemik Lupus Eritematozusta Prognoz

Yapılan çalışmalar, SLE'li hastalarda uzun süreli ilaçsız remisyon elde edilemediğini ve birçok hastanın uzun süreli immünsupresif tedavi gerektiren aktif hastalığa sahip olduğunu göstermiştir (132, 133). Hastalığın morbidite ve mortalitesinin azalması erken tanı, tedavide immünsupresiflerin ve prednizonun doğru kullanılması, hipertansiyon, enfeksiyon ve böbrek yetmezliği, ateroskleroz gibi durumların iyi yönetilmesine bağlıdır (134).

Mortalite oranları son yirmi yılda önemli ölçüde azalmıştır. Sağ kalım 10-15 yıllık, %85'in üzerindedir. Bununla birlikte çocukluk çağı SLE ortanca başlangıç yaşı 12 olduğu düşünülürse hastalığın prognozunun 22-27 yaşına kadar %15'inde mortalite ile sonuçlandığı gözlenmiştir (135). Hastalığın ilk birkaç yılında mortalite en sık enfeksiyon, son dönem böbrek yetmezliği veya şiddetli hastalık alevlenmesine ikincil iken, kardiyovasküler hastalık geç dönemde mortalitede önemli bir rol oynar. Daha uzun sağ kalım ile erken ateroskleroz da dahil olmak üzere uzun süreli komorbiditelerde bir artış görülmüştür. Çocukluk çağı başlangıçlı SLE olan genç

kadınlarda 30- 40 yaşlarında 50 kat artmış miyokart enfarktüsü riski görülmüştür (136, 137). Çocukluk çağı SLE olan hastalarda aynı yaştaki diğer çocuklara göre artmış malignite insidansı bulunmuştur (138).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Özellikleri

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı, Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Romatoloji Bölümü ve Hacettepe Üniversitesi Translasyonel Tıp Laboratuvarı Çocuk Romatoloji Birimi'nde yapılmıştır.

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından 17/03/2020 tarihli GO 20/98 No'lu araştırma onayı alınmıştır (Ek 1).

Çalışma için Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulu tarafından etik kurul onayı alınmıştır (Ek 2).

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından 18803 Proje No ile desteklenmektedir (Ek 3).

SLICC kriterlerine göre (Tablo 2.5) SLE tanısı olan Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'dan izlemi yapılan 37 hasta ve Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Romatoloji Bölümü'nde izlemi yapılan 12 hasta, Nisan 2020 ile Haziran 2020 tarihleri arasında çalışmaya alındı. Hastaların SLE açısından klinik bulguları, organ tutulumları, takip parametreleri ve bunlara göre hesaplanan SLE hastalık aktivasyon skorları (SLEDAI) değerlendirildi. Sağlıklı kontrol verisi ile karşılaştırma için yaş ve cinsiyet uyumlu, yine otoimmün bir hastalık olan juvenil idiyopatik artritte tükenmiş T hücrelerin incelendiği aynı laboratuvarında yapılan diğer çalışmanın sağlıklı kontrollerine ait örnek sonuçları kullanıldı.

3.2. Kullanılan Gözlem ve Laboratuvar Teknikleri

Tüm hastaların dikkatle anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldı. Organ sistemleri tutulumu 2012 yılında SLICC kriterlerinde tanımlanan kriterlere göre

belirlendi. Hastaların tanı tarihinden itibaren organ tutulumları arşiv kayıtları da incelenerek kayıt edildi.

Buna göre akut kutanöz lupus; malar raş, büllöz lupus, makülopapüler lupus raşı, fotosensitif lupus raşı veya skar bırakmadan iyileşen anüler polisiklik lezyonlar olarak belirlendi. Kronik kutanöz lupus; klasik diskoid raş -boyun üst tarafında lokalize veya yaygın-, lupus panniküliti, mukozal lupus, *chilblain* lupus (kızarık, şişik parmak) olarak belirlendi.

İki veya daha fazla eklemi etkileyen şişme ve efüzyonla karakterize eklemdede hassasiyet (iki veya daha fazla eklemdede 30 dk üzerinde sabah tutukluğu ile birlikte) eklem tutulumu olarak belirlendi.

Sistemik lupus eritematozusa bağlı böbrek tutulumunu değerlendirebilmek için hastaların tam idrar tetkiki ve 24 saatlik idrar tetkikleri dikkate alındı. Taş, enfeksiyon ve diğer nedenler dışlandıktan sonra büyük büyütmeye 5 ya da daha fazla eritrosit görülen hastalar hematürik kabul edildi. Günde 500 mg'dan fazla proteinürisi olan hastalar proteinürik kabul edildi. Enfeksiyon dışlandıktan sonra mikroskop altında büyük büyütmeye 5 ya da daha fazla beyaz küre görülmesi piyüri olarak kabul edildi. Böbrek biyopsisi yapılan hastaların tutulum evresi (class nefriti) kayıt altına alındı.

Hematolojik bulguların tespiti için tüm hastalarda yapılan tam kan sayımında trombosit $100.000/mm^3$ altında ise trombositopeni olarak kabul edilirken, ilaçlara bağlı nedenler dışlandıktan sonra $4000/mm^3$ altında beyaz küre sayımı lökopeni olarak kabul edildi.

Nöropsikiyatrik tutulum için tanımlandığı şekilde nöbet, psikoz, mononöritis multipleks, miyelit, periferik veya kraniyal nöropati, akut konfüzyonel durum dikkate alındı.

Hastaların tanı tarihinde ölçülen serum kompleman düzeyleri (C3, C4) ve ANA, anti-ds DNA verileri kayıt edildi. Tanı sırasında bakılan ENA (Extractable Nuclear Antigen Antibodies) paneli kayıt altına alındı.

Vizit sırasında değerlendirilen laboratuvar tetkiklerinden tam kan sayımı, C3 ve C4, anti-ds DNA, akut faz reaktanlarından sedimentasyon hızı ve C- reaktif protein değerleri kayıt altına alındı.

Elde edilen tüm bu laboratuvar ve klinik verilerin ışığında hastaların çalışma sırasında SLEDAI (SLE Disease Activity Index) skoru hesaplandı.

3.3. Çalışmanın Uygulanması

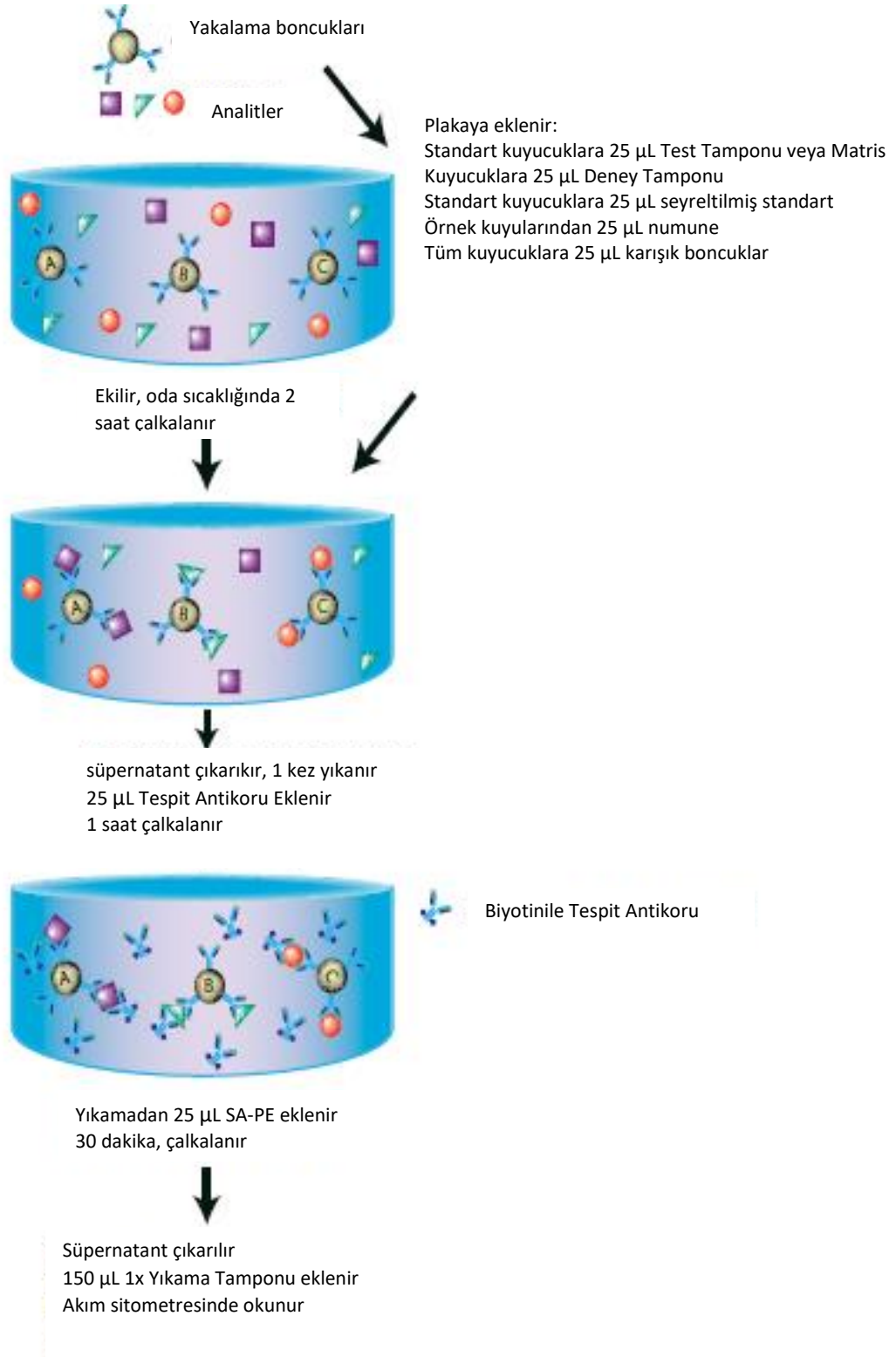
Hastaların ve ailelerinin bilgilendirilmesi yapıldı onamları alındıktan sonra ko-inhibitör reseptör düzeylerinin saptanması için EDTA'lı tüpe 10 ml kan örnekleri alındı. Kan örnekleri +4 derecede 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazma ayrıştırılarak plastik tüplerde -80 derecede saklandı.

Hastaların plazmada çözümlenür CD25 (IL-2R α), 4-1BB, B7.2 (CD86), TGF- β 1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9 miktarları, sitometrik boncuk dizileme yöntemi ile LEGENDPLEX- HU Immunecheck point Panel -1 kiti kullanılarak Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Translasyonel Tıp Laboratuvarı Çocuk Romatoloji Biriminde çalışıldı.

İşlemden önce çalışılacak tüm plazma örnekleri oda sıcaklığına taşındı. Kit içinde bulunan yıkama tamponu oda sıcaklığına getirildi. Tüm tuzları çözelti haline getirilmek için karıştırıldı. 25 mL yıkama tamponu 475 mL deiyonize suyla seyreltildi. Liyofilize Matrix A1 içeren şişeye 5.0 mL LEGENDplexTM test tamponu eklendi. Tamamıyla sulandırma için 15 dakika beklendi ve iyice karıştırıldı. Önce liyofilize HU İmmün Kontrol Noktası Panel 1 Standart Kokteyli 250 uL test tamponuyla sulandırıldı. Şişe karıştırıldı ve oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi ve ardından standardı uygun şekilde etiketlenmiş bir polipropilen mikrofüj tüpüne aktarıldı. Bu üst standart C7 olarak kullanıldı. Altı polipropilen mikrofüj tüpünü sırasıyla C6, C5, C4, C3, C2 ve C1 olarak etiketlendi. Altı tüpün her birine 75 μ L test tamponu eklendi. C6 tüpüne 25 μ L üst standart C7 aktararak üst standardın 1: 4 dilüsyonunu hazırlandı ve iyice karıştırıldı. Bu C6 standardı olarak kullanıldı. Aynı şekilde, C5, C4, C3, C2 ve C1 standartlarını elde etmek için seri 1: 4 dilüsyonları gerçekleştirildi. Örnek olarak

10.000 pg / mL'de en üst standart kullanıldı. Test tamponu 0 pg / mL standart (C0) olarak kullanıldı. Plazma numuneleri, deney tamponu ile 2 kat seyreltildi.

LEGENDplex™ testi 96 kuyucuklu V taban plakasında gerçekleştirildi. Standartlar iki kopya halinde çalıştırıldı. Standartlar ve örnekler plaka üzerinde veri toplama ve analizine uygun dikey bir konfigürasyonda düzenlendi. Plakada örnek kuyucuklarına 25 µL test tamponu ve 25 µL örnek numune, standart kuyucuklarına 25 µL seyreltilmiş standart ve 25 µL matris eklendi. Ardından tüm kuyucuklara 25 µL karışık boncuklar eklendi. Oda sıcaklığında 2 saat çalkalandı. 1050 rpm 5 dakikada santrifüj edildi. Boncuklar aşağı döndürüldü, süpernatant çıkarıldı. Bir kez 200 µL yıkama tamponu eklendi. Tekrar 1050 rpm (~250g), 5 dakikada santrifüj edildi. Her bir kuyucuğa 25 µL saptama antikorları eklendi. Oda sıcaklığında 1 saat çalkalandı. Ardından plate yıkanmadan her bir kuyucuğa 25 µL SA-PE (Streptavidin, R-Phycoerythrin Conjugate) eklendi. Oda sıcaklığında 800 rpm 30 dakika plate shaker ile tekrar çalkalandı. Oda sıcaklığında 1050 rpm 5 dakikada santrifüj edildi. Boncuklar aşağı doğru döndürüldü, süpernatant çıkarıldı. 200 µL yıkama tamponu eklendi. Tekrar 1050 rpm 5 dakikada santrifüj edildi. Boncuklar aşağı doğru çöktürüldü, süpernatant çıkarıldı. Ardından her bir kuyucuğa yıkama tamponu 150 µL eklendi. Örnekler akım sitometri ile analiz edildi.



Şekil 3.1 96 kuyucuklu V tabanlı plaka için test prosedürü özeti.

3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

SPSS software kullanılarak veri tabanı oluşturuldu. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilks) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan ve ordinal değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Verilerin ilişkilerinin incelenmesinde normal dağılıma uyulmadığı için Spearman Korelasyon analizi kullanıldı. Cluster analysis, two-step cluster yöntemi ile “klinik küme” oluşturuldu. Kümeler arası uyum Kruskal Wallis Testi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi ve $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Çalışma Grubunun Genel Özellikleri

Araştırma kapsamında çalışmaya SLICC tanı kriterlerine göre SLE tanısı olan toplam 49 hasta dahil edildi. Hastalardan 35' i kız (%71.4), 14' ü (%28.6) erkekti. Hastaların yaş ortalaması $17,7 \pm 2,6$ yıldır. Hastaların ortalama hastalık süresi 5.7 yıldır (1-17 yıl, ortanca 5 yıl).

Hastaların mevcut organ tutulumları değerlendirildiğinde fotosensivite ve malar döküntü ile karakterize cilt tutulumu olan 29 (% 59.1) hasta mevcuttu. Malar döküntü, büllöz lupus, makülopapüler lupus raşı, fotosensitif lupus raşı veya skar bırakmadan iyileşen anüler polisiklik lezyonlar olarak tanımlanan akut kutanöz lupus olan 34 (%69.3) hasta vardı. Kronik kutanöz lupus olan 7 (%14.2) hasta vardı.

Hastaların 29'unda (%59.2) yukarıda tanımlanan kriterlere göre (hematüri ve/veya günde 500 mg'dan fazla protein atılımı olan ve daha önceki incelemelerine göre protein atılımı >500 mg artan) renal tutulum mevcuttu. Renal tutulum olan 29 hastanın 28'inde böbrek biyopsi ile SLE nefriti patolojik olarak gösterilmişti. Bir hasta çalışmaya dahil edildiği sırada tanı almış olup böbrek biyopsi planı bulunmaktaydı. Uluslararası Nefroloji Derneği/Renal Patoloji Derneği tarafından yapılan sınıflamaya göre 28 hastadan 2'sinde class 5 nefriti, 17'sinde class 4 nefriti, 4'ünde class 3 nefriti, 5'inde class 2 nefriti bulunmaktaydı.

Hastaların tanı tarihinden çalışmanın yapıldığı tarihe dek 40' unda (%81.6) eklemde ağrı ve inflamasyon bulguları (hassasiyet, şişlik veya efüzyon) ile karakterize eklem tutulumu olmuş iken, 9 (%18.4) hastada artit öyküsü yoktu. Bir hastada perikardit, 2 hastada plevrit, 1 hastada hem perikardit hem plevral zar tutulum öyküsü vardı. Hastalardan 6'sında (%12.2) nörolojik sistem tutulum öyküsü vardı.

Hastalığa bağlı kemik iliği tutulumu 39 (%79.5) hastada mevcuttu. Tüm hastaların arasından 31 (%63.2) hastada lökopeni (en az 1 kez $\leq 4000 \text{ mm}^3$) , 11 (%22.4) hastada trombositopeni (en az 1 kez $\leq 100.000 \text{ mm}^3$) mevcuttu.

Tanı sırasında ANA değerleri en az 1/320 titrede olmak üzere tüm hastalarda pozitif. Hastaların 36 'sında (%73,4) anti ds-DNA pozitif. Tanı sırasında ekstrakte edilebilen nükleer antijen antikoru (ENA) ise 45 hastada bakılmış olup 20 hastada (%44.4) pozitif.

Tanıdan itibaren organ tutulumları ve tanı sırasında laboratuvar özellikleri

Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Tablo 4.1 Tanı sırasında SLE hasta grubunun özellikleri.

SLE Hastalarının Özellikleri	Hasta n=49 (%100)
Akut kutanöz lupus	34 (%69.3)
Kronik kutanöz lupus	7 (%14.2)
Oral ülser	20 (%40.8)
Alopesi (skar bırakmayan)	14 (%28.5)
Böbrek tutulumu	29 (%59.1)
Nörolojik sistem tutulumu	6 (%12.2)
Artrit	40 (%81.6)
Serozit	4 (%8.2)
Lökopeni	31 (%63.2)
Trombositopeni	11 (%22.4)
Anti-ds DNA >100 IU/ml	36 (%73,4)
Direkt coombs	14/38 (%36.8)

Hasta verileri çalışmanın yapıldığı sırada 'aktif cilt tutulumu', 'aktif renal tutulum', ve diğer (hematolojik tutulum dışında majör organ tutulumu olmayan hastalar) olarak gruplandı. Aktif nörolojik tutulum sadece bir hastada olduğundan ayrı grup oluşturulmadı. Aktif renal tutulum, çalışmanın yapıldığı zamanda hematüri ve/veya günde 500 mg'dan fazla protein atılımı olanlar ve daha önceki incelemelerine göre protein atılımı >500 mg artan hastalar olarak belirlendi. Aktif hematolojik tutulum, kan alınan tarihte bakılan tam kan sayımında lökosit sayısı <3000 mm³,

trombosit sayısı $<100.000 \text{ mm}^3$ olarak değerlendirildi. Nörolojik sistem tutulumu ise yeni başlangıçlı, metabolik, enfeksiyöz nedenlere ve ilaçlara bağlı olmayan nöbet, psikoz ve mental durum değişikliği olan hastalar olarak değerlendirildi.

Çalışmanın yapıldığı tarihte organ tutulumuna göre hasta sayısı **Tablo 4.2** 'de verilmiştir.

Tablo 4.2 Çalışma sırasında hastaların organ tutulumları.

Organ tutulumu	Hasta n= 49 (%100)
Cilt tutulumu	11 (%22.4)
Nörolojik tutulum	1 (%2)
Serozit	1 (%2)
Hematolojik tutulum	8 (%16.3)
Renal tutulum	17 (%34.6)

Elde edilen veriler ışığında tüm hastaların SLEDAI skorları hesaplandı. Hastaların ortalama SLEDAI skorları 4,69 saptandı. Hastaların 15' inin SLEDAI skoru sıfır (aktivite yok), 21'inin 1-5 arasında (hafif aktivite), 7' sinin 6-10 arasında (orta aktivite), 5' inin 11-19 arasında (yüksek aktivite), 1 hastanın >20 (çok yüksek aktivite) olarak saptandı (**Tablo 4.3**).

Tablo 4.3 Hastaların SLEDAI skoru.

Aktivite derecesi	SLEDAI skoru
Aktivite yok (sıfır)	15 (%30.6)
Hafif aktivite (1-5)	21 (%42.8)
Orta aktivite (6-10)	7 (%14.2)
Yüksek aktivite (11-19)	5 (%10.2)
Çok yüksek aktivite (≥ 20)	1 (%2)

Çalışmanın yapıldığı tarihte bakılan laboratuvar değerlendirmesinde 19 hastada (%38.7) kompleman 3 (C3) düşüklüğü saptandı. Hastaların ortanca C3 değeri

87,6 mg/dl saptandı. Ortanca kompleman 4 değeri ise 15,3 mg/dl olarak saptandı. Anti-ds DNA, 27 (%55.1) hastada pozitif ve ortanca 12,8 IU/ml saptandı. Vizit sırasında tüm hastaların ortanca Hemoglobin değeri 12,7 g/dl, Lökosit sayısı 6.400 mm³, Trombosit sayısı 252.000 mm³ olarak saptandı. Ortanca sedimentasyon hızı 10 mm/saat, C-reaktif protein 0.1 mg/dl olarak saptandı.

Vizit sırasında değerlendirilen laboratuvar verileri değerlendirilmesi **Tablo 4.4'** te sunulmuştur.

Tablo 4.4 Laboratuvar verilerinin ortanca, en küçük ve en büyük değerleri.

	Ortanca-ÇAA¹	Min-Maks
Hemoglobin	12,7 (2,5)	7,3-18,3
Lökosit sayısı	6,4 (3,4)	2,6-26,2
Trombosit sayısı	252,0 (140,0)	39-529
Sedimentasyon hızı	10,0 (13,0)	1-71
CRP	0,1 (0,4)	0-21,1
Kompleman 3	87,6 (33,8)	25,4-186,0
Kompleman 4	15,3 (10,8)	0-45,8
Anti-ds DNA antikor	12,8 (176,3)	0-741,7

¹ çeyrekler arası aralık

4.2 Ko-inhibitör Reseptör Değerlendirilmesi

Hastaların takip süresince alınan ve uygun şartlarda saklanan plazma örneklerinden CD25 (IL-2R α), 4-1BB, B7.2 (CD86), TGF- β 1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9 miktarları düzeyleri sitometrik boncuk dizileme yöntemiyle çalışıldı.

CTLA-4 düzeyinin kullanılan kit ile saptanabilen en küçük değeri 1.28 pg/ml idi. Üç hasta dışında tüm hastaların CTLA-4 düzeyi <1.28 pg/ml olarak sonuçlandı. Bu durumda CTLA-4 düzeyi ile organ tutulumu, SLEDAI skoru, laboratuvar verileri arasında anlamlı ilişki görülmedi.

CTLA-4'nın reseptörü CD86 değerlendirmesinde saptanabilen en küçük değer 1.66 pg/ml idi. Bir hastada <1.66 pg/ml saptandı. Tüm hastalarda ortalama 362,0 \pm 242,3 pg/ml olarak saptandı. Organ tutulumu, SLEDAI skoru arasında istatistiksel

anamlı farklılık ve korelasyon saptanmadı. Laboratuvar verilerinden vizit sırasında değerlendirilen lökosit sayısı ile CD86 arasında korelasyon saptandı ($p=0.02$, $r=0.31$)

TGF- β 1 sitokin düzeylerinde saptanabilecek en küçük değer 12.84 pg/ml idi. Beş hasta dışında tüm hastalarda düzeyi <12.84 pg/ml olarak saptandı. TGF- β 1 düzeyi ile organ tutulumu, SLEDAI skoru, laboratuvar verileri arasında korelasyon olmadığı görülüp ileri istatistiksel incelemeler yapılmadı.

IL-2R α düzeyi tüm hastalarda ortalama $2032,6\pm 2140,6$ pg/ml saptandı. İstatistiksel değerlendirme sonucunda SLEDAI skoru ile korelasyon olduğu saptandı ($p=0.02$, $r=0.32$).

PD-L1 düzeyi çalışılan kit ile saptanabilen en küçük değer 4.16 pg/ml idi. Tüm hastalarda ortalama $8,7\pm 47,6$ pg/ml saptandı. PD-L1 düzeyinin SLEDAI skoru ile benzer şekilde korelasyonu saptandı ($p=0.01$, $r=0.36$).

PD-1 saptanabilen en düşük düzeyi 3.65 pg/ml idi. Tüm hastalarda $58,6\pm 303,9$ pg/ml olarak saptandı. Hastalık aktivite skoru ile istatistiksel değerlendirmesinde anlamlılık saptanmadı.

Galectin- 9, tüm hastalarda yüksek ve ortalama $77952,3\pm 91328,4$ pg/ml olarak saptandı. SLEDAI skoru ile istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı ($p<0.0001$, $r= 0.51$).

Tim-3, hastalarda ortalama $158,0\pm 546,9$ pg/ml olarak saptandı. SLEDAI skoru ile korelasyonu bulunmadı.

LAG-3, ortalama $6501,5\pm 12508,9$ pg/ml olarak saptandı. SLEDAI skoru ile korelasyonu bulunmadı.

4-1 BB saptanabilen en küçük değeri 7.82 pg/ml idi. Hastaların 30'unda <7.82 pg/ml olarak saptandı. Tüm hastalarda ortalama $318,7\pm 1206,4$ pg/ml olarak saptandı. SLEDAI ve laboratuvar verileri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

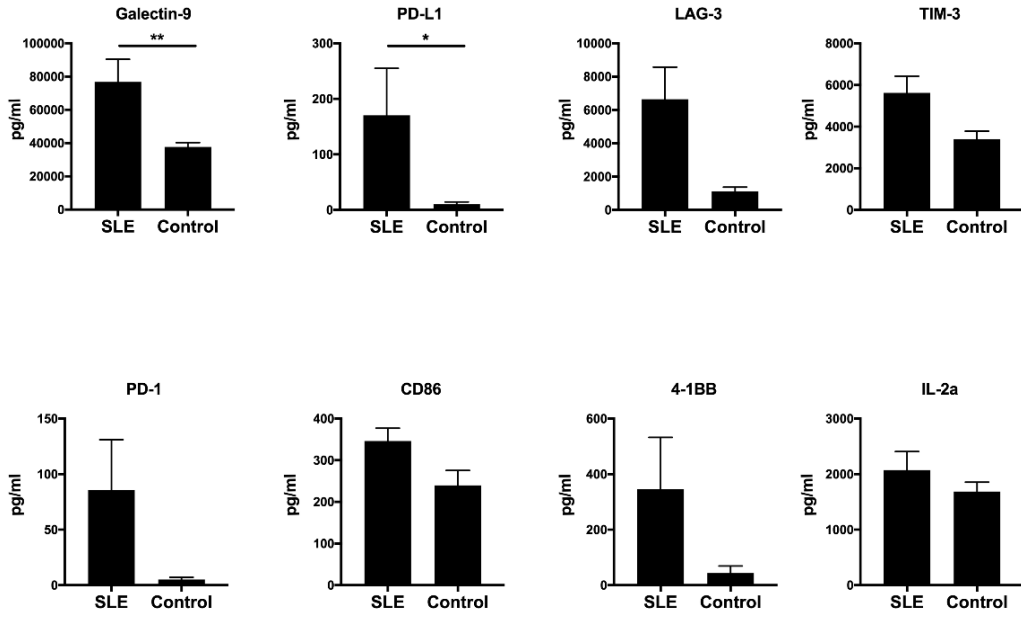
Ko-inhibitör reseptörlerinin değerlendirilmesi aşağıda tablo halinde sunulmuştur (**Tablo 4.5**). Bu analizde " $<$ " olan değerler 0 (sıfır) olarak alınmıştır.

Tablo 4.5 Ko-inhibitör reseptörlerinin ortanca, ortalama, en küçük, en büyük değerleri.

	Ortalama±SS¹	Min-Maks
IL-2Rα	2032,6±2140,6	477,8-13528,4
4-1BB	318,7±1206,4	0-6069,7
CD86	362,0±242,3	0-1283,2
PD-1	58,6±303,9	0-1990
PD-L1	8,7±47,6	0-317,4
Tim-3	158,0±546,9	0-3285,4
TGF-β1	75,7±292,8	0-1826,6
CTLA-4	5618,7±5437,7	0-20.000
LAG-3	6501,5±12508,9	129,4-59412,8
Galectin-9	77952,3±91328,4	22275,7-400.000

¹ standart sapma

Daha önce ünitemizde yapılan bir çalışmada bulunan sağlıklı kontroller ile çalışmamızdaki SLE hasta grubu karşılaştırıldığında, çalışma grubunda sağlıklı kontrollere göre ko-inhibitör reseptör düzeyleri yüksek bulundu (139). Ancak tedavi almadan aktif dönemde örneklenen iki hastada ko-inhibitör reseptör düzeyleri düşük saptandı. PD-L1 ve Galectin-9 düzeylerinde sağlıklı kontroller ile tüm hastaların karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla p=0.03, p=0.01). LAG-3, Tim-3, PD-1, CD86, 4-1BB, IL-2R α düzeylerinde çalışma grubu ile sağlıklı kontroller arasında farklılık olduğu görüldü ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Ko-inhibitör reseptörlerinin çalışma grubu ile sağlıklı kontroller arasındaki analizi grafik halinde aşağıda sunulmuştur (**Şekil 4.1**).



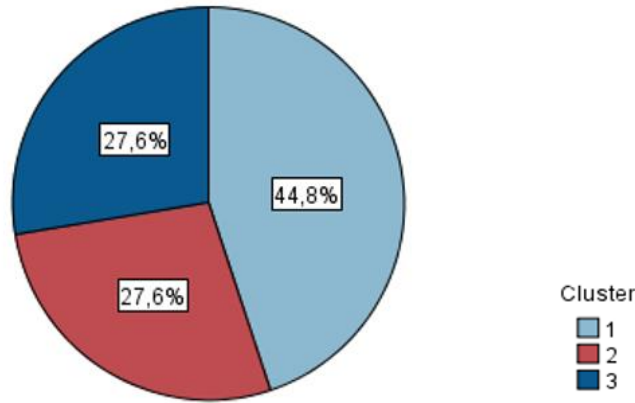
Şekil 4.1 Ko-inhibitör reseptörlerin çalışma grubu ile sağlıklı kontroller arasındaki farkları

4.3 Ko-inhibitör Reseptörleri ve Küme (Cluster) Analizi ile Organ Tutulumları Değerlendirilmesi

İstatiksel analizler ile çalışmanın yapıldığı tarihte organ tutulum bulguları olan hasta gruplarından “cluster analizi”, “two-step cluster yöntemi” ile “klinik küme” oluşturuldu, ko-inhibitör reseptörleri ile ilişkisi değerlendirildi.

Tablo 4.6 Klinik küme özellikleri.

Klinik küme	1 (Renal tutulum baskın)	2 (Cilt tutulumu baskın)	3 (Hematolojik tutulum baskın)
Hasta sayısı	44,8% (13)	27,6% (8)	27,6% (8)
Organ tutulumları	Hematolojik tutulum var (%0)	Hematolojik tutulum var (%0)	Hematolojik tutulum var (%100)
	Cilt tutulumu var (%0)	Cilt tutulumu var (%100)	Cilt tutulumu var (%50)
	Renal tutulum var (%100)	Renal tutulum var (%12.5)	Renal tutulum var (%37.5)



Şekil 4.2 Klinik kümelerde yer alan hasta sayılarının grafik olarak gösterilmesi.

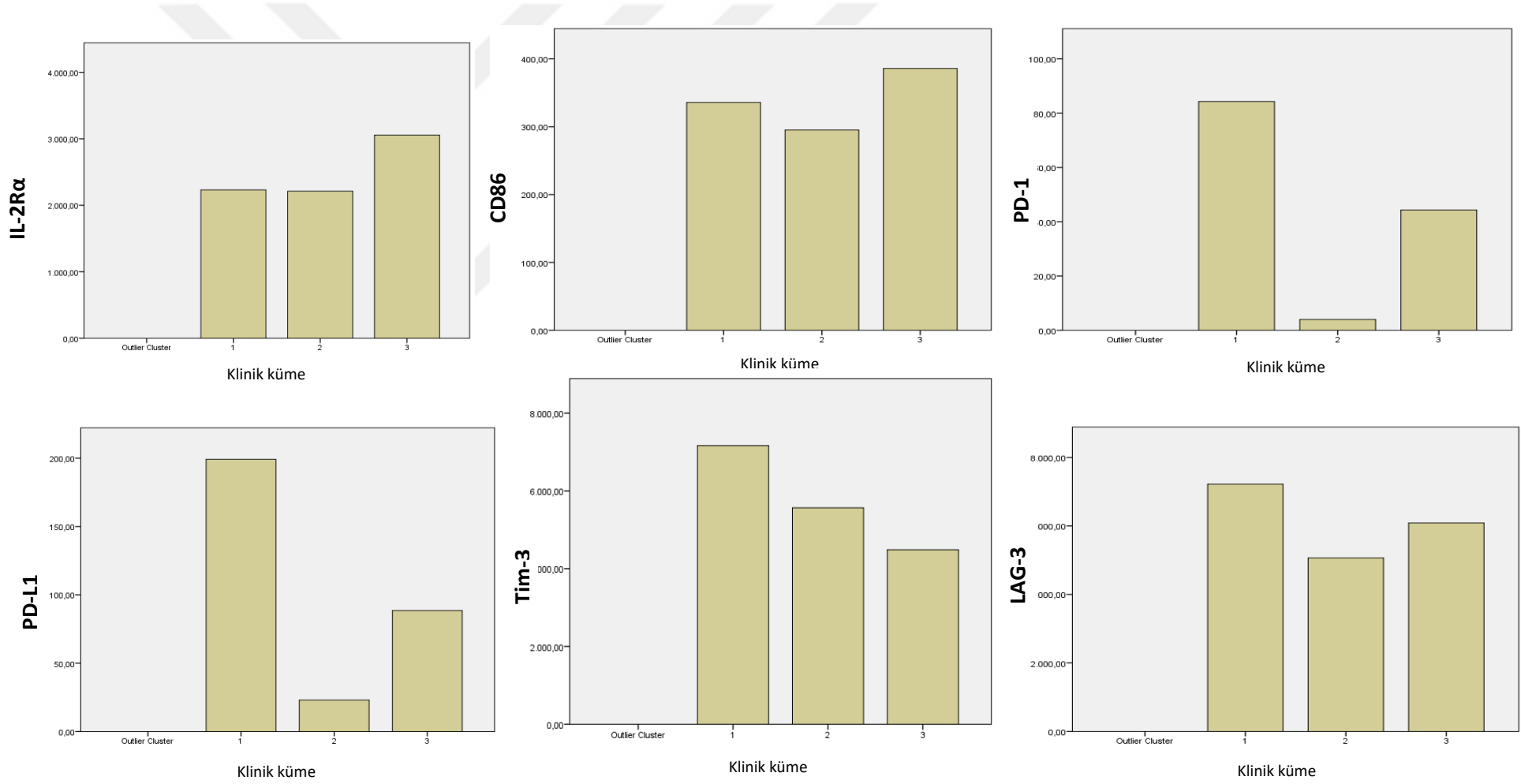
Ko-inhibitör reseptörlerinin klinik kümeler arasındaki ortalama ve standart sapma değerleri aşağıda tabloda sunulmuştur (**Tablo 4.7**).

Klinik kümeler arasında ko-inhibitör reseptörlerini değerlendirmek için Kruskal Wallis Testi uygulandı. Klinik kümeler arasında ko-inhibitör reseptör düzeylerinde farklılık olduğu görülse de istatistiksel anlamlı değer elde edilmedi.

Tablo 4.7 Ko-inhibitör reseptörleri ve klinik kümelerin analizi.

Klinik küme	1 (Renal tutulum baskın)		2 (Cilt tutulumu baskın)		3 (Hematolojik tutulum baskın)		p değeri
	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	Ortalama	Standart sapma	
IL-2R α	2231,51	2099,70	2213,15	1295,09	3057,27	4277,11	0,865
4-1BB	534,30	1658,68	19,83	36,56	207,30	342,33	0,196
CD86	335,80	235,45	295,16	154,84	385,93	186,42	0,431
PD-1	84,27	248,40	4,00	7,91	44,34	88,43	0,753
PD-L1	199,21	566,26	23,00	20,35	88,51	105,51	0,756
Tim-3	7165,91	8031,10	5567,77	3230,65	4487,92	3989,00	0,655
TGF- β 1	2,29	8,26	0,00	0,00	99,99	282,82	0,602
CTLA-4	0,00	0,00	0,00	0,00	13,65	38,62	0,269
LAG-3	7220,31	13847,98	5066,81	9569,44	6089,46	9111,63	0,988
Galectin-9	98879,69	155954,41	80495,93	54230,12	93582,56	65100,48	0,718

Ko-inhibitör reseptörlerinin klinik kümeler arası ortalama değerleri grafik halinde aşağıda verilmiştir (**Şekil 4.3**).

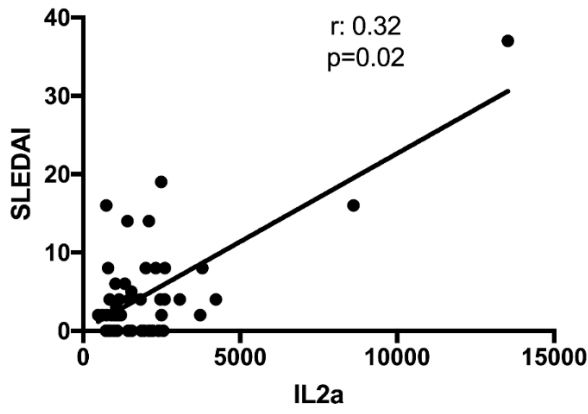


Şekil 4.3 Ko-inhibitör reseptörlerin klinik kümeler arası ortalama değerlerinin grafik olarak gösterimi.

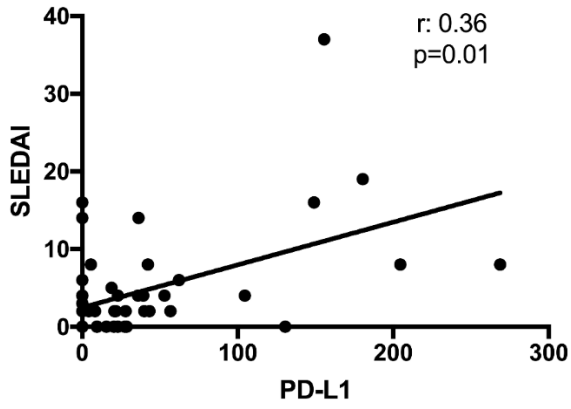
4.4 Ko-inhibitör Reseptörleri ve SLEDAI Skoru Değerlendirilmesi

Ko-inhibitör reseptör düzeyleri ile hastalık aktivitesini değerlendiren SLEDAI skoru arasındaki korelasyon incelendi. SLEDAI skoru ile IL-2R α düzeyleri arasında aynı yönde, orta kuvvette ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde korelasyon saptandı ($p=0.02$, $r=0,32$). SLEDAI skoru ile PD-L1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup aynı yönde ve orta kuvvette korelasyon saptandı ($p= 0.01$, $r=0,36$). Hastalık aktivite skoru ile Galectin-9 düzeyleri arasında aynı yönde ve orta kuvvette anlamlı korelasyon saptandı ($p<0.0001$, $r=0,51$). SLEDAI ile 4-1BB, CD86, TGF- β 1, CTLA4, PD-1, Tim-3 ve LAG-3 düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

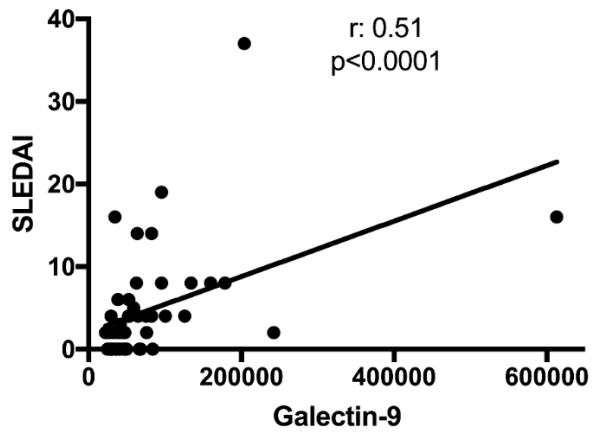
SLEDAI skoru ile ko-inhibitör reseptörleri arasında korelasyonlar grafik halinde aşağıda sunulmuştur (**Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6**).



Şekil 4.4 SLEDAI skoru ile IL-2R α ilişkisi.



Şekil 4.5 SLEDAI skoru ile PD-L1 ilişkisi.



Şekil 4.6 SLEDAI skoru ile Galectin-9 ilişkisi.

4.5 Galectin-9 Düzeyi ile Ko-inhibitör Reseptörlerinin Korelasyonun Değerlendirilmesi

Galectin-9, interferon imzasını gösteren bir biyobelirteçtir ve aynı zamanda Tim-3 reseptörüne bağlanan bir ligand görevi bulunmaktadır. Ko-inhibitör reseptörler ile korelasyon analizi yapıldığında Tim-3 reseptörü ile aynı yönde ($p<0.0001$, $r=0.52$) ve LAG-3 ($p=0.02$, $r=0.42$), CD86 ($p<0.0001$, $r=0.58$) PD-L1 ($p=0.002$, $r=0.42$), IL-2R α ($p<0.0001$, $r=0.69$) ile aynı yönde korelasyonu saptandı.

4.6 Ko-inhibitör Reseptörleri ve Laboratuvar Verileri Değerlendirilmesi

Vizit sırasında değerlendirilen laboratuvar bulguları ile ko-inhibitör reseptörleri düzeylerinin korelasyonları incelendiğinde hastaların lökosit sayısı ile CD86 arasında ters yönde korelasyon olduğu saptandı ($p=0.02$, $r=0.31$) CRP düzeyi ile PD-1 arasında anlamlı korelasyon saptandı ($p=0.02$, $r=0.34$).

Laboratuvar bulgularının değerlendirilmesinde C3 düzeyi ile anti-ds DNA düzeyi arasında ($p=0.04$, $r=0.29$), hemoglobin düzeyi ile anti-ds DNA düzeyi arasında ($p=0.03$, $r=0.31$), ve sedimentasyon hızı arasında ($p=0.02$, $r=0.43$) korelasyon saptandı.

5. TARTIŞMA

Sistemik lupus eritematozus birçok doku hasarına yol açabilen bağ dokularının enflamasyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (140). SLE'de farklı fenotipleri yönlendiren faktörler hakkındaki mevcut bilgilerimiz sınırlıdır; bununla birlikte son 50 yılda hastalık patogenezinin anlaşılmasında büyük ilerleme kaydedilmiştir (31). Hastalık patogenezinin aydınlatılması için yapılan çalışmalar büyük değer taşımaktadır. Bu sayede pediatrik hastalarda hedefe yönelik tedavi yöntemleri geliştirilebilecek ve immün sistemi baskılayan ilaçların hedefe yönelik kullanılması ile hastalık yükü ve tedavi yan etkileri azaltılabilecektir. Bu konu ile ilgili hastalık aktivitesini ve tedavi cevabını değerlendirebilen girişimsel olmayan, kolay ölçülebilen belirteç için birçok çalışma yapılmıştır (141). Çalışmamızda bu amaçla hastalığın patogenezindeki yeri iyi aydınlatılmamış tükenmiş T hücre etkilerinin incelenmesine odaklandık ve tükenmiş T hücre ko-inhibitör reseptörleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Hastalarımızın klinik bulgularına bakıldığında hastalık özelliklerine bağlı olarak beklendiği üzere çalışmamızda kızlar erkeklerden daha fazla idi. SLE'nin sıklığı adolesan dönemde ve kızlarda artmaktadır. Tucker ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada erişkin ve çocukluk çağı SLE hastaları karşılaştırılmış, çocuklarda başlangıç bulgularının daha ciddi seyrettiği ve hematolojik bozulmanın daha çok görüldüğü gösterilmiştir. Kardiyak tutulumun erişkinlere göre daha az olduğu saptanmıştır (142). Hastalarımızın ise yarısından fazlasında hematolojik tutulum mevcuttu ve kardiyak tutulum çocukluk çağına beklendiği gibi azdı. Ambrose ve ark.'nın 2016'da yaptığı çalışmada jüvenil SLE hastalarında erişkin SLE hastalarına göre renal tutulum daha fazla olduğu görülmüştür (143). Yine Sousa ve ark.'nın yaptığı çalışmada çocukluk çağı SLE'de renal tutulum çok daha fazla olduğu görülmüştür (144). Çalışmamızda hastalarda %59.1 oranında renal tutulum mevcuttu. Çocukluk çağı SLE hastalarının %65'ine kadar hastalık seyri sırasında herhangi bir zamanda nöropsikiyatrik sistemik lupus eritematozus (NPSLE) gelişir ve bu hastaların % 85'ine kadar tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde NPSLE gelişir (145, 146). Hastalarımızda ise hastalık seyri boyunca %12.2

NPSLE olduğu görüldü. Bu durumun çalışmaya dahil edilen hasta sayısına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızın birkaç özgün noktası bulunmaktadır. Araştırma kapsamında çocukluk çağı SLE’de hastalar klinik bulgularına, organ tutulumlarına göre *cluster* analizi ile belirli klinik kümeler ayrıldı ve bu klinik kümeler arası CD25 (IL-2R α), 4-1BB, B7.2 (CD86), TGF- β 1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9 düzeylerinde farklılık araştırıldı. Grafikte gösterildiği gibi (**Şekil 4.3**) CD86’nın klinik küme 3 (hematolojik tutulum baskın) grupta yüksek olduğu görüldü. Yine CD86 düzeyinin istatistiksel analiz ile laboratuvar bulgularından lökosit sayısı ile korelasyonu saptandı ($p=0.02$, $r=0.31$). Çalışılan bu alanda klinik kümeler arası yukarıda grafiklerde gösterildiği üzere ko-inhibitör reseptör düzeyleri arasında farklılık olduğu görüldü. Ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Bu durum klinik kümeler içindeki hasta sayısının azlığına bağlı olabileceği gibi başka moleküler faktörlerin varlığına da işaret edebilir. Kümeler arası moleküler farklılıkları aydınlatmak için daha geniş çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda bir diğer özgün nokta ise tükenmiş T hücrelerin sistemik lupus eritematozusta incelenmesidir. T hücrelerinin otoimmün hastalık olan SLE hastalık patogenezinde merkezi rolü bulunmaktadır. T hücre tolerans kaybı ile otoimmün hastalıklar görülmektedir (31). Tükenmiş T hücreler devamlı antijenik uyarı sonucu T hücrelerin efektör fonksiyonlarını kaybetmesi sonucu ortaya çıkar. Tükenmiş T hücre gelişimi olasılıkla değişken enflamasyondan ve doku mikro-çevresinden, CD4 T hücre, B hücre, düzenleyici T hücre gibi diğer lenfositlerden gelen bilgileri, ayrıca sitokinlerden, hücre yüzey inhibitörü ve ko-stimülatör reseptörlerden gelen inhibitör uyarıları bütünleştirir (147). İnhibitör reseptörler, otoreaktiviteyi ve immünopatolojiyi kontrol eden çok önemli negatif düzenleyici yollardır (148). İnhibitör reseptörler, aktivasyon sırasında fonksiyonel efektör T hücrelerinde geçici olarak eksprese edilmelerine rağmen, inhibitör reseptörlerin daha yüksek ve sürekli ekspresyonu, tükenmiş T hücrelerinin ayırt edici özelliğidir. Ko-inhibitör reseptörlerin birçok otoimmün ve romatolojik hastalıkta ekspresyonu değişkendir. Tükenmiş T hücre ve inhibitör reseptörlerinin enflamasyondaki rolünü anlamak potansiyel tedavi

hedefleri de sunacaktır (149). Son yıllarda onkolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan kapı kontrol noktası inhibitör proteinleri ile otoimmün yan etkiler gözlenmiştir. Bu konu, otoimmün hastalık prototipi olan SLE'de ko-inhibitör reseptör çalışmalarına ilgiyi artırmıştır.

Çalışmamızda santrifüj edilmiş plazma örneğinde sitometrik boncuk dizileme yöntemi ile ko-inhibitör reseptörleri araştırılmıştır. Çok aktif hastalık döneminde ilk başvurularında çalışmaya dahil edilen iki hastada tüm ko-inhibitör reseptörlerde azalma olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan çeşitli hastalık dönemlerinde, tedavi altında çalışmaya dahil edilen hastalarda sonuçlar daha değişken bulunmaktadır. McKinney ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ANCA ilişkili vaskülit, SLE ve enflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda tükenmiş T hücreleri incelenmiş ve daha iyi hastalık kontrolünde T hücre tükenmesinin arttığı gösterilmiştir (150). Gerçekten ko-inhibitör reseptörlerinin aşağıda tartışılacağı üzere bazı çalışmalar ile de değişik sonuçları sunulmaktadır. Bu durum T hücrelerin tükenme sonrası reaktif bir yükselme veya tam tükenmişliğin oluşmaması veya tedavi etkisi olarak yorumlanmaktadır.

Önemli tükenmiş T hücre reseptörlerinden biri olan PD-1'in bağlandığı PD Ligand 1'i hastalık aktivite indeksi (SLEDAI) ile korele saptadık ($p=0.01$). PD Ligand 1 (PD-L1) bir immünomodülatör molekül olarak işlev gören B7 ailesindeki kostimülatör moleküllerden biridir. PD-L1'in reseptörü, PD-1 ile etkileşimi, aktif T hücreleri ve B hücreleri gibi hedef hücrelere önleyici sinyaller verir ve böylece etkili bağışıklık, tolerans ve immünopatoloji arasındaki dengeyi korumaya yardımcı olur (151). PD-L1'in görevi SLE patogenezinde net olarak bilinmemektedir. Bu nedenle, SLE patogenezindeki rolünün ve işlevinin altında yatan mekanizmaların anlaşılması, SLE tedavisi için potansiyel hedefleri belirlemek için teorik ve klinik olarak önemli bir etkiye sahip olabilir (152).

PD-L1, T hücreleri, B hücreleri, dendritik hücreler ve monositler dahil olmak üzere çeşitli bağışıklık hücrelerinde eksprese edilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar PD-L1'in nötrofiller üzerinde de eksprese edildiğini ve çok sayıda hastalığın gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermektedir (153, 154). Luo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada

nötrofillerden eksprese edilen PD-L1'in SLE hastalığına sahip kişilerde sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğu, yine PD-L1'in SLEDAI ile korele olduğu gösterilmiştir (155). Bununla birlikte, bazı çalışmalar PD-L1'in belirsiz bir ikinci reseptöre sahip olabileceğini ve PD-L1 ile bu ikinci reseptör kombinasyonunun, pozitif bir bağışıklık düzenleme etkisine yol açan T ve B hücrelerinin aktivasyonunu ve proliferasyonunu uyurabileceğini göstermektedir (152, 156). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada PD-1 eksikliğinde lupus benzeri otoimmün hastalık geliştiği gösterilmiştir (157). Çalışmamızda PD-L1 plazmada çözünebilir olarak ölçülmüştür ve literatürde ilk kez pediatrik hasta grubunda çalışılma özelliği taşımaktadır. Çalışma grubunda hastalık seyrinde aktivitenin olmadığı hastalar da bulunmaktadır. PD-L1'in hücre yüzeyinde değerlendirildiği çalışmalar ile plazmada çözünebilir düzeylerinin benzer olmayabileceği düşünülmektedir.

Sistemik lupus eritematozus poliklonal B hücre hiperaktivitesi ve otoantikor üretimi ile karakterizedir (158). Folzenlogen ve ark. inaktif SLE'li 13 hastanın B hücreleri üzerinde CD80 ve CD86 ekspresyonunu analiz etmiş ve CD86'nın kontrollerle karşılaştırıldığında hastalarda artmış olduğunu bulmuşlardır (159). Yine benzer şekilde Bijl ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada SLE hastalarında CD86 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (160). Yapılan bu çalışma ile CD86'nın aktif hastalığı olmayan hastalarda da yüksek olduğu gösterilmiş hastalık aktivite skoru ile korelasyonu olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda benzer şekilde CD86 düzeyini tüm hastalarda yüksek ve CD86'nın çalışma sırasında değerlendirilen lökosit sayısı ile korelasyonu olduğunu saptadık ($p=0.02$, $r=0.31$). Çalışmamızda SLEDAI ile korelasyon bulunmaması aktif hastalığı olan hasta sayısının az olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda incelenen Tims ailesinin bir üyesi olan Tim-3, astım, tip 1 diyabet, kollajen kaynaklı artrit ve diğer otoimmün hastalıkların patogenezinde rol oynar. SLE patogenezinde yeri ise belirsizdir (161). Tim-3 öncelikle aktif yardımcı T hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir ve Galectin-9'a bağlanarak IFN- γ salgılanmasını negatif olarak düzenlenmesini sağlar (162). Jin ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada Tim-3 düzeyi, SLE olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır (163). Bu çalışmada renal tutulumu olan SLE hastalarında, nefriti

olmayan hastalara göre Tim-3 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmış ancak SLEDAI ile Tim-3 korelasyonu gösterilmemiştir. Çalışmamızda *cluster* analizi yapılarak organ tutulumları ile ilişkisi değerlendirilmiş olup Tim-3 ile ilişki gösterilmemiştir. Benzer şekilde SLEDAI ile korelasyonu incelenmiş ancak ilişki saptanmamıştır.

Sitotoksik T lenfosit antijeni 4 (CTLA-4), bağışıklık regülasyonunun merkezinde bulunan bir inhibitör hücre yüzey reseptörüdür ve ağırlıklı olarak Treg ve aktif CD4 + T-efektör hücreleri ile eksprese edilir (164). CTLA-4 fonksiyonunu inhibe eden ilaçlar, abatacept, otoimmün hastalıkların, özellikle romatoid artrit tedavisinde faydalıdır (165). Ancak immünsupresif etkileri lupus fare modellerinde açık bir şekilde ortaya koyulmasına rağmen SLE’de faydasının belirlenmesi zordur (166). Dahal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SLE hastalarında ve sağlıklı kontrollerde CTLA-4 düzeyinde farklılık saptanmamış ancak hücre kültüründe CTLA-4 blokajı ile anti-inflamatuar sitokinlerde artış gözlenmiştir (167). Çalışmamızda da benzer şekilde 49 hastadan 46’sında CTLA-4 düzeyi düşük saptanmıştır. Daha önce ünitemizde yapılan başka bir çalışmada da yine otoimmün bir hastalık olan juvenil idiyopatik artritte çocukluk çağında CTLA-4 düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir (139).

Çalışmamızda interferon aktivitesi yolağına yönelik çalışılan Galectin-9 beklendiği gibi tüm hastalarda yüksek bulunmuştur. Galectin- 9 ile hastalık aktivite indeksi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ($p < 0.0001$). Galectinler, beta galaktosid içeren glikanlara bağlanan bir veya iki karbonhidrat tanıma alanından oluşan bir lektin ailesidir. Günümüze kadar memelilerde 15 galectin tanımlanmıştır. İnsanlarda 11 tanesi hem hücre içinde hem ekstraselüler olarak bulunabilmektedir (168). β -galaktosid bağlayıcı lektinlerden biri olan Galectin-9, immünomodülatör olarak otoimmün hastalıklarda önemli rol oynar (169). Galectin-9’un interferon imzası için bir biyobelirteç olabileceğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Hoogenet ve ark. Galectin-9’un Tip 1 İnterferon (İFN) imzası için yeni ve kolay ölçülebilen bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir (170). Tip 1 interferonlar, virüslere ve diğer mikroorganizmalara karşı ana savunma hattıdır. Tip 1 IFN sistemindeki düzensizliğin SLE patogenezinde anahtar bir rol olduğu ve tip 1 IFN’ nin

bağışıklık hücreleri ile etkileşiminin hastalığı indükleyebileceği iyi bilinmektedir (171). Tip 1 IFN, sitotoksik T hücrelerini etkileyerek apoptozu inhibe eder, düzenleyici T hücreleri etkileyerek aktivitelerini baskılar, dentritik hücreler ile etkileşime girerek antijen sunumunu artırır (172). Özetle SLE prototipik tip 1 IFN kaynaklı hastalıktır ve SLE hastalarında IFN imzasının ölçülmesi gelecekte klinik karar vermede kullanılabilir. Galectin-9, SLE hastalarında IFN imzasının saptanmasında uzun süre saklanan serum örneklerinde bile güvenilir bir şekilde tespit edilebilen ümit vaat eden stabil bir biyobelirteçtir (173). Çalışmamızda pediatrik hasta grubunda da Galectin-9'u IFN imzası gösterir nitelikte SLE hastalarında yüksek ve hastalık aktivitesi ile korele olarak saptadık. Yine yakın zamanda Matsuoka ve ark.'nın SLE hastalarında yaptığı bir çalışmada hastalık aktivite skoru (SLEDAI) ile Galectin-9 arasında, çalışmamızın sonucuna benzer şekilde anlamlı bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (174).

Çalışılan bir diğer reseptör ise IL-2R α idi. Sistemik lupus eritematozus immüno-patolojisinde çoklu genetik ve çevresel faktörlerin sinerjistik etkisi yanında sitokin düzensizliği de toleransın yıkımında önemli bir rol oynar (175). SLE hastalarında gözlenen disfonksiyonel sitokin yolları arasında, interlökin-2 (IL-2) eksikliği hem hastalarda hem de spontan lupus fare modellerinde hastalık ilerlemesi ve immüno-patolojisi ile ilişkilidir (176). IL-2, IL-2 reseptörünün (IL-2R) iki farklı konformasyonu yoluyla sinyal verebilen ortak γ -zincir sitokin ailesinin bir üyesidir. Yüksek afiniteli IL-2R, α - zinciri (CD25), β - zinciri (CD122) ve ortak γ - zincirinin (CD132) kombinasyonu ile oluşturulan bir heterotrimerdir (177). Naif ve hafıza T hücreleri IL-2R β ve γ zincirlerini sabit olarak eksprese ederken, α zincirini yalnızca TCR aktivasyonundan sonra eksprese eder. Bu nedenle IL-2R α , diğer hücre yüzeyi belirleyicilerinin ortaya çıkmasından ve lenfosit çoğalmasından önce T hücresi aktivasyonunun bir işareti olmaktadır. Yapılan çalışmalarda SLE gibi otoimmün T hücre aktivasyonun olduğu hastalıklarda serum IL-2R α düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Zhang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada SLE hastaları ve sağlıklı kontrollerde ELISA ile çalışılan serum IL-2R α düzeyinin hasta grubunda sağlıklı olanlara göre yüksek olduğu, ayrıca yine SLEDAI ile korele olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (178). El-Shafey ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada çözünebilir IL-2R α düzeyinin benzer şekilde SLE hastalarında sağlıklı

kontrole göre daha yüksek olduğu, ayrıca renal tutulumu olan hastalarda olmayanlara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (179). Çalışmamızda da bu reseptörün önemini destekleyecek şekilde SLE hastalarında IL-2R α düzeyini hastalık aktivitesi ile istatistiksel olarak anlamlı korele saptadık ($p=0.02$).

Çalışmamızda tükenmiş T hücre ko-inhibitör reseptörlerinin analizinde kendi aralarında da anlamlı korelasyonu saptanmıştır. Bu da ko-inhibitör reseptörlerin hastalık patogenezindeki önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. Bunun ötesinde ko-inhibitör reseptörlerin aynı zamanda ligand görevi olan Galectin- 9 ile korelasyonu da patogenezdaki önemlerine işaret etmektedir. Gerçekten IFN alfa SLE'deki en önemli sitokindir ve Galectin- 9 bu yolağın aktifliğini yansıtan bir biyobelirteçtir.

Tükenmiş T hücre ko-inhibitörlerinin plazma örneklerinde değerlendirildiği çalışmamız, çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında literatürde ilk kez yapılmış olması açısından önemlidir. Bunun yanı sıra SLE'de hastalık özellikleri ile klinik küme oluşturularak da tükenmiş T hücre etkileri gösterilmiştir. Ayrıca beklendiği üzere hastalarda IL2 ve IFN yolaklarının yeri doğrulanmıştır. Tükenmiş T hücreler ile ilgili, daha fazla sayıda hasta ve hastalığın aktif döneminde değerlendirilen hastalar ile ileri çalışmalar yapılabilir. Çalışmamız hastalık patogenezindeki yeri ve önemi henüz yeni anlaşılakta olan tükenmiş T hücreler ile ilgili yapılacak diğer çalışmalara yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Araştırma kapsamında 49 SLE hastası incelenmeye alındı. Hastaların 35' i kız (%71.4), 14' ü (%28.6) erkekti. SLE, kızlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir, ergenlik döneminde tanı sıklığında artış olmaktadır.

2. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması $17,7 \pm 2,6$ yıl, ortalama hastalık süresi 5.7 yıldır (1-17 yıl, ortanca 5 yıl).

3. Tükenmiş T hücre etkilerini incelemek amacıyla plazmada çözünebilir kontrol noktası inhibitörleri (IL-2R α , 4-1BB, CD86, TGF- β 1, CTLA-4, PD-L1, PD-1, Tim-3, LAG-3, Galectin-9) sitometrik boncuk dizileme yöntemi ile araştırıldı, akım sitometri ile analizi yapıldı.

4. Ünitimizde yapılan bir çalışmada bulunan sağlıklı kontroller ile araştırmamızın kapsamındaki SLE hasta grubu arasında ko-inhibitör reseptör düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışma grubunda, sağlıklı kontrollere göre ko-inhibitör reseptör düzeyleri yüksek bulundu. PD-L1, Galectin-9 düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla $p=0.03$, $p=0.01$). LAG-3, Tim-3, PD-1, CD86, 4-1BB, IL-2R α düzeylerinde çalışma grubu ile sağlıklı kontroller arasında farklılık olduğu görüldü ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

5. Bu çalışmada hastalar ön plandaki tutulumlarına göre aktif cilt tutulumu, aktif hematolojik tutulum, aktif renal tutulum olma üzere hastalık kümelerine (*cluster*) ayrıldı. Bu özellikleri ile renal tutulum baskın, cilt tutulumu baskın, hematolojik tutulum baskın olarak üç klinik küme oluşturuldu. Klinik kümeler arasında ko-inhibitör reseptör düzeyleri araştırıldı. Çalışılan bu alanda klinik kümeler arası moleküler farklılıklar olduğu görüldü, ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı.

6. Ko-inhibitör reseptörler ile hastalık aktivite skoru (SLEDAI) karşılaştırıldı. IL-2R α ile SLEDAI arasında ($p=0.02$) PD-L1 ile SLEDAI arasında ($p=0.01$) Galectin-9 ile SLEDAI arasında ($p<0.0001$) istatistiksel anlamlı korelasyon saptandı.

7. Laboratuvar verilerinden tam kan sayımı (hemoglobin, lökosit sayısı, trombosit sayısı), anti-ds DNA, kompleman 3 ve 4, sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein ile ko-inhibitör reseptörler arasında istatistiksel analiz yapıldı. Lökosit sayısı ile CD86 arasında ters yönde korelasyon olduğu saptandı ($p=0.02$, $r=0.31$). CRP düzeyi

ile PD-1 arasında ters yönde korelasyon saptandı ($p=0.02$, $r=0.34$). Laboratuvar bulgularının değerlendirilmesinde C3 düzeyi ile anti-ds DNA düzeyi arasında ($p=0.04$, $r=0.29$), hemoglobin düzeyi ile anti-ds DNA düzeyi arasında ($p=0.03$, $r=0.31$), ve sedimentasyon hızı arasında ($p=0.02$, $r=0.43$) korelasyon saptandı.

8. Hastalığın aktif başlangıç döneminde örneklenen iki hastada ko-inhibitör reseptör düzeyleri düşük bulundu. Bu klasik olarak otoimmüitenin başlangıcında düzeylerinin düşük olduğunu desteklemektedir. Diğer hastalardaki yüksek düzeyler T hücrelerin tükenme sonrası reaktif bir yükselme veya tam tükenmişliğin oluşmaması veya tedavi etkisi olarak yorumlanmaktadır.

9. Galectin-9'un ko-inhibitör reseptörler ile korelasyon analizi yapıldığında Tim-3 reseptörü ile aynı yönde ($p<0.0001$, $r=0.52$) ve LAG-3 ($p=0.02$, $r=0.42$), CD86 ($p<0.0001$, $r=0.58$) PD-L1 ($p=0.002$, $r=0.42$), IL-2R α ($p<0.0001$, $r=0.69$) ile aynı yönde korelasyonu saptandı. Galectin-9 IFN imzasını yansıtan biyobelirteç olduğundan bu durum ko-inhibitör reseptörlerin hastalığıdaki önemini desteklemektedir.

10. Sistemik otoimmün bir hastalık olan SLE'de patogeneizde T hücrelerin çok önemli bir yeri bulunmaktadır. Çalışmamızda ise hastalık üzerinde henüz yeni bir araştırma alanı olan tükenmiş T hücre ko-inhibitör reseptörlerinin hasta grubu ile sağlıklı kontrollerde karşılaştırılmasında farklılık olması ve hastalık aktivite skoru ile korelasyonunun bulunması patogeneizdeki önemlerini ortaya koymaktadır.

11. SLE'de tükenmiş T hücre çalışması literatürde çok az olmakla birlikte çalışmamız çocukluk çağı SLE'de ilk olma özelliğini taşımaktadır. Bu çalışmalar ile SLE hastalık patogenezi aydınlatılarak özellikle hedefe yönelik tedavi için 'kişisel tıp' alanında gelişmeler sağlanacaktır. Çalışmamız bu alandaki öncü çalışmalardan olup yeni çalışmalara yol gösterici olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Tarr T, Dérfalvi B, Győri N, Szántó A, Siminszky Z, Malik A, et al. Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015;24(8):796-803.
2. Malattia C, Martini A. Paediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2013;27(3):351-62.
3. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatric Clinics*. 2012;59(2):345-64.
4. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2012;64(8):2677-86.
5. McKinney EF, Lyons PA, Carr EJ, Hollis JL, Jayne DR, Willcocks LC, et al. A CD8+ T cell transcription signature predicts prognosis in autoimmune disease. *Nature medicine*. 2010;16(5):586.
6. Hedrich CM, Smith EM, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE)—Pathophysiological concepts and treatment options. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2017;31(4):488-504.
7. Ruddy S. *Kelley's textbook of rheumatology*. Rheumatoid Arthritis. 2001.
8. Kumar K, Chambers S, Gordon C. Challenges of ethnicity in SLE. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2009;23(4):549-61.
9. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *The Journal of pediatrics*. 2008;152(4):550-6.
10. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*. 1999;11(5):352-6.
11. Krasselt M, Baerwald C. Sex, symptom severity, and quality of life in rheumatology. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2019;56(3):346-61.
12. Gergianaki I, Fanouriakis A, Repa A, Tzanakakis M, Adamichou C, Pompieri A, et al. Epidemiology and burden of systemic lupus erythematosus in a Southern European population: data from the community-based lupus registry of Crete, Greece. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(12):1992-2000.
13. Munoz L, Gaipl U, Franz S, Sheriff A, Voll R, Kalden J, et al. SLE—a disease of clearance deficiency? *Rheumatology*. 2005;44(9):1101-7.
14. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358(9):929-39.
15. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(16):1526-33.
16. McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone MV, et al. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(4):1226-32.

17. Sullivan KE. Genetics of systemic lupus erythematosus. Clinical implications. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26(2):229-56, v-vi.
18. Vyse TJ, Kotzin BL. Genetic susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Annu Rev Immunol*. 1998;16:261-92.
19. Belot A, Cimaz R. Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis. *Pediatric Rheumatology*. 2012;10(1):21.
20. Batu ED. Monogenic systemic lupus erythematosus: insights in pathophysiology. *Rheumatology international*. 2018;38(10):1763-75.
21. Pereira KM, Faria AG, Liphau BL, Jesus AA, Silva CA, Carneiro-Sampaio M, et al. Low C4, C4A and C4B gene copy numbers are stronger risk factors for juvenile-onset than for adult-onset systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2016;55(5):869-73.
22. Gadjeva MG, Rouseva MM, Zlatarova AS, Reid KB, Kishore U, Kojouharova MS. Interaction of human C1q with IgG and IgM: revisited. *Biochemistry*. 2008;47(49):13093-102.
23. Mohammadoo-Khorasani M, Musavi M, Mousavi M, Moossavi M, Khoddamian M, Sandoughi M, et al. Deoxyribonuclease I gene polymorphism and susceptibility to systemic lupus erythematosus. *Clinical rheumatology*. 2016;35(1):101-5.
24. Al-Mayouf SM, Sunker A, Abdwani R, Al Arawi S, Almurshedi F, Alhashmi N, et al. Loss-of-function variant in DNASE1L3 causes a familial form of systemic lupus erythematosus. *Nature genetics*. 2011;43(12):1186-8.
25. Lu L, Wallace D, Ishimori M, Scofield R, Weisman M. Male systemic lupus erythematosus: a review of sex disparities in this disease. *Lupus*. 2010;19(2):119-29.
26. Lloyd P, Doaty S, Hahn B. Aetiopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Systemic lupus erythematosus*. 2016:1448-56.
27. Khan D, Dai R, Ahmed SA. Sex differences and estrogen regulation of miRNAs in lupus, a prototypical autoimmune disease. *Cellular immunology*. 2015;294(2):70-9.
28. Savill J, Fadok V. Corpse clearance defines the meaning of cell death. *Nature*. 2000;407(6805):784-8.
29. Kaplan MJ. Apoptosis in systemic lupus erythematosus. *Clinical immunology*. 2004;112(3):210-8.
30. Amoura Z, Piette JC, Bach JF, Koutouzov S. The key role of nucleosomes in lupus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1999;42(5):833-43.
31. Tsokos GC, Lo MS, Reis PC, Sullivan KE. New insights into the immunopathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(12):716.
32. Salemme R, Peralta LN, Meka SH, Pushpanathan N, Alexander JJ. The Role of NETosis in Systemic Lupus Erythematosus. *Journal of cellular immunology*. 2019;1(2):33.
33. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *science*. 2004;303(5663):1532-5.

34. Villanueva E, Yalavarthi S, Berthier CC, Hodgins JB, Khandpur R, Lin AM, et al. Netting neutrophils induce endothelial damage, infiltrate tissues, and expose immunostimulatory molecules in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Immunology*. 2011;187(1):538-52.
35. Coffman RL, Leberman DA, Rothman P. Mechanism and regulation of immunoglobulin isotype switching. *Advances in immunology*. 54: Elsevier; 1993. p. 229-70.
36. Klinman DM, Shirai A, Ishigatsubo Y, Conover J, Steinberg AD. Quantitation of IgM- and IgG-secreting B cells in the peripheral blood of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 1991;34(11):1404-10.
37. Linker-Israeli M, Deans R, Wallace D, Prehn J, Ozeri-Chen T, Klinenberg J. Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *The Journal of Immunology*. 1991;147(1):117-23.
38. Mok C, Lau C. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical pathology*. 2003;56(7):481-90.
39. Moskophidis D, Lechner F, Pircher H, Zinkernagel RM. Virus persistence in acutely infected immunocompetent mice by exhaustion of antiviral cytotoxic effector T cells. *Nature*. 1993;362(6422):758-61.
40. McKinney E, Smith K. Metabolic exhaustion in infection, cancer and autoimmunity. *Nature immunology*. 2018;19(3):213-21.
41. Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol*. 2011;12(6):492-9.
42. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(8):486-99.
43. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, Bourque K, Chernova T, Nishimura H, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *The Journal of experimental medicine*. 2000;192(7):1027-34.
44. Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, Fagarasan S, Honjo T. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nature immunology*. 2013;14(12):1212-8.
45. Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, Zhu B, Allison JP, Sharpe AH, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006;439(7077):682-7.
46. Tocheva AS, Mor A. Checkpoint Inhibitors: Applications for Autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2017;17(10):72.
47. Munroe ME, Lu R, Zhao YD, Fife DA, Robertson JM, Guthridge JM, et al. Altered type II interferon precedes autoantibody accrual and elevated type I interferon activity prior to systemic lupus erythematosus classification. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(11):2014-21.
48. Yeoh S-A, Dias SS, Isenberg DA. *Advances in systemic lupus erythematosus*. Medicine. 2018;46(2):84-92.
49. Isenberg D, Manson J, Ehrenstein M, Rahman A. Fifty years of anti-ds DNA antibodies: are we approaching journey's end? 2007.
50. Isenberg DA, Shoenfeld Y, Walport M, Mackworth-Young C, Dudeney C, Todd-Pokropek A, et al. Detection of cross-reactive anti-DNA antibody idiotypes in

the serum of systemic lupus erythematosus patients and of their relatives. *Arthritis Rheum.* 1985;28(9):999-1007.

51. Mannik M, Merrill CE, Stamps LD, Wener MH. Multiple autoantibodies form the glomerular immune deposits in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2003;30(7):1495-504.

52. Hedrich CM, Tsokos GC. Epigenetic mechanisms in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Trends in molecular medicine.* 2011;17(12):714-24.

53. Hedrich CM, Bream JH. Cell type-specific regulation of IL-10 expression in inflammation and disease. *Immunologic research.* 2010;47(1-3):185-206.

54. Renaudineau Y, Youinou P. Epigenetics and autoimmunity, with special emphasis on methylation. *Keio J Med.* 2011;60(1):10-6.

55. Zouali M. Epigenetics in lupus. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1217:154-65.

56. Brunner HI, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MD, Silverman ED. Difference in disease features between childhood-onset and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 2008;58(2):556-62.

57. Hanlon P, Avenell A, Aucott L, Vickers MA. Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy.* 2014;16(1):R3.

58. James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology.* 2006;18(5):462-7.

59. Harry O, Yasin S, Brunner H. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: a review and update. *The Journal of pediatrics.* 2018;196:22-30. e2.

60. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(5):299-308.

61. Wallace D. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Dubois' lupus erythematosus.* 2002.

62. Greco CM, Rudy TE, Manzi S. Adaptation to chronic pain in systemic lupus erythematosus: applicability of the multidimensional pain inventory. *Pain medicine.* 2003;4(1):39-50.

63. Chiewchengchol D, Murphy R, Morgan T, Edwards SW, Leone V, Friswell M, et al. Mucocutaneous manifestations in a UK national cohort of juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology.* 2014;53(8):1504-12.

64. Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1981;4(4):471-5.

65. Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, Amato L, Fabbri P. The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus—the Italian experience. *Lupus.* 2000;9(6):417-23.

66. Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatologic clinics.* 2002;20(3):373-85, v.

67. Vera-Recabarren M, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients. *British Journal of Dermatology*. 2010;162(1):91-101.
68. Appel G, Radhakrishnan J. D'Agati. Secondary glomerular disease. *Brenner and Rector's: The Kidney 7th edition*, Brenner BM (Ed), Saunders. 2004:1381-447.
69. Ramírez Gómez L, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, Grisales Romero H, Cardiel M, Wojdyla D, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus*. 2008;17(6):596-604.
70. Firooz N, Albert DA, Wallace DJ, Ishimori M, Berel D, Weisman MH. High-sensitivity C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2011;20(6):588-97.
71. Ueki K, Ikeuchi H, Ota F, Yokoo M, Tamura S, Kaneko Y, et al. Extremely high levels of C-reactive protein in patients with acute lupus serositis. *Mod Rheumatol*. 2002;12(3):267-70.
72. Beresford M, Cleary A, Sills J, Couriel J, Davidson J. Cardio-pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(2):152-8.
73. Jain D, Halushka MK. Cardiac pathology of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol*. 2009;62(7):584-92.
74. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine*. 1997;76(3):192-202.
75. Narshi CB, Haider S, Ford CM, Isenberg DA, Giles IP. Rituximab as early therapy for pulmonary haemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2010;49(2):392-4.
76. Shwayder T, Schneider SL, Icecreamwala D, Jahnke MN. *Longitudinal Observation of Pediatric Dermatology Patients*: Springer; 2019.
77. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus and accelerated atherosclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(25):2379-80.
78. Gomes RC, Silva MF, Kozu K, Bonfá E, Pereira RM, Terreri MT, et al. Features of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups at Diagnosis: A Brazilian Multicenter Study. *Arthritis care & research*. 2016;68(11):1736-41.
79. Bader-Meunier B, Armengaud J, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut I, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(5):648-53.
80. Hollander MC, Sage JM, Greenler AJ, Pendl J, Avcin T, Espada G, et al. International consensus for provisions of quality-driven care in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2013;65(9):1416-23.
81. Mitsikostas DD, Sfrikakis PP, Goadsby PJ. A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth. *Brain*. 2004;127(5):1200-9.
82. Ogawa E, Nagai T, Sakuma Y, Arinuma Y, Hirohata S. Association of antibodies to the NR1 subunit of N-methyl-D-aspartate receptors with

neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Modern rheumatology*. 2016;26(3):377-83.

83. Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, Tzioufas AG, Kyriaki D, Moutsopoulos HM. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(3):217-22.
84. Schmugge M, Revel-Vilk S, Hiraki L, Rand ML, Blanchette VS, Silverman ED. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(5):666-9.
85. Gutierrez F, Valenzuela JE, Ehresmann GR, Quismorio FP, Kitridou RC. Esophageal dysfunction in patients with mixed connective tissue diseases and systemic lupus erythematosus. *Dig Dis Sci*. 1982;27(7):592-7.
86. Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011;45(5):436-41.
87. Ramirez-Mata M, Reyes PA, Alarcon-Segovia D, Garza R. Esophageal motility in systemic lupus erythematosus. *Am J Dig Dis*. 1974;19(2):132-6.
88. Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(10):917-32.
89. Nadorra RL, Nakazato Y, Landing BH. Pathologic features of gastrointestinal tract lesions in childhood-onset systemic lupus erythematosus: study of 26 patients, with review of the literature. *Pediatr Pathol*. 1987;7(3):245-59.
90. Runyon BA, LaBrecque DR, Anuras S. The spectrum of liver disease in systemic lupus erythematosus. Report of 33 histologically-proved cases and review of the literature. *Am J Med*. 1980;69(2):187-94.
91. Grover S, Rastogi A, Singh J, Rajbongshi A, Bihari C. Spectrum of Histomorphologic Findings in Liver in Patients with SLE: A Review. *Hepat Res Treat*. 2014;2014:562979.
92. Karpik AG, Schwartz MM, Dickey LE, Streeten BW, Roberts JL. Ocular immune reactants in patients dying with systemic lupus erythematosus. *Clinical immunology and immunopathology*. 1985;35(3):295-312.
93. Sivaraj R, Durrani O, Denniston A, Murray P, Gordon C. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2007;46(12):1757-62.
94. Klejnberg T, Moraes HJ. Ophthalmological alterations in outpatients with systemic lupus erythematosus. *Arquivos brasileiros de oftalmologia*. 2006;69(2):233-7.
95. Davies JB, Rao PK. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Current opinion in ophthalmology*. 2008;19(6):512-8.
96. Klinkhoff AV, Beattie CW, Chalmers A. Retinopathy in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1986;29(9):1152-6.
97. Son CN, Lee TH, Bang JH, Jeong HJ, Chae JN, Lee WM, et al. The relationship between anti-C-reactive protein and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Korean J Intern Med*. 2018;33(4):823-8.

98. Leffler J, Bengtsson AA, Blom AM. The complement system in systemic lupus erythematosus: an update. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(9):1601-6.
99. Wright TB, Shults J, Leonard MB, Zemel BS, Burnham JM. Hypovitaminosis D is associated with greater body mass index and disease activity in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr.* 2009;155(2):260-5.
100. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 1982;25(11):1271-7.
101. Amara A, Constans J, Chaugier C, Sebban A, Dubourg L, Peuchant E, et al. Autoantibodies to malondialdehyde-modified epitope in connective tissue diseases and vasculitides. *Clin Exp Immunol.* 1995;101(2):233-8.
102. Brunner HI, Silverman ED, To T, Bombardier C, Feldman BM. Risk factors for damage in childhood-onset systemic lupus erythematosus: cumulative disease activity and medication use predict disease damage. *Arthritis & Rheumatism.* 2002;46(2):436-44.
103. Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, Silverman ED. Sensitivity of the systemic lupus erythematosus disease activity index, British Isles lupus assessment group index, and systemic lupus activity measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 1999;42(7):1354-60.
104. Cook RJ, Gladman DD, Pericak D, Urowitz MB. Prediction of short term mortality in systemic lupus erythematosus with time dependent measures of disease activity. *The Journal of rheumatology.* 2000;27(8):1892-5.
105. Gladman DD, Urowitz MB, Kagal A, Hallett D. Accurately describing changes in disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology.* 2000;27(2):377-9.
106. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *The Journal of rheumatology.* 2002;29(2):288-91.
107. Yee C-S, Farewell VT, Isenberg DA, Griffiths B, Teh L-S, Bruce IN, et al. The use of Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000 to define active disease and minimal clinically meaningful change based on data from a large cohort of systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology.* 2011;50(5):982-8.
108. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 1992;35(6):630-40.
109. Kuhn A, Gensch K, Haust M, Meuth A-M, Boyer F, Dupuy P, et al. Photoprotective effects of a broad-spectrum sunscreen in ultraviolet-induced cutaneous lupus erythematosus: a randomized, vehicle-controlled, double-blind study. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2011;64(1):37-48.
110. Kuhn A, Ochsendorf F, Bonsmann G. Treatment of cutaneous lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19(9):1125-36.
111. Chasset F, Bouaziz JD, Costedoat-Chalumeau N, Francès C, Arnaud L. Efficacy and comparison of antimalarials in cutaneous lupus erythematosus subtypes: a

- systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2017;177(1):188-96.
112. Fruchter R, Kurtzman DJ, Patel M, Merola J, Franks AG, Vleugels RA, et al. Characteristics and alternative treatment outcomes of antimalarial-refractory cutaneous lupus erythematosus. *JAMA dermatology*. 2017;153(9):937-9.
113. Wenzel J, Brähler S, Bauer R, Bieber T, Tüting T. Efficacy and safety of methotrexate in recalcitrant cutaneous lupus erythematosus: results of a retrospective study in 43 patients. *British Journal of Dermatology*. 2005;153(1):157-62.
114. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):736-45.
115. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(01):20-8.
116. Grossman JM. Lupus arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2009;23(4):495-506.
117. Grenader T, Shavit L. Intravenous immunoglobulin in treatment of cardiac tamponade in a patient with systemic lupus erythematosus. *Clinical rheumatology*. 2004;23(6):530-2.
118. Carmier D, Marchand-Adam S, Diot P, Diot E. Respiratory involvement in systemic lupus erythematosus. *Revue des maladies respiratoires*. 2010;27(8):e66-e78.
119. Andrade C, Mendonca T, Farinha F, Correia J, Marinho A, Almeida I, et al. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: a cohort review. *Lupus*. 2016;25(1):75-80.
120. Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest*. 2000;118(4):1083-90.
121. Chugh S, Darvish-Kazem S, Lim W, Crowther MA, Ghanima W, Wang G, et al. Rituximab plus standard of care for treatment of primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Haematology*. 2015;2(2):e75-e81.
122. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P, Hachulla E, Jouenne R, Combe B, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(8):2458-66.
123. Serris A, Amoura Z, Canouï-Poitaine F, Terrier B, Hachulla E, Costedoat-Chalumeau N, et al. Efficacy and safety of rituximab for systemic lupus erythematosus-associated immune cytopenias: A multicenter retrospective cohort study of 71 adults. *American journal of hematology*. 2018;93(3):424-9.
124. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2018;131(11):1172-82.
125. Tamirou F, Husson SN, Gruson D, Debiève F, Lauwerys BR, Houssiau FA. Brief Report: The Euro-Lupus Low-Dose Intravenous Cyclophosphamide Regimen Does

- Not Impact the Ovarian Reserve, as Measured by Serum Levels of Anti-Müllerian Hormone. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(6):1267-71.
126. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(01):61-4.
127. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2011;365:1886-95.
128. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(12):2083-9.
129. Bertias G, Ioannidis J, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce I, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(12):2074-82.
130. Bortoluzzi A, Padovan M, Farina I, Galuppi E, De Leonardis F, Govoni M. Therapeutic strategies in severe neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: experience from a tertiary referral centre. *Reumatismo*. 2012:350-9.
131. Pamfil C, Fanouriakis A, Damian L, Rinzis M, Sidiropoulos P, Tsigoulis G, et al. EULAR recommendations for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus vs usual care: results from two European centres. *Rheumatology*. 2015;54(7):1270-8.
132. Swaak AJ, van den Brink HG, Smeenk RJ, Manger K, Kalden JR, Tosi S, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical features in patients with a disease duration of over 10 years, first evaluation. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(10):953-8.
133. Urowitz MB, Feletar M, Bruce IN, Ibañez D, Gladman DD. Prolonged remission in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(8):1467-72.
134. Doria A, Iaccarino L, Ghirardello A, Zampieri S, Arienti S, Sarzi-Puttini P, et al. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus. *The American journal of medicine*. 2006;119(8):700-6.
135. Hersh AO, Trupin L, Yazdany J, Panopalis P, Julian L, Katz P, et al. Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2010;62(8):1152-9.
136. Urowitz M, Gladman D, Ibanez D, Bae SC, Sanchez-Guerrero J, Gordon C, et al. Atherosclerotic vascular events in a multinational inception cohort of systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2010;62(6):881-7.
137. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger Jr TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *American journal of epidemiology*. 1997;145(5):408-15.


138. Bernatsky S, Clarke AE, Niaki OZ, Labrecque J, Schanberg LE, Silverman ED, et al. Malignancy in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2017;44(10):1484-6.
139. Sag ED, S. ; Nielsen, MA. ; Hvid, M. ; Turhan, E. ; Bilginer, Y.; Ozen, S. ; Deleuran, B. OLIGOARTICULAR JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS DOES NOT SHOW SIGNS OF T-CELL EXHAUSTION, IN SPITE OF INCREASED EXPRESSION OF CO-INHIBITORY RECEPTORS. *ANNALS OF THE RHEUMATIC DISEASES*. 2019;78:151-.
140. Crow MK. Advances in understanding the role of type I interferons in SLE. *Current opinion in rheumatology*. 2014;26(5):467.
141. Merrill JT, Buyon JP. The role of biomarkers in the assessment of lupus. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2005;19(5):709-26.
142. 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(9):866-72.
143. Ambrose N, Morgan T, Galloway J, Ionnoau Y, Beresford M, Isenberg D. Differences in disease phenotype and severity in SLE across age groups. *Lupus*. 2016;25(14):1542-50.
144. Sousa S, Gonçalves M, Inês L, Eugenio G, Jesus D, Fernandes S, et al. Clinical features and long-term outcomes of systemic lupus erythematosus: comparative data of childhood, adult and late-onset disease in a national register. *Rheumatology international*. 2016;36(7):955-60.
145. Benseler SM, Silverman ED. Neuropsychiatric involvement in pediatric systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(8):564-71.
146. Sibbitt WL, Brandt JR, Johnson CR, Maldonado ME, Patel SR, Ford CC, et al. The incidence and prevalence of neuropsychiatric syndromes in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(7):1536-42.
147. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(8):486-99.
148. Sharpe AH, Wherry EJ, Ahmed R, Freeman GJ. The function of programmed cell death 1 and its ligands in regulating autoimmunity and infection. *Nature immunology*. 2007;8(3):239-45.
149. Van Der Vlist M, Kuball J, Radstake TR, Meyaard L. Immune checkpoints and rheumatic diseases: what can cancer immunotherapy teach us? *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(10):593.
150. McKinney EF, Lee JC, Jayne DR, Lyons PA, Smith KG. T-cell exhaustion, co-stimulation and clinical outcome in autoimmunity and infection. *Nature*. 2015;523(7562):612-6.
151. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol*. 2008;26:677-704.
152. Jia X-Y, Zhu Q-q, Wang Y-Y, Lu Y, Li Z-J, Li B-Q, et al. The role and clinical significance of programmed cell death-ligand 1 expressed on CD19+ B-cells and subsets in systemic lupus erythematosus. *Clinical Immunology*. 2019;198:89-99.
153. Bowers NL, Helton ES, Huijbregts RP, Goepfert PA, Heath SL, Hel Z. Immune suppression by neutrophils in HIV-1 infection: role of PD-L1/PD-1 pathway. *PLoS pathogens*. 2014;10(3).

154. McNab FW, Berry MP, Graham CM, Bloch SA, Oni T, Wilkinson KA, et al. Programmed death ligand 1 is over-expressed by neutrophils in the blood of patients with active tuberculosis. *European journal of immunology*. 2011;41(7):1941-7.
155. Luo Q, Huang Z, Ye J, Deng Y, Fang L, Li X, et al. PD-L1-expressing neutrophils as a novel indicator to assess disease activity and severity of systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*. 2016;18(1):47.
156. Wang S, Bajorath Jr, Flies DB, Dong H, Honjo T, Chen L. Molecular modeling and functional mapping of B7-H1 and B7-DC uncouple costimulatory function from PD-1 interaction. *The Journal of experimental medicine*. 2003;197(9):1083-91.
157. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999;11(2):141-51.
158. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2110-21.
159. Folzenlogen D, Hofer MF, Leung DY, Freed JH, Newell MK. Analysis of CD80 and CD86 expression on peripheral blood B lymphocytes reveals increased expression of CD86 in lupus patients. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997;83(3):199-204.
160. Bijl M, Horst G, Limburg PC, Kallenberg CG. Expression of costimulatory molecules on peripheral blood lymphocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(5):523-6.
161. Song LJ, Wang X, Wang XP, Li D, Ding F, Liu HX, et al. Increased Tim-3 expression on peripheral T lymphocyte subsets and association with higher disease activity in systemic lupus erythematosus. *Diagn Pathol*. 2015;10:71.
162. Monney L, Sabatos CA, Gaglia JL, Ryu A, Waldner H, Chernova T, et al. Th1-specific cell surface protein Tim-3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease. *Nature*. 2002;415(6871):536-41.
163. Jin L, Bai R, Zhou J, Shi W, Xu L, Sheng J, et al. Association of serum T cell immunoglobulin domain and mucin-3 and interleukin-17 with systemic lupus erythematosus. *Medical Science Monitor Basic Research*. 2018;24:168.
164. Walker LS, Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nat Rev Immunol*. 2011;11(12):852-63.
165. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S, et al. Treatment of rheumatoid arthritis by selective inhibition of T-cell activation with fusion protein CTLA4Ig. *N Engl J Med*. 2003;349(20):1907-15.
166. Finck BK, Linsley PS, Wofsy D. Treatment of murine lupus with CTLA4Ig. *Science*. 1994;265(5176):1225-7.
167. Dahal LN, Basu N, Youssef H, Khanolkar RC, Barker RN, Erwig LP, et al. Immunoregulatory soluble CTLA-4 modifies effector T-cell responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:180.
168. Chou FC, Chen HY, Kuo CC, Sytwu HK. Role of Galectins in Tumors and in Clinical Immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2).

169. Bianco GA, Toscano MA, Illarregui JM, Rabinovich GA. Impact of protein–glycan interactions in the regulation of autoimmunity and chronic inflammation. *Autoimmunity reviews*. 2006;5(5):349-56.
170. van den Hoogen LL, van Roon JA, Mertens JS, Wienke J, Lopes AP, de Jager W, et al. Galectin-9 is an easy to measure biomarker for the interferon signature in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(12):1810-4.
171. Rönnblom L, Eloranta ML. The interferon signature in autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):248-53.
172. Crow MK, Ronnblom L. Type I interferons in host defence and inflammatory diseases. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000336.
173. Scholman RC, Giovannone B, Hiddingh S, Meerding JM, Fernandez BM, van Dijk ME, et al. Effect of anticoagulants on 162 circulating immune related proteins in healthy subjects. *Cytokine*. 2018;106:114-24.
174. Matsuoka N, Fujita Y, Temmoku J, Furuya MY, Asano T, Sato S, et al. Galectin-9 as a biomarker for disease activity in systemic lupus erythematosus. *Plos one*. 2020;15(1):e0227069.
175. Rönnblom L, Elkon KB. Cytokines as therapeutic targets in SLE. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(6):339.
176. Ballesteros-Tato A. Beyond regulatory T cells: the potential role for IL-2 to deplete T-follicular helper cells and treat autoimmune diseases. *Immunotherapy*. 2014;6(11):1207-20.
177. Wang X, Rickert M, Garcia KC. Structure of the quaternary complex of interleukin-2 with its alpha, beta, and gammac receptors. *Science*. 2005;310(5751):1159-63.
178. Zhang RJ, Zhang X, Chen J, Shao M, Yang Y, Balaubramaniam B, et al. Serum soluble CD25 as a risk factor of renal impairment in systemic lupus erythematosus - a prospective cohort study. *Lupus*. 2018;27(7):1100-6.
179. EL SHAFEY EM, EL NAGAR GF, EL BENDARY AS, Sabry AA, Selim A-GA. Serum soluble interleukin-2 receptor alpha in systemic lupus erythematosus. 2008.

8. EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı 1

**T.C.**
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 10969557-4657
Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU.

Toplantı Tarihi : 17 MART 2020 SALI
Toplantı No : 2020/05
Proje No : GO 20198 (Değerlendirme Tarihi: 27.03.2020)
Kurur No : 2006000 08

Üniversitemiz Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Seza ÖZEN'in somatik araştırması olduğu Prof. Dr. Yaşar BİLİGİNCE, Uzman Dr. Erzal SAĞ'la birlikte çalışacakları ve Dr. Kubra YÜKSEL'in uzmanlık tezi olan GO 20198 sayılı araştırma "**Çocukluk Çağı Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarında Tükentici T Hücrelerin Etiketlerinin İncelenmesi**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemi ile dikeyce alınarak incelenmiş olup; 8 Mart 2020- 8 Nisan 2020 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlanacağında sonuçlarını gerekirse rapor ile ilgili Etik Kurulumaza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Başkan)	9. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)
2. Prof. Dr. Seydi T. VEFİLOĞLU (Üye)	10. Doç. Dr. Gür Elvan KURT (Üye)
3. Prof. Dr. M. Y. İdris SARA (Üye)	11. Doç. Dr. H. Hüseyin TURKACÖZ (Üye)
4. Prof. Dr. Neslihan ÖZDEMİR (Üye)	12. Dr. Öğr. Üyesi Özgür GÖKSÖZ (Üye)
5. Prof. Dr. Merve Keleş GÜNEŞ (Üye)	13. Dr. Öğr. Üyesi Merve DEMİR (Üye)
6. Prof. Dr. Oya Nuray EMİROĞLU (Üye)	14. Öğr. Gör. Dr. Meltem SENGÜLLÜ (Üye)
7. Prof. Dr. M. Özgür UYANIK (Üye)	15. Av. Meltem ÖNURU (Üye)
8. Doç. Dr. Gülzale GİRGİN (Üye)	

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 393 3982 • Faks: 0 (312) 310 0540 • E-posta: goetbil@hacettepe.edu.tr

Ek 2. Etik Kurul Onayı 2



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı:2020/7-5
Konu: Araştırma Hk.

.../.../2020

DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ KURULU
12/06/2020 tarihinde saat 09:30' da toplanarak aşağıdaki kararı almıştır.

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Romatoloji Kliniğinde görev yapmakta olan Prof. Dr. Seza ÖZEN'in sorumlu araştırmacı olduğu "Çocukluk Çağı Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarında Tükenmiş T Hücrelerinin Etkilerinin İncelenmesi" başlıklı çalışma konusu Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunca uygun bulunmuştur.

Not: Bütün Çalışma başvurularında Etik Kurul Onayı alınması gereklidir.

Prof. Dr. Ayşegül ZENCİROĞLU
Üye

Prof. Dr. Semra ÇETİNKAYA
Üye

Prof. Dr. Nilden TUYGUN
Üye


Prof. Dr. Saniye ŞENEL

Kurul Başkan Yardımcısı

Doç. Dr. A.Zülfikar AKELMA

Kurul Başkanı

Ek 3. Bilimsel Araştırma Projeleri Onayı

	T.C.HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi PROJE ÖZET RAPORU
---	---

Proje Yürütücüsü	Prof.Dr. SEZA ÖZEN		
Proje Kodu	THD-2020-18803		
Proje Başlığı	Çocukluk çağı sistemik lupus eritematozus hastalarında tükenmiş T hücrelerin etkilerinin incelenmesi		
Proje Türü	Hızlı Destek Projesi		
Proje Grubu	Tıp Sağlık		
Süresi (Ay)	10		
Proje Durumu	Yürüyen Proje		
Başvuru Tarihi	28.5.2020	Muhtemel Bitiş Tarihi	27.5.2021
Başlangıç Tarihi	27.7.2020	Bitiş Tarihi	
Ek Süre 1 (Ay)		Ek Süre 2 (Ay)	
Onaylanan Bütçesi	29.991,89 ₺		
Ek Ödenek 1	0,00 ₺		
Ek Ödenek 2	0,00 ₺		
Ek Ödenek 3	0,00 ₺		
Toplam Bütçe	29.991,89 ₺	Gerçekleşen Harcama	17.031,89 ₺

Proje Özeti

Sistemik lupus eritematosus (SLE), multisistemik, otoimmün bir hastalıktır. Otoimmün hastalıklarda kronikleşme pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar yanıtlar arasındaki dengeye bağlıdır. Bu dengenin sağlanmasındaki ana etmenlerden biri tükenmiş T hücreler tarafından eksprese edilen T hücre ko-inhibitör reseptörleridir. Bu çalışmada amacımız SLE hastalarından elde edilen plazma örneklerinde sitometrik boncuk dizileme yöntemi kullanılarak tükenmiş T hücre profili ve ko-inhibitör reseptör fonksiyonlarını incelemektir. Söz konusu çalışma lupus hastalığına ait üç bulgu kümeleşmesinde (“cluster”) çalışılacaktır: İlk grup nörolojik tutulum, ikinci grup böbrek tutulumu, son grup ise ciddi organ tutulumu olmayan (cilt, kas-iskelet gibi) “cluster”lardan oluşacaktır. Bu şekilde hastalığın heterojen seyirinde ve patogeneğinde T hücre ko-inhibitör reseptörlerinin yeri incelenecektir. Aynı zamanda bulgularımız lupus aktivite indeksi (SLEDAI) ile de korele edileceğinden söz konusu inhibitörlerle seyir arasında da ilişki incelenmiş olacaktır.

Proje Ekibi

Arş.Gör. ERDAL SAĞ, Prof.Dr. SEZA ÖZEN, Prof.Dr. YELDA BİLGİNER, KÜBRA YÜKSEL

Araştırma Alanları

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anahtar Kelimeler

Ek 4. Hastalık Değerlendirme Formu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

'Çocukluk çağı sistemik lupus eritematozus hastalarında tükenmiş T hücrelerin etkilerinin incelenmesi' isimli proje kapsamında hastaların hastalık değerlendirme formu (Araştırmacı hekim tarafından doldurulacaktır, hasta numarası hekim tarafından belirlenecektir).

Değerlendirilme Tarihi:

1. Hasta Numarası:
2. Doğum Tarihi:
3. Fotosensivite (tanıdan itibaren var/yok) :
4. Malar Döküntü (tanıdan itibaren var/yok) :
5. Akut Kutanöz Lupus (tanıdan itibaren var/yok) :
6. Kronik Kutanöz Lupus (tanıdan itibaren var/yok) :
7. Oral Ülser (tanıdan itibaren var/yok) :
8. Alopesi (tanıdan itibaren var/yok) :
9. Sinovit, Artrit (tanıdan itibaren var/yok) :
10. Plörezi (tanıdan itibaren var/yok) :
11. Perikardit (tanıdan itibaren var/yok) :
12. Renal Tutulum (tanıdan itibaren var/yok) :
13. Class (biyopsi ile tanımlanan histolojik tip) :
14. Lökopeni (tanıdan itibaren var/yok) :
15. Trombositopeni (tanıdan itibaren var/yok) :
16. Nörolojik Tutulum (tanıdan itibaren var/yok) :
17. ANA (tanı sırasında değeri) :
18. Anti ds-DNA (tanı sırasında değeri) :
19. ENA (tanı sırasında pozitif/negatif) :
20. Anti-kardiyolipin IgM (tanı sırasında pozitif/negatif) :
21. Anti-kardiyolipin IgG (tanı sırasında pozitif/negatif) :
22. β 2-glikoprotein IgM (tanı sırasında pozitif/negatif) :

23. β 2-glikoprotein IgG (tanı sırasında pozitif/negatif) :

24. Direkt Coombs (tanı sırasında pozitif/negatif) :

25. Kompleman 3 (tanı sırasında değeri) :

26. Kompleman 4 (tanı sırasında değeri) :

27. Vizit sırasında değerlendirme :

- Aktif cilt tutulumu var mı (fotosensivite, malar döküntü, mukozal ülser varlığı) ?
- Aktif hematolojik tutulum var mı tam kan sayımında lökosit sayısı $<3000 \text{ mm}^3$, trombosit sayısı $<100.000 \text{ mm}^3$?
- Aktif renal tutulum var mı (hematüri ve/veya günde 500 mg'dan fazla protein atılımı olanlar ve daha önceki incelemelerine göre protein atılımı $>500 \text{ mg}$ artan hastalar)?
- Aktif nörolojik tutulum var mı ?
- Aktif perikardit veya plevrit var mı ?
- Tam kan kayımı
Hemoglobin : Lökosit sayısı: Trombosit sayısı :
- Sedimantasyon hızı:
- CRP:
- Kompleman 3:
- Kompleman 4:
- ANA:
- Anti-ds DNA:

Ek 5. Hastalık Aktivite İndeksi Değerlendirme Formu (SLEDAI)

TOPLAM PUAN:		HASTA NUMARASI:
Puan	Bulgu	Tanımlama
8	Nöbet	Yeni başlangıçlı. Metabolik, enfeksiyöz ve ilaçlara bağlı nedenler dışlanacak.
8	Psikoz	Gerçeği değerlendirme yetisinde normal aktivitelerini devam ettiremeyecek kadar ciddi bozulma olması. Halüsinasyonlar, tutarsız davranışlar, düşünce içeriğinde gerileme olması, mantıksız düşünceler, tuhaf, organize olamayan, katatonik davranışları kapsamaktadır. Üremi ve ilaçlara bağlı nedenler dışlanacak.
8	Organik Beyin Sendromu	Mental durum değişiklikleri. Bozulmuş oryantasyon, hafıza veya diğer entellektüel fonksiyonlar. Dikkat dağınıklığını da içerecek şekilde bilinç bulanıklıkları, çevreye karşı duyarsızlık bu kapsamda değerlendirilmelidir. Ayrıca bunlara ek olarak aşağıda belirtilen bulgulardan en az ikisi bulunmalıdır: Algı bozukluğu, tutarsız konuşma, insomnia veya gün içinde sürekli uyuklama hali, artmış ya da azalmış psikomotor aktivite. Metabolik, enfeksiyöz ve ilaçlara bağlı nedenler dışlanacak.
8	Görme Bozuklukları	SLE'nin retinal değişiklikleri: sitoid cisimler, retinal hemorajiler, seröz eksudalar veya koroidlerde hemoraji, veya optik nöriti içermektedir. Hipertansiyon, enfeksiyon nedenler dışlanacak.
8	Kranial sinir tutulumu	Kranial sinirleri de içerecek şekilde yeni gelişen motor ve duyuşal nöropati
8	Lupus baş ağrısı	Ciddi persistan baş ağrısı: Migrenöz bir ağrı olabilir, fakat kesinlikle narkotik analjeziklere yanıtızdır.
8	SVO	Yeni gelişimli serebrovasküler olay. Arterioskleroz dışlanacak.
8	Vaskülit	Ülserasyon, gangren, hassas parmak nodülleri, periungal infarkt, splinter hemorajiler, veya vaskülitin biyopsi veya anjiyogram ile kanıtlanması
4	Artrit	İkiden fazla eklemde ağrı ve inflamasyon bulgularının olması (hassasiyet, şişlik veya efüzyon)
4	Miyozit	Kreatinin fosfokinaz/aldolazda yükselme ile proksimal kas ağrısı/güçsüzlüğü veya elektromiyogram değişiklikleri veya miyoziti gösteren biyopsi varlığı
4	Üriner cast	Hem-granüler veya eritrosit cast
4	Hematüri	Büyük büyütmeye altında >5 eritrosit görülmesi, enfeksiyöz nedenler dışlanacak.
4	Proteinüri	>0,5 gr/gün, yeni gelişimli veya bir öncekine göre 0,5 gr/gün artış olması
4	Piyüri	Büyük büyütmeye altında >5 lökosit görülmesi, enfeksiyöz nedenler dışlanacak.
2	Yeni döküntü	Yeni gelişimli veya inflamatuvar tipte raşın tekrarlanması
2	Alopesi	Yeni gelişimli veya anormal, bölgesel veya yaygın saç kaybının tekrarlanması
2	Mukozal ülserler	Yeni gelişimli veya oral veya nazal ülserasyonların tekrarlanması
2	Plörezi	Plevral efüzyonla birlikte plöretik göğüs ağrısı veya plevral kalınlaşma
2	Perikardit	Perikardiyal ağrı ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı: frotnan, efüzyon veya elektrokardiyografik doğrulama
2	Düşük kompleman	CH50, C3 ve C4 değerlerinin normalin altında olması
2	Anti-ds DNA artışı	Farr değerlendirilmesiyle >%25 bağlanma veya testi yapan laboratuvarın normalinin üst sınırında olması
1	Ateş	>38 °C (enfeksiyöz nedenler dışlanacak)
1	Trombositopeni	<10.0000/mm ³ trombosit sayısı
1	Lökopeni	<3000/mm ³ (ilaçlara bağlı nedenler dışlanacak)

Ek 6. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu

ARAşTIRMA AMAÇLI ÇALIşMA İÇİN AYDINLATILMIş ONAM FORMU

(Hekimin açıklaması)

SLE(Sistemik Lupus Eritematozus) tanılı hastalarda yeni bir hastalık belirtici araştırılması ile ilgili yeni bir çalışma yapmaktayız. Araştırmanın ismi "ocukluk ağı sistemik lupus eritematozus hastalarında tükenmiş T hücrelerin etkilerinin incelenmesi "dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı oneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı'nda yapılacaktır. Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, hastalığın etkileyebileceği organları bilmek ve karşımıza çıkabilecek bulguların hastalık ile ilişkisini değerlendirebilmektir. Çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz demografik ve hastalık ile ilişkili özellikler kaydedilecek ve organ, sistem tutulumu açısından veriler araştırmacılar tarafından değerlendirilecektir. Rutin kontrol sırasında hastalık aktivite değerlendirilmesi Dr.Kübra Yüksel ve Uzm.Dr.Erdal Sağ tarafından yapılacaktır. İziniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kontrol muayenesinin ardından alınan rutin tetkiklere ek olarak koldan bir seferlik olarak 1 tüp (10ml) daha fazla kan alınacaktır. *Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:* 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilir. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. 3-) Yine az bir ihtimal de olsa ciltte beklenmeyen kızarıklık gelişebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının Beyanı)

Dr. Kübra Yüksel tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Romatoloji Bilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya 'katılımcı' olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*) Ayrıca benim tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi.(Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Seza Özen'i 0533 692 28 24 nolu telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun benim tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumla birlikte "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Bana ait arşiv kayıtlarından alınacak klinik veriler de dahil olmak üzere, tüm kayıtlı verilerin ve örneklerin uluslararası olarak proje ekibiyle paylaşılmasını onaylıyorum.

- Benden alınan örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.
- Benden alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
- Benden alınan örneğin gelecekte her türlü genetik çalışmada (kimliği ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

Ek 7. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Çocuk Rıza Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN ÇOCUK RIZA FORMU

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Dr. Seza Özen. Çocukluk çağında başlayan sistemik lupus eritematozus hastalığı olan hastalarda bir araştırma yapıyoruz. Sistemik Lupus Eritematozus tanılı hastalarda yeni bir hastalık belirteci araştırılması ile ilgili yaptığımız bu çalışma ile hastalığın seyrinin öngörülmesini ortaya koymaya çalışacağız. Bu araştırmaya katılmanı öneriyoruz.

Araştırmayı ben, Dr. Kübra Yüksel ve bazı başka doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan senden kan alacağız. Kan alırken canın biraz acıyabilir ama çabuk geçecektir.

Bu araştırmanın sonuçları senin gibi hastalar için yararlı olacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz fakat senin adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmaya senin katılman için önce anne baban ile görüşüp, onların izinlerini alacağız. Anne ve baban kabul etseler bile bu araştırmaya katılmak asıl senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile istediğin zaman vazgeçebilirsiniz. Bu çalışmaya katılmayı kabul etmezsen doktorların muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz.

Bu çalışma ile ilgili tüm sorularını istediğin zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmayı kabul ediyorsan lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at. Sonrasında sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

Çocuğun Adı, Soyadı:

Tarih:

İmza:

Velisinin Adı Soyadı:

Tarih:

İmza:

Araştırcının Adı Soyadı, Ünvanı:

Tarih:

Adres:

Tel:

İmza:

Ek 8. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Veli Onam Formu

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN VELİ ONAM FORMU

(Hekimin açıklaması)

SLE(Sistemik Lupus Eritematozus) tanılı hastalarda yeni bir hastalık belirtici araştırılması ile ilgili yeni bir çalışma yapmaktayız. Araştırmanın ismi "Çocukluk çağı sistemik lupus eritematozus hastalarında tükenmiş T hücrelerin etkilerinin incelenmesi "dir.

Sizin de çocuğunuz ile birlikte bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı'nda yapılacaktır. Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, hastalığın etkileyebileceği organları bilmek ve karşımıza çıkabilecek bulguların hastalık ile ilişkisini değerlendirebilmektir. Çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz demografik ve hastalık ile ilişkili özellikler kaydedilecek ve organ, sistem tutulumu açısından veriler araştırmacılar tarafından değerlendirilecektir. Çocuğunuzun rutin kontrolü sırasında hastalık aktivite değerlendirilmesi Dr.Kübra Yüksel ve Uzm.Dr.Erdal Sağ tarafından yapılacaktır. İzininiz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kontrol muayenesinin ardından alınan rutin tetkiklere ek olarak kolundan bir seferlik olarak 1 tüp (10ml) daha fazla kan alınacaktır. *Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler:* 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilir. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. 3-) Yine az bir ihtimal de olsa ciltte beklenmeyen kızarıklık gelişebilir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde çocuğunuza uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Velinin Beyanı)

Dr. Kübra Yüksel tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Romatoloji Bilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya çocuğum ile davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken çocuğuma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim*) Ayrıca çocuğumun tıbbi durumuna herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi.(Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Seza Özen'i 0533 692 28 24 nolu telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuğumla birlikte "katılımcı" olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Bana ait arşiv kayıtlarından alınacak klinik veriler de dahil olmak üzere, tüm kayıtlı verilerin ve örneklerin uluslararası olarak proje ekibiyle paylaşılmasını onaylıyorum.

- Benden alınan örneğin yalnızca önerilen çalışma için kullanımını onaylıyorum; ileride yapılması olası diğer çalışmalar için onay vermiyorum.
- Benden alınan kodlanmış örneğin, araştırma konusuyla bağlantılı diğer çalışmalarda kullanımını onaylıyorum, ancak farklı çalışmalar için tekrar bilgilendirilmek ve yeni onay vermek istiyorum.
- Benden alınan örneğin gelecekte her türlü genetik çalışmada (kimliği ile bağlantısız) olarak kullanılmasını onaylıyorum.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza