



**T.C.**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**

**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**JÜVENİL SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTALARINDA  
HEPATİT A AŞILAMASI VE BAĞIŞIK YANITIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DR. SEVINJ MERTOĞHLU**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI:**

**PROF. DR. ÖZGÜR KASAPÇOPUR**

**İSTANBUL-2018**

## TEŞEKKÜR

*Tezimin hazırlık sürecinde ilminden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli tez hocam, sayın Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR'a,*

*Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini her zaman hissettiğim Anabilim Dalı Başkanlarımız sayın Prof. Dr. Ahmet ARVAS ve Prof. Dr. Salim ÇALIŞKAN ve tüm saygıdeğer ve kıymetli hocalarıma, uzman hekimlere, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına,*

*Çocuk kliniğindeki asistanlık eğitimimin zor ve güzel anlarını paylaştığım değerleri doktor arkadaşlarıma,*

*Örneklerin çalışılmasında ve sonuçların yorumlanmasında bana yardımcı olan Prof. Dr. Bekir KOCAZEYBEK ve Doç. Dr. Pelin YÜKSEL'e*

*Uzmanlık tez istatistiklerimin yapılmasında bana yardımcı olan Uzm. Dr. Sezgin ŞAHİN'e*

*Ve her şeyden önce*

*Tüm hayatım boyunca bana destek olan ve bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan anneme, babama, kardeşlerime, eşime ve dostlarıma*

*Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.*

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>i</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>ii</b>
<b>KISALTMALAR .....</b>	<b>iv</b>
<b>TABLolar LİSTESİ .....</b>	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ .....</b>	<b>vi</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Sistemik lupus eritematozus (SLE).....	3
2.1.1. Tarihçe .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etyoloji.....	4
2.1.3.1. Genetik faktörler .....	4
2.1.3.2. Çevresel faktörler.....	5
2.1.3.3. Hormonlar .....	6
2.1.4. Immunopatoloji.....	6
2.1.5. Klinik .....	9
2.1.5.1. Konstitüsyonel bulgular .....	12
2.1.5.2. Kas-iskelet tutulumu .....	12
2.1.5.3. Mukokütanoz tutulum.....	12
2.1.5.4. Böbrek tutulumu .....	12
2.1.5.5. Nöropsikiyatrik tutulum.....	13
2.1.5.6. Hematolojik tutulum .....	14
2.1.5.7. Kardiyovasküler tutulum .....	14
2.1.5.8. Pulmoner tutulum .....	15
2.1.5.9. Gastrointestinal tutulum.....	15
2.1.6. Laboratuvar bulguları .....	15
2.1.7. Tedavi .....	18
2.2. Otoimmünite ve Aşılama .....	22
2.3. Sistemik lupus eritematozus ve aşılama .....	23
2.3.1. İnaktif cansız aşılar .....	25

2.3.2. Canlı aşılar .....	26
2.4. Hepatit.....	27
2.5. Hepatit A Virüsü Aşıları .....	30
<b>3. GEREÇ- YÖNTEMLER.....</b>	<b>32</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>36</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>42</b>
<b>7. ÖZET .....</b>	<b>43</b>
<b>8. ABSTRACT.....</b>	<b>45</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>47</b>



## KISALTMALAR

<b>ACIP</b>	: Aşılama Uygulama Tavsiye Komitesi
<b>jSLE</b>	: Juvenil Sistemik lupus eritematozus
<b>JRA</b>	: Juvenil romatoid artrit
<b>RA</b>	: Romatoid artrit
<b>INF</b>	: İnterferon
<b>ALT</b>	: Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	: Aspartat aminotransferaz
<b>ANA</b>	: Anti-nükleer antikor
<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>TNF</b>	: Tümör nekroz faktör
<b>MBP</b>	: Mannoza bağlayıcı protein
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>ACR</b>	: Amerikan Romatoloji Derneği
<b>NSAİİ</b>	: Nonsteroid antiinflatuar ilaç
<b>IVIG</b>	: İntrevenöz immunglobulin
<b>BCG</b>	: Bacille-Calmette-Guerin
<b>HSV</b>	: Herpes simpleks virüs
<b>DHEA</b>	: Dehidroepiandrosteron
<b>BLyS</b>	: Lenfosit stimulator
<b>GBS</b>	: Guillain-Barre syndrome

# TABLolar LİSTESİ

## **Sayfa No:**

Tablo 1: Çocukluk çağında kullanılan nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar.....	20
Tablo 2: jSLE tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	22
Tablo 3: Ülkemizde bulunan Hepatit A aşıları ve dozu: (0 ve 6.ayda) .....	31
Tablo 4: İstatiksel analiz .....	35
Tablo 5: jSLE ve SLE hastalarında immünizasyon sonrası bağışıklık sağlanma oranı ve antikor titresi .....	39
Tablo 6: Çeşitli çalışmalarda, jSLE veya SLE olgularının çeşitli aşılarla immünizasyon öncesi ve sonrası SLEDAI-2K skoru.....	40

# ŞEKİLLER LİSTESİ

## **Sayfa No:**

Şekil 1: Sistemik lupus eritematozusta otoimmün patogeneze kaskadı. ....	7
Şekil 2: ACR SLE Tanı Kriterleri-1997 .....	10
Şekil 3: SLICC'nin yeniden gözden geçirilen SLE kriterleri (2012) .....	11
Şekil 4: Uluslararası Nefroloji/Renal Patoloji Derneği 2003 Lupus Nefriti Sınıflaması	13



# 1. GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE) çok sayıda humoral ve hücreyel immünolojik bozukluk ile karakterize kronik, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır. SLE ile en sık ilişkili antikorlar; antinükleer antikorlar (ANA) ve anti-dsDNA. Hastalık en fazla eklemler, deri, seröz zarlar, böbrekler ve santral sinir sistemi tutar. Hematolojik ve immünolojik bulgularla seyredir. Hayat boyu devam eden bu süreç, klinik olarak iyilik ve alevlenme dönemleriyle seyredir. Jüvenilsistemik lupus eritematozus (jSLE) çocukluk çağında rastlanan ağır seyirli sistemik bir hastalıktır. jSLE tüm SLE olgularının %10- 20'ni teşkil eder ve ortalama 12 yaşta tanılmaktadır. Beş yaşın altında ender rastlanır. jSLE tedavi edilemezse, 5 yıllık mortalite oranı% 95'e ulaşır [1, 2].

Otoinflamasyonun gelişmesinde genetik, irksal, hormonal ve çevresel birçok faktör rol oynamaktadır. Çevresel etkenlerden en önemlisi özellikle viral enfeksiyonlardır. Enfeksiyöz ajanların çoğu immün stimülasyon ve sitokin üretimine sebep olurlar ve genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalığın ortaya çıkmasına sebep olabilirler.

jSLE hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı, 1955 yılından önce %50'nin altındayken, erken tanı ve immünsüpresif tedavi ile günümüzde 10 yıllık sağkalım oranı %90,15 yıllık sağkalım oranı ise % 80'den fazladır. jSLE hastalarında en sık ölüm nedenleri; enfeksiyon, böbrek yetmezliği ve kardiyopulmoner hastalıktır [2, 3, 4].

SLE hastalarında görülen enfeksiyonların büyük bir kısmı bakteriyel kaynaklıdır (%78,6). Staphylococcus aureus, Echerichia coli, Pseudomonas aeruginosa ve daha nadir olarak Salmonella spp, Streptococcus spp, Mycobacterium tuberculosis, Candida albicans, Klebsiella spp.gibi mikroorganizmalar çok sık olarak görülmektedir.

Hepatit A (HAV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın görülmektedir, son yıllarda gelişmiş ülkelerde sıklığı azalsa da gelişmekte olan ülkelerde halen önemli halk sağlığı sorunlarından birini oluşturmaktadır [5, 6].

Her yıl dünyada 1,5 milyon yeni hepatit A vakası bildirilmekte, ancak gerçek insidansın bunun 10 katı kadar olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemiz orta grup endemisite bölgesindedir.

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada on yaşındaki çocuklarda seroprevalansın %50'ye düştüğü gösterilmiştir. Bölgeler arası farklılıklar nedeniyle %40-70 arasında oranlar bildirilmiştir. On beş yaştan sonra seropozitiflik %90'lara ulaşmaktadır. Farklı çalışmalarda %34 ile %90 aralığında değişen veriler elde edilmiştir [7].

Hepatit A aşısı, hem klinik hepatitin oluşmasını hem de yayılımını önlemede etkisi yüksek bir aşıdır. İki doz 0. ve 6 ay uygulanan aşının yaklaşık 20 yıl koruyucu olduğu varsayılmaktadır. Hepatit A aşısı sonrası gelişen otoimmün hastalık olguları literatürde bildirilmemiştir.

Enfeksiyonlardan aşı yolu ile korunmak ise yüzyıllardan beri süregelen en önemli korunma yöntemlerinden birisidir. Enfeksiyon etkenlerinin ve aşılardan otoimmünite gelişimini tetikleyebileceği kuşkusu nedeni ile bu konuda yapılan çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır.

Grubumuz tarafından daha önce yapılan bir çalışmada hepatiti B aşısının jSLE tanılı çocuklarda etkin bir bağışık yanıt oluşturduğu ve klinik alevlenmeye yol açmadığı gösterilmiştir. Hepatit B aşısı sonrası jSLE tanılı hastalarda ciddi yan etki bildirilmemiştir [8].

Bu çalışma ile jSLE tanılı hastalarda rekombinant hepatit A aşısı sonrası yeterli antikor yanıtının oluşup oluşmadığının, oluşan antikor yanıtının uygulanan tedavilerden etkilenip etkilenmediğinin ve aşıya bağlı gelişen yan etkilerin değerlendirilmesi amaçlandı.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sistemik lupus eritematozus (SLE)

Sistemik lupus eritematozus (SLE), multisistemik tutulum ve bir dizi otoantikor yapımında bozukluk ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Patogenezin ana basamakları artmış otoantikor üretimi, immünkompleks oluşumu ve immün sisteminin yönlendirdiği doku zedelenmeleri oluşturur. Hastalardaki klinik özellikler, cilt ve eklem tutulumundan organları tehdit edici ve hayatı tehdit edici hastalığa varıncaya kadar oldukça değişkenlik göstermektedir. SLE, tipik olarak artan ve azalan klinik seyirle ilişkili olmakla birlikte, bazı hastalar sürekli hastalık aktivitesine sahiptirler [9].

Hastalığın prognozunu belirleyen en önemli tutulumlar böbrek ve nörolojik tutulumlarıdır. Hastaların izlem ve tedavi planı hastalığın ağırlığına göre değişmektedir.

SLE en sık görülen belirtileri çoğunlukla nonspesifiktir ve pek çok hastalıkla karışabilir. Birçok organ tutulumu olan, anormal kan sayımı ve idrar analizi saptanan hastalarda SLE ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir [10, 11].

#### 2.1.1. Tarihçe

Lupus sözcüğü ilk olarak 13.yüzyıla Rogerius'a atfedilmiştir, kurt kelimesinin Latince karşılığıyla hastalığı isimlendirmiş, hastalığın cilt belirtilerini kurt ısırığına benzetmiştir. İlk kez 1833'de Fransız dermatoloğu Bielt tarafından kronik dermatolojik bir rahatsızlık olarak tanımlanmıştır ve 1851'de Cazanave "Lupus eritematozus" ismini kullanmıştır. Osler 1890'da hastalığın sistemik özelliklerine dikkat çekmiştir. 1948'de Hargraves, Lupus Eritematozus "LE" hücre fenomenini, 1957'de Frio, indirekt immünfloresan yöntemle antinükleer antikor (ANA) varlığını göstermiştir. Daha sonra anti-DNA antikorun saptanması hastalığın otoimmün özelliğini kanıtlamış ve diğer gelişmelere katkı sağlamıştır. İmmünoloji ve modern genetik alanında bilgilerin hızla artması ile son 10 yılda sistemik otoimmün hastalıkların prototipi olan SLE patogenezinde ve tedavisinde gelişmeler kaydedilmiştir.

### **2.1.2. Epidemiyoloji**

Dünyada SLE hasta prevalansı 40-200/100.000 olduğu düşünülmektedir. Türkiye'de bu oran % 0,059 gösterilmektedir[13]. Hastalığın başlangıç yaşı sıklıkla 13-40 arasındadır. İnsidansın arttığı aralık 15-45 yaşdır. Beş yaşından önce nadirdir, on yaşından sonra prevalansı yüksektir. Yetişkinlerde K/E oranı 9/1, çocuk ve yaşlılarda 2/1 olarak kabul edilir.

SLE insidansı değişik etnik grup ve nüfusa göre belirgin farklılık gösterir. Amerikan yerlilerinde, Latin ırkında ve siyahlarda hastalığa daha sık olarak rastlanır.

SLE hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı, 1955 yılından önce <%50iken, erken tanı ve immünesüpresif tedavi ile günümüzde 10 yıllık sağkalım oranı %90 iken, 15 yıllık sağkalım % 80'den fazladır. Tanı anında hastaların %35'de böbrek tutulumu mevcuttur. İlk 10 yılda %50-60 hastada lupus nefriti gelişmektedir [12, 13].

### **2.1.3. Etyoloji**

Hastalığın nedeni kesin bilinmemektedir. SLE patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerle birlikte hormonların önemli rolü bulunmaktadır. Bu faktörler, immün toleransının kırılmasına neden olarak endojen antijenlere karşı immün cevapıbaşlamasına neden olurlar.

#### **2.1.3.1. Genetik faktörler**

SLE kardeşlerde genel nüfusa kıyasla hastalık geliştirme riski 20 kat artmıştır[14]. SLE tek yumurta ikizlerinde birlikte görülme olasılığı %24, çift yumurta ikizlerinde %2 civarındadır [15]. %90 SLE homozigot olguda C1q eksikliği bildirilmiştir[16]. Homozigot C2 eksikliği olan hastaların yaklaşık% 33' ündeSLE gelişir[17]. C4 allel eksiklikleri de SLE riskinde artış göstermektedir [18].

Hastalık oluşması için en azdört gen bozukluğunun gerektiği tahmin edilmektedir. HLA-DR ve HLA-DQ otoantikor oluşumunu, T lenfositlerinin antijen tanıma yeteneklerini ve hastalık başlangıç yaşını etkiler. HLA-DR2 ve HLA-DR3 pozitif olanlarda SLE görülme riski 3 kat artmıştır [11, 19, 20].

2008 yılından bu yana genom çapındayapılan (GWAS) ve başka gen çalışmaları 40'dan fazla SLE'ye bağlı genlerin tespitini yapmış; HLA düzenlemesi; DNA

bozukluğu, apoptozis ve hücrenin onarımı; nükleer antijenleri içeren bağışıklık kompleksleri; TLR ve tip I IFN yol aktivasyonu; nükleer faktör-kB (NF-κB) sinyali; B-hücre fonksiyonu ve sinyalizasyonu; T-hücre sinyali ve fonksiyonu; monosit ve nötrofil sinyalizasyon ve fonksiyonu [21].

Epigenetik faktörler; sitozin metilasyonu, histon modifikasyonları ve küresel olarak SLE hastalarında azalmış DNA metilasyonu hastalık gelişiminde rol oynayabilir [22-24].

### **2.1.3.2. Çevresel faktörler**

Çevresel etkenlerden başlıca stres, ilaçlar, ultraviyole ışınları ve en önemlisi enfeksiyonlar (özellikle, Epstein-Barr, Sitomegalovirus, Parvovirus) yer almaktadır. Enfeksiyon ajanları, özellikle virüsler ve bazı bakteriler otoimmünite ile ilişkilendirilmiştir. Mikroorganizmalar inflamasyonu başlatarak doku hasarına ve self-antijen değişikliğine yol açar. Konakçıdeğişmiş antijenlere karşı reaktif duruma geçebilir. Enfeksiyon ajanların yapısal proteinleri ile konak antijenleri arasında moleküler benzerlik, immün sistemin hem mikroorganizmaya hemde kendi antijenlerine karşı çapraz reaksiyonuna neden olabilir. Bazı virüsler ve bakteriler, çevredeki toksinler ve bazı kimyasal maddeler Th-2 hücre aşırı aktivitesine yol açabilir. Th1-Th2 dengesi bozulabilir, humoral aktivite ve interferon salınımı artar ve bu ortamda otoimmünite gelişme riski kolaylaşır.

Güneş ışınları (UV) hastalığın gelişmesini ve alevlenmesini tetikleyen çevresel bir faktördür. Hastaların yaklaşık %50'si fotosensitivite tanımlar, özellikle 290-320nm dalga boyu ultraviyole B sorumlu tutulmaktadır. UV ışığı keratinositlerden IL-1, IL-3, IL-6, TNF-α ve GM-CSF üretimini arttırarak inflamasyonu tetiklemektedir.

Prokainamid, hidralazin, difenilhidantoin ve isoniazid gibi bazı ilaçların uzun süre kullanımı ANA yapımına neden olur ve klinik olarak lupusa benzer belirtiler görülebilir, bu durum "ilaca bağlı lupus" veya "lupus benzeri sendrom" olarak bilinir. Bu ilaçların ve metabolitlerinin ortak özelliği, reaktif aromatik amin ve hidrazin grubu içermeleridir ve histon proteinlerine benzer yapılarının olmasıdır [25-32].

### 2.1.3.3. Hormonlar

SLE gelişmesinde kadın cinsiyeti önemli bir risk faktörüdür. Hastalık genellikle genç ve menapoz öncesi kadınlarda görülmektedir.

Östrojen gibi seks hormonları ve prolaktin gibi hormonlar otoimmünitede rol oynamaktadır. Artmış östrojen seviyeleri, B hücre proliferasyonunu ve antikör oluşumunu uyararak humoral immün yanıtı kolaylaştırır, T helper tip2 (Th2) hücrelerinden sitokin salınımını artırır. Fare deneylerinde östrojen bloke eden tamoksifen kullanıldığında anormal bir antikör olan anti-DNA antikoru üretiminde azalma olmuştur, böbrek tutulumuna ait bulgular düzelmiş, yaşam süresi uzamıştır. Hayvan deneylerinde androjenin etkili bulunması araştırmacıları hem endokrin hem de bağışıklık sistemi düzenleyici etkileri olan doğal steroid dehidroepiandrosteronu (DHEA) araştırmaya yöneltmiştir. SLE hastalarında serum DHEA düzeyleri düşük saptanmıştır. Hastaların yaşam kalitesini düzeltmiş, dışarıdan kullanılan kortizon ihtiyacını azaltmıştır, ancak hastalık aktivitesi üzerine etki etmemiştir.

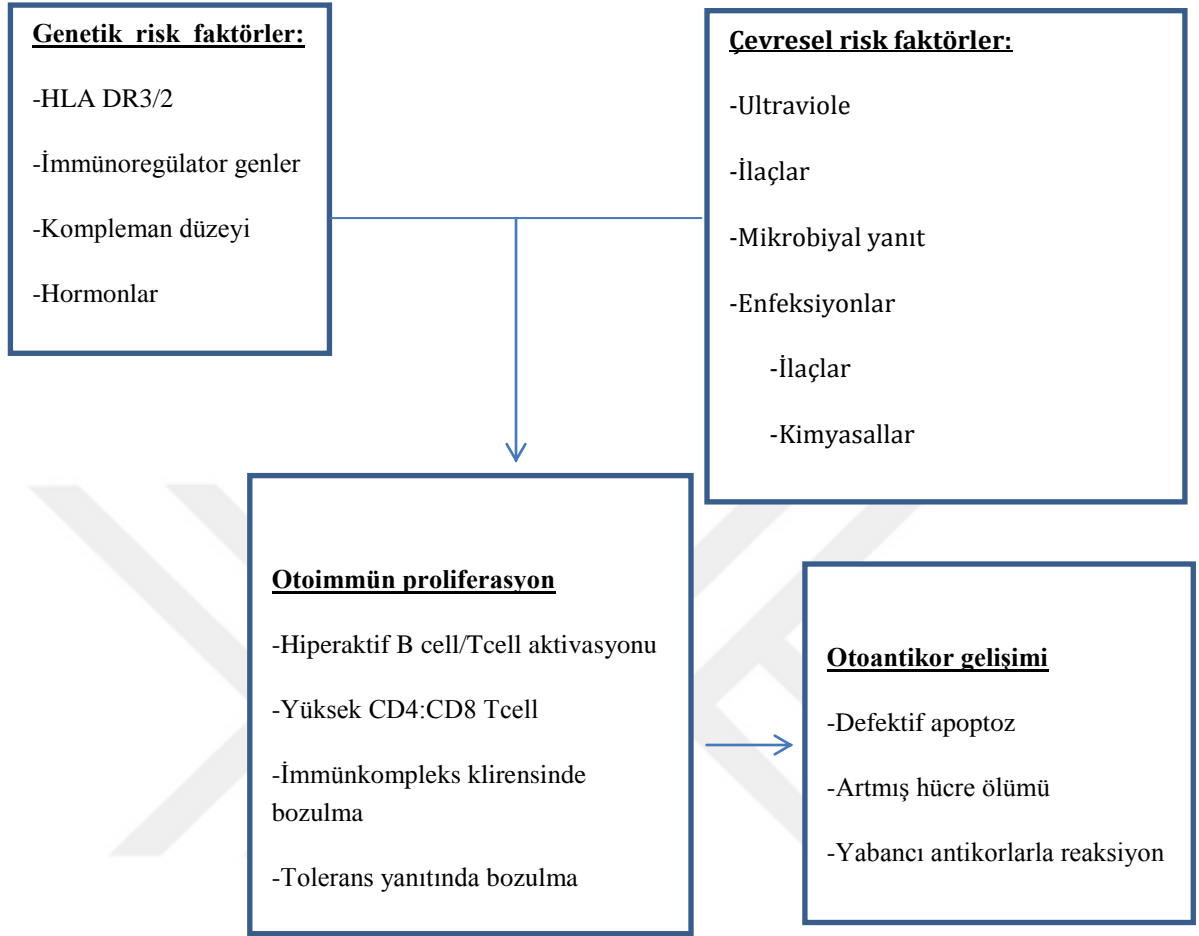
Prolaktin, ön hipofizden salgılanan immunstimulan bir hormondur. Östrojenin B lenfositleri üzerindeki uyarıcı etkisi prolaktine bağımlıdır. Prolaktin salınımı beyinde dopamin ile inhibe edilir. SLE hastalarında kullanılan bromokriptin (dopamin analogu) hastalık aktivitesine olumlu etki etmiştir. SLE hastalarında yüksek prolaktin düzeyleri klinik ile paralellik gösterdiği saptanmıştır [33, 34].

### 2.1.4. Immunopatoloji

Mevcut hipotezler, SLE Tip 1 İnterferonların (INF- $\alpha$ ) salınımında bozuklukla giden ve otoimmüniteyi tetikleyen bir sıra reaksiyonlar rol oynamaktadır.

İmmün toleransın kaybı, antijenik yükün artması, aşırı yardımcı T hücre aktivitesi, yetersiz T hücre supresyonu, T regülator hücre fonksiyonlarının bozukluğu, T lenfositlerinde sinyal anormallikleri, Th1 immün yanıtın Th2 yönüne kayması ile B hücre aktivitesi, poliklonal B hücre aktivasyonu, nükleer yapılara ve diğerlerine karşı yüksek titrede patolojik otoantikör üretimi, dolaşımda yüksek miktarlarda immünkomplekslerin varlığı ve artmış kompleman tüketimi gibi anormallikler hastalığın temel immünolojik ve patolojik özellikleridir.

**Şekil 1:** Sistemik lupus eritematozusta otoimmün patogenezi kaskadı.



İmmün sistemin yabancı yada self-antijenlere karşı savunmasında apoptotik hücrelerin fagositik hücrelerce klirensi fizyolojik bir olaydır.

Ultraviyolenin tetiklediği veya spontan oluşan apoptozun artması, ölü hücre artıklarının dokularda birikimi ve otoantijenlerin bu hücrelerden salınımı ile immün aktivasyonun tetiklendiği gösterilmiştir. Bu hipoteze göre apoptotik hücre kaynaklı otoantijenlerin makrofajlarca alınmasının artması, T ve B lenfositlere sunumu ile gelişen bir otoimmün süreç, otoimmüniteyi başlatabilmekte ve hastalık gelişiminden sorumlu tutulmaktadır [35, 36].

B ve T hücre ilişkilerinde sitokinler önemli rol oynar. Bu kapsamda interferon regülatör faktör 5'in (IRF5) artmış ekspresyonunun genetik bir risk olabileceği, Tip-1

interferon yolunun aşırı aktivasyonu ve B hücresinin IL-6 uyarısına artmış duyarlılığı, sitokin etkilerinin patogeneizde rolüne işaret etmektedir [37, 38].

Lupusta B hücreleri tarafından patojenik otoantikorların üretimi endojen antijenlerin varlığı ile sürdürülür. Kromatin içeren immünkompleksler B hücrelerini kuvvetle uyarırlar. BLyS, yakın zamanda keşfedilmiş olan, B hücrelerinin gelişmesi için hayati öneme sahip bir proteindir. SLE, romatoid artrit, Sjögren sendromu gibi romatolojik hastalıklarda bu proteinin serum düzeylerinde yükselme saptanmıştır [39].

Otoantikor yapımı ve kompleman sistemi üzerine etkili olan interferon- $\gamma$  (INF $\gamma$ ) ile B lenfosit proliferasyonunu uyan IL-4, IL-6, IL-10 ise artar. Humoral bağışıklık üzerine inhibitör etkisi olan IL-12 üretimi azalır.

Hatalı apoptozis sonucu patolojik lenfositler dolaşımında daha uzun süre kalabilme şansı bulurlar. Normalde ekstraselüler ortama yayılmayan, güçlü inflamatuvar etkiye sahip hücre içi antijenler otoimmüniteyi tetikleyebilirler. C2, C4, C1q gibi kompleman bileşenlerinde meydana gelen anormallikler, apoptotik hücrelerin dolaşımdan temizlenmesinin yavaşlamasına neden olur.

SLE hastalarında çeşitli self-moleküllere veya dokulara karşı 100'un üstünde otoantikor tanımlanmıştır. Bunlar nükleer ve sitoplazmatik proteinlere, yüzey membranına ve fosfolipidlere, kan hücrelerine, endotele, sinir sistem dokusuna, plazma ve matriks proteinlerine karşı gelişebilir. Lupus belirtileri başlamadan yıllar önce otoantikorların var olduğu saptanmıştır. Hastalık, semptomlardan önce otoantikorların pozitif olduğu prelinik faz ile başlar ve sonra hastalık için daha spesifik otoantikorlar gelişir, ancak sadece otoantikor varlığının hastalık gelişimi için yeterli olmadığı, genetik ve çevresel faktörlerin de etkin olduğu bildirilmektedir [40].

Son yıllardaki çalışmalar otoimmünite gelişiminde tip 1 transmembran proteinleri aracılı sinyalleşmenin ve Toll-like reseptörlerle (TLR) ve patojenle ilişkili moleküler yolların önemi bulunmuştur. Patojenle ilişkili moleküler yollar da efektör ve regülatör T-hücreleri aktive edebilir, immün toleransı yıkabilir ve self-reaktif B-hücreleri uyarabilir.

### 2.1.5. Klinik

jSLE tüm SLE nüfusunun % 15 ila %20'sini kapsar ve en sık adolesan döneminde karşımıza çıkar. Semptomlardan tanıya kadar geçen süre yaklaşık 1 ay ile 5 yıl arasında değişmektedir. Erken tanı, teşhis ve başlanan tedavi mortalite oranını doğrudan etkiler.

jSLE hafif persistan veya aralıklı ortaya çıkan semptomlarla klinik seyir gösterebilmektedir. Bununla birlikte, jSLE hastaların çoğunda daha şiddetli ve yetişkinlere oranla organ tutulumu daha sıktır. Hastalığın pre-klinik döneminde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altında otoantikör üretimi baş ağrısı, halsizlik, kilo kaybı, ateş, iştahsızlık, lenfadenopati, hepatosplenomegali gibi nonspesifik klinik belirtilerin ortaya çıkmasıyla başlar. Bununla birlikte hafıza kaybı, psikoz, transvers miyelit, hemoptizi, alt ekstremitte ödemi, baş ağrısı ve ağrılı ağız ülserleri gibi çeşitli belirtiler de görülebilir. Deri, iskelet ve kas sistemi ile böbrekler çocukluk çağı jSLE hastalarında en sık tutulan organ sistemleridir. Ciddi karaciğer tutulumuyla giden gastrointestinal hastalık, miyozit, miyokardit çocuklarda daha nadir olarak görülür [1].

jSLE hastaları, günümüzde ya Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından 1997 yılında revize edilen kriterlere göre ya da 2012 yılında bir grup SLE konusunda uzman kişilerin tanımladığı SLICC kriterlerine göre sınıflandırılmaktadır. Şekil 2, Şekil 3 [9,41].

## Şekil 2: ACR SLE Tanı Kriterleri-1997

**Bu 11 kriterden 4 ve ↑ bulunması gereklidir.**

<b>Malar döküntü</b>	Malar bölgede, nazolabial sulkusları tutmayan, düz veya deriden hafifçe kalkık eritematöz lezyonlar
<b>Diskoid döküntü</b>	Eritemli, deriden kabarık, üzerinde keratotik pullanma ve foliküler tıkaçlar bulunan lezyonlar. Eski lezyonlarda atrofik skar gelişimine ilişkin bulgular gözlenebilir
<b>Fotosensitivite</b>	Hekim tarafından tespit edilen veya hasta tarafından tariflenen güneş ışığına maruziyet sonrası ortaya çıkan deri döküntüsü
<b>Oral/nazal ülserler</b>	Hekim tarafından tespit edilen, genellikle ağrısız, oral veya nazofaringeal ülserler
<b>Artrit</b>	İki veya daha fazla periferik eklemi tutan, ağrı şişlik veya efüzyonla karakterize, nonerozif vasıfta
<b>Serozit</b>	Plörit: Plöritik ağrı öyküsü veya hekimin tespit ettiği frotman veya plevral efüzyon bulgusu Perikardit: EKG ile dökümante, hekimin tespit ettiği frotman veya perikardiyal efüzyon bulgusu
<b>Renal tutulum</b>	Persitan proteinüri: > 0,5 g/gün veya dipstik testinde +++ bulgu Hüresel silendir: Eritrosit, hemoglobin, granüler, tübüler veya mikst
<b>Nörolojik tutulum</b>	Herhangi bir ilaç veya metabolik bozukluğun (üremi, ketoasidoz veya elektrolit dengesizliği) eşlik etmediği nöbet veya psikoz
<b>Hematolojik tutulum</b>	Retikülositozun eşlik ettiği hemolitik anemi İki veya daha fazla ölçümde tespit edilen lökopeni (< 4000 mm <sup>3</sup> ) İki veya daha fazla ölçümde tespit edilen lenfopeni (< 1500 mm <sup>3</sup> ) Herhangi bir ilaca bağlı olmayan trombositopeni (< 100000 mm <sup>3</sup> )
<b>İmmünolojik tutulum</b>	Anti-dsDNA pozitifliği veya Anti-Sm pozitifliği veya Anti fosfolipid antikor pozitifliği: • Anormal titrede antikardiyolipin Ig G veya M veya • Standart ölçümle saptanan lupus antikoagülan varlığı veya • Treponema pallidum immobilizasyon veya floresan treponemal antikor absorpsiyon testi ile doğrulanmış en az 6 aydır var olan yalancı pozitif sifiliz testi
<b>ANA pozitifliği</b>	Testin pozitifliğine neden olabilecek herhangi bir ilaç kullanımının yokluğunda immunfloresan veya ona eşdeğer bir yöntemle çalışılan ve herhangi bir zamanda tespit edilen anormal titrede ANA varlığı

### Şekil 3: SLICC'nin yeniden gözden geçirilen SLE kriterleri (2012)

En az biri klinik ve biri de laboratuvar kriter olmak üzere 4 kriter gereklidir. Ayrıca ANA veya anti-dsDNA varlığında biyopsi ile ispatlanmış lupus nefriti bulguları tanı koydurucu kabul edilmiştir.

<b>Akut kütanöz lupus</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Malar döküntü</li><li>• Büllöz lupus</li><li>• Toksik epidermal nekrolizis</li><li>• SLE varyantı Makülopaüler lupus döküntüsü</li><li>• Fotosensitif lupus döküntüsü</li><li>• Dermatomiyoitin yokluğunda Subakut kütanöz lupus</li></ul>
<b>Kronik kütanöz lupus</b>	Klasik diskoid raş <ul style="list-style-type: none"><li>• Lokalize (boyundan yukarı)</li><li>• Yaygın (boynun yukarısı ve aşağısı)</li></ul> Hipertrofik (verrüköz) lupus Lupus pannikülit Mukozal lupus Lupus eritematozus tumidus Diskoid lupus/ liken plan overlap
<b>Oral/nazal ülserler</b>	Vaskülit, Behçet hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, enfeksiyon (herpes), reaktif artrit ve asitli yiyecekler gibi sebeplerin yokluğunda
<b>Alopesi (skar bırakmayan)</b>	Alopesi areata, ilaçlar, demir eksikliği ve androjenik alopesi yokluğunda
<b>Sinovit</b>	İki ya da daha çok eklemi içeren şişlik/effüzyon veya duyarlılığın eşlik ettiği $\geq 30$ dk sabah tutukluğu olan
<b>Serozit</b>	Tipik plörezi > bir gün süre ile veya plevral efüzyon veya plevral sürtünme Tipik perikardial ağrı > bir gün süre ile veya perikardial efüzyon veya perikardial sürtünme veya EKG de perikardit bulgusu
<b>Böbrek tutulum</b>	İdrar protein/kreatinin (veya 24 saatlik idrarda protein) 500 mg protein/24 saat veya eritrosit silendirleri
<b>Nörolojik tutulum</b>	Nöbet Psikoz Mononöritis multiplex Periferik/kranial nöropati Miyelit Akut konfüzyonel durum
<b>Hemolitik anemi</b>	$< 4000/\text{mm}^3$ en az bir kere (Felty, ilaçlar, portal HT gibi diğer sebeplerin yokluğunda)
<b>Lökopeni veya Lenfopeni</b>	$< 1000/\text{mm}^3$ en az bir kere (Kortikosteroidler, ilaçlar, enfeksiyonlar gibi diğer sebeplerin yokluğunda)
<b>Trombositopeni</b>	$< 100.000/\text{mm}^3$ en az bir kere (İlaçlar, portal HT ve TTP gibi diğer sebeplerin yokluğunda)
<b>İmmünolojik kriterler</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. ANA</li><li>2. Anti-dsDNA</li><li>3. Anti-Sm</li><li>4. Anti fosfolipid antikor</li><li>5. Düşük kompleman</li><li>6. Direkt Coombs testi (+)liği</li></ol>	Laboratuvarın referans değerinin üzerinde Laboratuvarın referans değerinin üzerinde (ELİSA ile çalışıldığı ise 2 kat üzerinde olmalı) Aşağıdakilerden herhangi biri: Lupus antikuagülanı Yalancı-pozitif RPR Orta/yüksek titrede antikardiyolipin (IgA, IgG veya IgM) Anti- $\beta 2$ mikroglobulin (IgA, IgG veya IgM) Düşük C3 Düşük C4 Düşük CH50 Hemolitik anemi olmaksızın

### **2.1.5.1. Konstitüsyonel bulgular**

Baş ağrısı, halsizlik, kilo, kaybı, ateş, iştahsızlık, artraljidir.

### **2.1.5.2. Kas-iskelet tutulumu**

Artrit, hastalık sırasında herhangi bir zamanda hastaların % 90'ında bulunur. Jüvenil idiyopatik artritteki (JİA) artrit tersine etkilenen eklemler genellikle daha az ödemlidir fakat ağrılıdır. Eroziv hastalık oluşmamakla birlikte bağların gerilmesi sonucu deformiteler oluşabilir. Aktif hastalık ve kortikosteroid tedavisi kombinasyonu osteopeniye yol açabilir.

### **2.1.5.3. Mukokütanoz tutulum**

Deri ve müköz membranların erüpsiyonları hastaların çoğunluğunda oluşur. "Kelebek" ya da malar döküntü tipik olarak yanıklarda oluşur, burun kemerini geçer fakat burun-dudak oluğunu tutmaz. Ağız ülserleri tipikolarak sert damağı tutar ve genellikle ağrısızdır. Diskoid lupus lezyonları tipik olarak kafa derisinde, kulaklarda yada ekstansör yüzeylerde oluşur. Diskoid lupus lezyonlar kalıcı skar ve alopesi bırakabilmeleri açısından tipiktir. Önemli ek belirtiler arasında el parmaklarında ve kulak memelerinde periferik vaskülitik değişiklikler, pannikülit ve purpura vardır. Antifosfolipid antikorları dantela ya da ağa benzeyen, retiküler bir döküntü olan "livedo retikularis" ile ilişkilidir. Raynaud fenomeni hastaların % 20'sinde oluşur ve ender olarak periferik iskemi ya da parmak ucu ülserlerine yol açar.

### **2.1.5.4. Böbrek tutulumu**

Böbrek hastalığı lupus hastalarında mortalitenin ana nedenidir. Böbrekteki immünkompleks birikimleri çeşitli patolojik ve klinik durumlara neden olur. Uluslararası Nefroloji/Renal Patoloji Derneği 2003 Lupus Nefriti Sınıflaması (ISN /RPS 2003) kabul edilmektedir. Şekil 4.

**Şekil 4:** Uluslararası Nefroloji/Renal Patoloji Derneği 2003 Lupus Nefriti Sınıflaması

<p>Class I Minimal mesangial LN</p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Class II Mesangial proliferatif LN</li><li>•Class III Focal LN ( &lt;%50 glomerül )</li></ul> <p>III (A): aktif lezyon III (A/C): aktif ve kronik lezyon III (C): kronik lezyon</p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Class IV Diffüz LN ( &gt;%50 glomerül )</li><li>•Diffüz segmental (IV-S) veya global (IV-G) LN</li></ul> <p>IV (A): aktif lezyon IV (A/C): aktif ve kronik lezyonlar IV (C): kronik lezyonlar</p> <ul style="list-style-type: none"><li>•Class V : Membranöz</li><li>•Class VI Skleroz LN ( glomerüllerde %90 global skleroz)</li></ul>
---

Biyopsi sonuçlarına göre SLE hastalarında en sık diffüz proliferatif glomerülo nefrit (Class IV nefrit) görülür. Böbrek hastalığının klinik görünümü hiçbir belirti olmamasından hafif hematüri, proteinüri, hipertansiyon, ödem, böbrek yetmezliğinin olduğu nefritik sendrom klinik tablosuna kadar değişir. Güncel tedaviyle hastaların %10'undan azında böbrek yetmezliği gelişir ve diyaliz ya da nakil gerekir. Lupus nefritinin histolojik özellikleri değiştiğçe uygulanacak tedavi de farklı olacağı için, idrar sedimentinde bozulmanın ve anormal böbrek fonksiyonlarının başladığı ilk andan itibaren böbrek biyopsisi yapılması önerilmektedir [42].

Böbrek tutulumu olan hastalarda, biyopsi sonucunda Class IV nefrit saptanması, nefrotik sendrom gelişmesi ve siyahi ırk kötü prognoz göstergeleridir. Tedavide kortikosteroid, azatiopürin ve siklofosfamid gibi immünsüpresif ilaçlar kullanılır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda mikofenolat mofetil ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir [9, 42-44].

#### **2.1.5.5. Nöropsikiyatrik tutulum**

Karakteristik nörolojik belirtiler nöbet ve psikozlardır fakat birçok ek bulgu ve semptom oluşabilir. Lupus baş ağrısı siktir ve şiddetlidir. İnme, vaskülit sekonder olan büyük damar inflamasyonu, antifosfolipid antikor sendromundaki tromboz ya da ender olarak, ağır koagülopatisi ya da ağır hipertansiyonu olan hastalardaki kanama sonucu oluşabilir. Kore, antifosfolipid antikorlarına ikincil olarak lupusun ilk görünümü olabilir

ve tek taraflı olabilir. Nöbetler hastaların % 20'sinde oluşur ve hipertansiyon, tromboz, kanama, vaskülit ya da nöronlara karşı gelişen antikorların sonucu olabilir. Transvers miyelit antifosfolipid antikor sendromuyla oluşabilir ya da arterite bağlı olabilir ve potansiyel olarak ölümcüldür [45]

#### **2.1.5.6. Hematolojik tutulum**

Anemi, trombositopeni ve lökopeni %50–75 hastada rastlanır. Anemi genellikle normokrom normositer özelliktedir. Coombs-pozitif, otoimmün hemolitik anemi (AHA) SLE hastalarının yaklaşık %10' unda, ancak %30 ila %40 arasında hemoliz olmadan Coombs testi pozitif saptanabilir.

Hastalarda granülositopeni ve daha sık olarak da lenfopeni (lenfosit < 1500/mm<sup>3</sup>) olur. Ayrıca lenfopeni hastalık aktivitesini yansıtan önemli bir göstergedir.

Otoimmün trombositopenik purpura SLE'da başlangıç özelliği olabilir.

Lupus antikoagülan %20–30 hastada pozitifdir. Coombs pozitif hemolitik anemi tek başına ya da otoimmün trombositopenik purpura ile birlikte (Evans sendromu) oluşabilir. Pediatrik hastalarda tromboz gelişme riski, antifosfolipid antikorlarından çok lupus antikoagülan varlığıyla ilişkilidir [46].

#### **2.1.5.7. Kardiyovasküler tutulum**

jSLE hastalarda kalp hastalığının prevalansı yaklaşık olarak % 32 -% 42'dir [47]. jSLE ve erişkin lupusta rastlanan kalp tutulumu ile Anti-Ro / SSA, anti-La / SSB antikorları, anti-Sm, anti-RNP arasında değişken bağlantı görülebilmekteyken, maternal IgG anti-Ro / SSA antikorları ve Neonatal Lupusundakonjenital kalp bloğu arasında doğrudan bağlantı olduğu düşünülmektedir [48].

Perikardite ek olarak aritmili ve ventriküler disfonksiyonlu miyokardit ve kalp kapakçıklarında enfeksiyöz olmayan vejetasyonlarla birlikte endokardit gelişebilir.

Vaskülit tüm organ ve sistemleri tutmakla beraber en sık deri ve mukozayı tutmaktadır. Genellikle vaskülit tutulumu olan SLE hastaları ağır seyir göstermekle beraber, hipogammaglobulinemi, anemi, kompleman düşüklüğü, lenfopeni, yüksek ESR değerleri ile dikkat çekmektedir [49].

### **2.1.5.8. Pulmoner tutulum**

Akciğer tutulumuna %25–75 hastada rastlanır. Akciğer tutulumunda en sık saptanan bulgu plörit olup çoğunlukla göğüs ağrısı şeklinde belirti verir. Ender olarak pulmoner hastalık ağır seyir gösterebilir ve kanamalı pulmoner vaskülit, interstisyel fibrozis, pulmoner hipertansiyon ve diyafragma disfonksiyonu sonucu gelişen fibrotik akciğer sendromunu içerebilir.

### **2.1.5.9. Gastrointestinal tutulum**

Gastrointestinal tutulum hastaların %20-40'ında görülür. Bağırsak vaskülit şiddetli karın ağrısı ve gastrointestinal kanamaya yol açabilir. Ender olarak peritonit, interstisyel sistit, pankreatit, yüksek transaminaz değerleri rastlanabilir.

### **2.1.6. Laboratuvar bulguları**

SLE tanısı, hastalık olmaksızın uzamış belirgin konstitüsyonel belirtileri olan, çoklu organ sistem hastalığı olan, özellikle bayanlarda olmak üzere poliartritli ergen olan, sıradışı belirtileri olan ve vaskülitik döküntüleri olan herhangi birinde düşünülmelidir. Diğer otoimmün hastalıklar, malignite, kronik enfeksiyonlar SLE ile karıştırılabilir ve her zaman ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

SLE'nin ayırıcı özelliği, genellikle sistemik inflamasyon belirteçleriyle birlikte organa özgün olan ve olmayan otoantikörlerin varlığıdır.

### **Antinükleer Antikor (ANA)**

Nukleus, nukleolus ve sitoplazmadaki çeşitli protein-nükleik asitlere karşı antikor varlığını gösteren bir otoantikor ailesidir. Otoaktif antikorlar nükleer antijenlerle sınırlı değildir, nukleus dışında olan sitoplazmadaki yapılara karşı da gelişebilir.

Hastada kuvvetli klinik şüphe varsa, tanıyı destekleyen en iyi tarama testi antinükleer antikor (ANA) tayinidir. ANA hastaların %95-98'inde pozitifdir, ancak SLE için spesifik değildir. Sağlıklı bireylerde düşük titrasyonlarda ANA pozitifliği %5, ileri yaşlarda %15-25 oranında bulunur.

Diğer bağ dokusu hastalıklarında, kronik enfeksiyonlarda, kronik karaciğer parankim hastalığında da pozitif olduğu hatırlanmalıdır. ANA tayini için kullanılan en yaygın teknik indirekt immünfloresan mikroskop (IIF) incelemesidir.

Organ veya sistem tutulumu olmadan yada diğer laboratuvar bulguları negatifken tek başına ANA pozitifliğinin, hastalık tanısında bir önemi yoktur. ANA negatif olan SLE hastaların yaklaşık %65'inde anti-Ro antikor pozitifdir. "ANA negatif lupus" olarak tanımlanan ve literatürde bildirilen az sayıdaki hastalarda klinik tablo SLE'a benzer, ancak serozite, cilt bulguları ve fotosensitivite daha sık bulunur. Klinik bulgularla birlikte ANA pozitif örnekler, daha spesifik testler ile teyit edilmelidir, örneğin anti-dsDNA antikorlar, Ro/La/Sm/ RNP antikorlar gibi.

### **Anti-dsDNA Antikorlar**

Anti-dsDNA antikorların, yüksek titreleri SLE için spesifiktir. Tayin yöntemine bağlı olarak SLE hastasının serumunda %60-90 oranında pozitif bulunur. ELISA, Chritidia lucilia (IIF) veya Farr yöntemleri ile tayin edilir. ELISA ve IIF teknik (crithidia lucilia ile) en sensitif ve yaygın kullanılan yöntemlerdir. Anti-dsDNA antikor düzeylerinde artış çoğunlukla hastalık alevlenmesini yansıtır, özellikle böbrek hastalığının aktivasyonu ile korelasyon gösterir.

### **Anti SS-A (Ro) ve Anti SS-B (La) Antikorlar**

Ro ve La antikorları SLE, Sjogren sendromu ve diğer otoimmün hastalıklarda bulunur. Ro antikoru iki tipi (Ro52 ve Ro 60) vardır. SLE'da, anti-Ro60 antikorları predominanttır, Sjogren sendromunda her ikisi de bulunur. Anti-Ro antikoru SLE hastalarında yaklaşık %30, anti-La antikoru yaklaşık %10 oranında bulunur, özellikle konjenital kalp bloğu olan "Neonatal Lupus"lu bebeklerde ve annuler cilt lezyonları ile karakterize subakut kutanoz lupuslu hastalarda pozitifdir. Lupuslu gebelerde anti-Ro antikor test edilmeli ve fetusta kardiyak ritim takip edilmelidir.

Anti-Ro60 antikoru lokopeni, trombositopeni, interstisiyel pnomoni ve vaskulit ile yakın ilişkisi olduğu bildirilmiştir

Anti-Ro negatif iken, anti-La nadiren pozitif bulunur.

### **Anti Sm (Smith) Antikor**

Hastaların %30'unda pozitif bulunan Anti-Sm antikor hastalık için spesifiktir, ANA ve anti-dsDNA antikoruna gibi hastalığın sınıflandırma kriterleri arasındadır.

### **Anti-histon Antikorlar**

IgG ve IgM tipi anti-histon antikorlar SLE'da %50-80 arasında pozitifdir. Ancak alt tiplerinin klinik spesifiteleri çok iyi bilinmemektedir. İlaça bağlı lupusta antihiston antikorlar IgM tipidir.

### **Anti-nukleozom Antikorlar**

Kromatine karşı antikorlar (anti-nukleozom) aktif lupuslu ve böbrek tutulumlu hastaların %60-80'inde yüksek titrelerde bulunmuştur. Anti-dsDNA negatif olan hastalarda anti-nukleozom antikor pozitifliği çok anlamlıdır, ancak günlük klinik pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır.

**Anti-C1q antikorlar**, lupus nefriti ile kuvvetli birliktelik göstermektedir, hastalık seyrinin takibinde önemli olduğu bildirilmiştir.

**Anti RNP antikorları**, SLE'da %30-40 arasında düşük titrede bulunur. Anti-ribozomal P antikorlar, psikiyatrik semptomların işareti olabilir, ancak literatür verileri çelişkilidir.

**Romatoid Faktör (RF)**, hastaların %15-19'unda düşük titrede pozitifdir. Klinikte anti-Ro/La pozitifliği ve Sjogren sendromu ile birlikte bulunur.

### **Antifosfolipid Antikorlar (AFA)**

Antifosfolipid antikorlar (AFA), hücre membran fosfolipidlerine karşı gelişen bir grup antikorları içermektedir. AFA kapsamında bilinen antikardiyolipin, anti- $\beta$ 2 glikoprotein 1 ve lupus antikoagülanı, SLE'lu hastalarda %30-40 oranında bulunur ve klinikte tekrarlayan arteriyel ve/veya venöz trombo-okluziv olaylarda artmış risk ve /veya obstetrik morbidite (gebelikte erken ve geç fetal kayıplar) ile birlikte bulunur. Klinik bulgularla birlikte AFA varlığı bazı otoimmün, enfeksiyöz, hematolojik ve malign hastalıklarla birlikte olduğunda, sekonder antifosfolipid sendrom (AFS), altta yatan bir hastalık olmaksızın bulunduğu primer antifosfolipid sendrom olarak adlandırılır.

Antifosfolipid antikor, yalancı pozitif sifiliz reaksiyonuna neden olur ve lupuslu hastaların %15'inde pozitifdir. AFA varlığında aktif parsiyel tromboplastin zamanında uzama saptanır, ancak kanamaya sebep olmaz.

### **Diğer Antikorlar:**

SLE hastalarda hücre membran yapılarına (eritrosit, lenfosit, granulosit, trombosit) karşı antikorlar bulunmaktadır. Örneğin; Coombs pozitif test anti-eritrosit antikorların varlığını gösterir.

### **Serum Kompleman Proteinleri**

Düşük düzeyde hemolitik kompleman komponentleri (C3 ve C4 değerleri) hastalık aktivitesine işaret eder, özellikle lupus nefritini yansıtır. Hipokomplementemi ile birlikte anti-dsDNA antikor pozitifliği nefritin varlığı açısından uyarıcıdır. Lupusta konjenital kompleman eksikliklerinin varlığı da hipokomplementemiye neden olabilir.

Tüm hematolojik hücre serileri birlikte ya da izole olarak azalmış olabilir. Lenfopeni sıktır ve fırsatçı enfeksiyon riskini arttırabilir. Karakteristik olarak, eritrosit sedimentasyon hızı yüksek ve C reaktif protein normaldir.

### **2.1.7. Tedavi**

SLE tedavisi akut olayları tedavi etmek, hastalık alevlenmelerini önlemekle tedaviye bağlı morbiditeyi en aza indirmek arasında iyi bir dengeyi kapsamaktır.

Farmakolojik tedavi organ sistemi tutulumunun derecesine göre belirlenmelidir. Neredeyse tüm hastalar sistemik steroid gerektirir fakat doz hastalık aktivitesine bağlıdır, klinik ve laboratuvar kontrolü sağlayacak miktarda olabildiğince az olmalıdır.

Tüm hastalar yorgunluğu gidermek, hastalık alevlenmelerini ve döküntülerini azaltmak için hidrosiklorokinle tedavi edilmelidir.

Kas-iskelet sistemi belirtileri ve serözit nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlarla ya da düşük doz steroidle kontrol edilebilir.

Tüm hastalar güneşe aşırı maruz kalmaktan kaçınmalı ve güneş kremi kullanmalıdır.

Nöbetler izoleyse özel bir tedavi girişimi gerektirmezler. Hipertansiyon kontrol altına alınmalıdır ve bir ACE inhibitörü herhangi bir derecede proteinürisi olan herkese verilmelidir.

Böbrek ya da merkezi sinir sistemi tutulumu, sistemik vaskülit, ağır trombositopeni ek ilaçlar gerektirir. Günümüzde seçilecek ideal ilaç belli değildir. Azatiyopürinin, siklofosfamid ve mikofenolat mofetilin değişik derecede lehine ve aleyhine yanıtlarının kanıtı vardır [43, 44, 50].

Steroide dirençli ağır trombositopeni veya yaygın alveolar kanama durumlarında intravenöz immunoglobulin (IVIg) fayda sağlayabilir.

Son zamanlarda, bir monoklonal antikorla B hücresi azaltılması cesaret verici sonuçlar vermiştir. Fakat daha ileri çalışmalar gerektirmektedir.

Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) osteoporozu engellemek için klasik yöntemlerin yanında profilaktik olarak bifosfonat kullanılmasını da önermektedir.

Tüm hastalara enfeksiyon riski açısından rutin yıllık influenza ve pnömokok aşısı uygulanmalıdır.

*a) Nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar(NSAİİ) :*

Nefrit bulgusu olmayan, kompleman ve anti-dsDNA düzeylerinin normal olduğu artralji, artrit, ateş ve hafif serözit gibi durumlarda semptomatik tedavi amaçlı kullanılırlar. Çocuklarda en sık kullanılan nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar ibuprofen, indometazin, tolmetin ve naproksen sodyumdur. Bu ilaçlar düşük dozlarda analjezik etki ile ağrıyı azaltırlar, yüksek dozlarda antiinflamatuar etki gösterirler. Yan etkilerden; aşırı duyarlılık, mide ülseri, interstisyel nefrit, hepatit gibi yan etkiler ender olsada rastlanır.

**Tablo 1:** Çocukluk çağında kullanılan nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar

İlaç Adı	Doz (mg/kg/gün)	En üst doz	Kullanım aralığı
<b>Salisilatlar</b> Asetilsalisilik asit	80–100 mg/kg/gün	4900 mg/gün	2–4 doz/gün
<b>Propiyonik asit türevleri</b> Naproksen İbuprofen Ketoprofen	10–20 mg/kg/gün 30–40 mg/kg/gün 2–4 mg/kg/gün	1000 mg/gün 2400 mg/gün 300 mg/gün	2 doz/gün 3–4 doz/gün 3–4 doz/gün
<b>Asetik asit türevleri</b> Endometazin Tolmetin Sulindak Diklofenak	1,5–3 mg/kg/gün 20–30 mg/kg/gün 4–6 mg/kg/gün 2–3 mg/kg/gün	200 mg/gün 1800 mg/gün 400 mg/gün 150 mg/gün	3 doz/gün 3–4 doz/gün 2 doz/gün 3 doz/gün
<b>Oksikamlar</b> Piroksikam	0.2–0,3 mg/kg/gün	20 mg/gün	1 doz/gün

*b) Antimalaryal ilaçlar:*

Belirgin immünsüpresyona yol açmadan immunmodulator etki gösterirler. Nükleik asitlerle etkileşerek DNA, RNA ve protein sentezini engellerler. Ayrıca antioksidan özellikleri de vardır. Deri döküntüleri, konstitüsyonel semptomlar, artrit, artralji tedavisinde kullanılabilirler. En sık tercih edilen antimalaryal ilaç hidrosiklorakindir. Hidrosiklorakinin bir başka önemli özelliği tromboz riskini azaltmasıdır. Uzun süreli kullanımda, hastalar 6-ayda bir oftalmolojik kontrolden geçirilmelidir. Yan etkileri çok nadir olmasına rağmen, en önemlisi retinada meydana getirdiği değişikliklerdir.

*c) Kortikosteroidler:*

Antiinflamatuar ilaçlar içinde en etkili olanlarıdır. Bu etkisini lenfosit sayısı ve aktivitesini azaltarak, polimorfonükleer lökosit (PNL) migrasyonunu önleyerek, kapiller permeabilite artışını engelleyerek gösterirler. Patolojik antikor yapımını baskırlar.

Ciddi böbrek, sinir sistemi ve hematolojik tutulumda kortikosteroidler kullanılmalıdır. Steroid dozu organ tutulumunun şiddetine göre değişmektedir. Genellikle tedaviye prednizon ile 1–2 mg/kg/gün dozunda başlanır. Ciddi akut alevlenmelerde yüksek doz intravenöz metilprednizolon tercih edilebilir. 30 mg/kg dozunda, 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır. Sistemik steroidlerin kullanılmasına bağlı olarak büyüme geriliği, glukoz intoleransı, gastrointestinal kanama, peptik ülser, şişmanlık, osteopeniye bağlı patolojik kemik kırıkları, katarakt, hiperlipidemi, hipertansiyon, immunsupresyon, psikoz ve myopati gibi yan etkiler görülebilir. Steroid tedavisi alan hastalar gelişebilecek akut enfeksiyonlar açısından yakından takip edilmelidir. Aralıklı olarak tüberküloz ve HIV taraması yapılmalıdır.

*d) İmmünsüpresif Ajanlar:*

Böbrek biyopsisi sonucunda ClassIII ve ClassIV lupus nefriti saptanan hastalar kortikosteroid ve siklofosfamid ile tedavi edilirler. Siklofosfamid; DNA yapısında alkilasyona neden olarak çapraz bağlar oluşturan, böylece normal ve neoplastik hücrelerin büyümesini inhibe eden sitotoksik bir bileşiktir. Uygulama sırasında yeterli hidrasyon sağlanmalı, toksisiteyi azaltmak için mesna tedaviye eklenmelidir. Kemik iliği supresyonu, hemorajik sistit, sekonder maligniteler ve infertilite en önemli yan etkileridir.

Azatiopürin; siklofosfamide göre daha az toksik olan bir immünsüpresiftir. Pürin metabolizmasını etkileyerek, DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eder. İnflamatuvar hücrelerin oluşumunu önler. Sekonder neoplazi gelişimi, kemik iliği supresyonu ve pankreatit nadir görülen yan etkilerinden bazılarıdır.

SLE'da artrit, serözit, kutanöz ve konstitüsyonel semptomların tedavisinde kullanılan diğer bir ilaç metotreksattır. Pürin sentezini inhibe ederek, DNA ve protein sentezini önler. Antiinflamatuvar etkili adenzin konsantrasyonunu artırır. Bulantı, oral ülserler, saç dökülmesi gibi yan etkiler 1 mg/kg/gün folinik asit kullanılarak hafifletilebilir.

Mikofenolat; lupus nefritinin tedavisinde kullanılabilen bir ajandır. İnozin monofosfat dehidrojenaz enzimini inhibe ederek, lenfositlerdeki de novo pürin sentezini baskılar. T ve B lenfosit proliferasyonunu, otoantikör sekresyonunu engelleyerek

antiinflamatuvar etki gösterir. Bulantı, ishal, kabızlık, interstisyel akciğer hastalığı, pankreatit, gastrointestinal kanama, peptik ülser gibi yan etkileri olabilir.

*e) İntravenöz İmmunglobulin (IVIG):*

Ciddi hastalık alevlenmelerinde kullanılır. Dolaşan otoantikörleri nötralize ederek etkisini gösterir. INF $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu önler. Tromboemboli, aseptik menenjit, ürtiker, peteşi ve hipotansiyon gibi yan etkileri vardır.

*f) Monoklonal Antikor:*

Rituksimab, esas olarak B hücreli lenfoma tedavisinde kullanılan anti-CD20 monoklonal antikorudur. Dirençli immün trombositopeni ve romatoid artrit tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. SLE tedavisindeki etkinlik ve güvenilirliği henüz araştırma aşamasındadır [9, 51].

**Tablo 2:** jSLE tedavisinde kullanılan ilaçlar

İlaç Adı	Doz	En üst doz	Kullanım aralığı
<b>Antimalaryal</b> Hidroksiklorakin	3–5 mg/kg/gün	6.5 mg/kg/gün	1–2 doz/gün
<b>İmmünsüpresifler</b> Azatiopirin	1–3 mg/kg/gün		1 doz/gün
Siklofosfamid	500–750 mg/m <sup>2</sup>	1 gr/m <sup>2</sup>	1 doz/3–4 hafta
Metotreksat	5–15 mg/m <sup>2</sup>	25 mg/m <sup>2</sup>	1 doz/hafta
Mikofenolat mofetil	1200 mg/m <sup>2</sup> /gün	2 gr/gün	2 doz/gün
<b>Monoklonal antikor</b> Rituksimab	375 mg/m <sup>2</sup>	400 mg/saat infüzyon	1 doz/hafta

## 2.2. Otoimmünite ve Aşılama

İmmün sistem, organizmayı enfeksiyonlara ve diğer dış etkenlere karşı savunmakla görevli özelleşmiş işlevleri bulunan hücreler ve moleküllerden oluşur. Organizmayı enfeksiyondan koruyup yabancı maddelerin ortadan kaldırılmasını

sağlayan mekanizmaların kendisi doku hasarı ve hastalık yaptığında otoimmün hastalıklar ortaya çıkar. İmmün yanıt doğal ve adaptif olmak üzere iki türdür.

Doğal immüitenin ana bileşenleri fiziksel ve kimyasal bariyerler, fagositik hücreler, doğal katil hücreler, kompleman ve sitokinlerdir. Adaptif immün yanıt ise antijene özgü B ve T lenfositlerinin yanı sıra lenfosit aktivasyonu için antijen sunan hücrelerin ve antijenleri ortadan kaldıran efektör hücrelerin varlığına dayanır. Doğal immüiteni oluşturan elemanlar tekrarlayan enfeksiyonlara aynı yanıtı verirken adaptif immüitenite antijene özgüdür ve antijenle tekrarlayan karşılaşmalar bu özgünlüğü artırır. Patojenin ortadan kaldırılmasında doğal ve adaptif immüitenite birlikte çalışır. T hücreleri T hücre reseptörü (TCR) taşırlar ve antijen sunan hücrelerin major histokompatibilite kompleksi (MHC) molekülleri ile sundukları antijenleri tanırlar. B hücreleri antijen için B hücre reseptörü (BCR) görevini yapan yüzey immüinoglobulini ile ayırt edilirler [52].

Normal koşullarda otoantijenlere karşı yüksek afiniteli reseptörleri olan hücreler immün repertuvardan çıkarıldıklarından ya da aktive edilmediklerinden kişinin kendi dokularına karşı yanıt oluşmaz. Otoantijenlere karşı bu seçici cevapsızlık “self – tolerans” olarak tanımlanır ve normal immün sistemin ana özelliklerinden biri olarak bilinir. Tolerans gelişiminin ana mekanizmaları apoptoz yoluyla delesyon, fonksiyonel inaktivasyon ve düzenleyici T hücreleri ile baskılanmadır. Tolerans bozulduğu zaman immün sistem yabancı ve otoantijen ayrımını yapamaz; otoreaktif lenfositler aktive olur, klonal ekspansiyona uğrar ve otoantikör üretirler. Otoimmün hastalıklar organa özgü ve sistemik olarak sınıflandırıldığı gibi otoimmün yanıtın gelişiminde ön planda otoantikörlerin veya otoreaktif T hücrelerinin yer almasına göre de sınıflandırılırlar. Otoimmün hastalıkların ortaya çıkışında genetik faktörlerin yanı sıra aynı HLA fenotipini taşıyan insanlarda hastalığın düşük penetransı ve klinik bulgularının değişken olması nedeniyle çevresel faktörlerin de rol oynadığı düşünülmektedir [53].

### **2.3. Sistemik lupus eritematozus ve aşılama**

SLE’de erken tanı ve tedavi nedeniyle sağkalım oranındaki anlamlı artışa rağmen, enfeksiyonlar bu hastalarda ölümlerin önemli bir nedeni olarak kalmaktadır (%30–50) [54].

Özellikle hastalığın başlamasından sonraki ilk yılda, SLE hastalarında enfeksiyon artışı genel popülasyonda karşılaştırıldığında ölüm riskinde yaklaşık beş kat artış görülmektedir [55]. Genellikle SLE’da enfeksiyon riskinde artış üç ana nedene bağlanmaktadır; a) bağışıklık sisteminin kalıtsal bozukluğu, b) hastalığın alevlenme dönemi ve c) immünsüpresif tedavinin yan etkisi.

a) Bağışıklık sisteminde kalıtsal bozukluk SLE hastalarında enfeksiyon gelişmesini kolaylaştırır. Kompleman eksikliklerinde *Streptococcus pneumonia*, *Neisseria meningitidis* ve *Neisseria gonorrhoeae* enfeksiyonu riski artar. B lenfositleri ve nötrofiller üzerindeki kompleman reseptörlerinin (C1, C2, C3) azalmış ekspresyonu enfeksiyon gelişimi için önemli bir faktördür. Kompleman sisteminin aktivasyonunda önemli rol oynayan mannoz-bağlayıcı lektinin (MBL) homozigot eksikliğinde enfeksiyon riski artar. Fc reseptörlerinin polimorfizmi (FcγIIA, FcγIIIA) immün komplekslerin ve mikroorganizmaların temizlenememesine sebep olur. Polimorfonükleer lökositlerin kemotaksis, fagositoz ve oksidasyon yeteneklerinin bozulması, SLE hastalarında görülen immünolojik bozukluklardan birisidir.

b) Özellikle akut alevlenmeler sırasında T hücrelerinin fonksiyon ve sayısındaki azalma intrasellüler mikroorganizmalarla enfeksiyon riskini çoğaltır.

c) Kortikosteroid ve siklofosamid kullanımında, böbrek ve santral sinir sistemi tutulumu olan hastalarda enfeksiyonlar daha sık olarak görülür. Hastane yatışı olan SLE’da her 1 mg/gün prednizon kullanımı akciğer enfeksiyon riskinde % 12 artış görülmüştür [56].

Enfeksiyonların çoğundan bakteriler sorumludur (80%). *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *S.pneumoniae* ve *Escherichia coli* en sık olarak görülür. Yüksek doz kortikosteroid ve immünsüpresif tedavi alan bazı hastalarda *Lysteria monocytogenes* enfeksiyonuna rastlanmıştır. Gram negatif bakteriler idrar yolu enfeksiyonu, alt solunum yolu enfeksiyonu ve bakteriyemiye neden olabilirler. Splenik disfonksiyon sebebiyle *Salmonella* enfeksiyonları normal popülasyondan fazladır. Gelişmekte olan ülkelerde jSLE hastalarının yaklaşık 5% kadarında Mycobacterium tuberculosis ve atipik mikobakterilere (*M.avium*, *M.kansasii*) rastlanabilir. Atipik mikobakteriler SLE’da cilt bulgularını taklit edebilir. İmmünsüpresif tedaviye yanıt

vermeyen lupus hastalarında, cilt biyopsisi yapılarak mikobakteri enfeksiyonu dışlanmalıdır.

SLE hastalarında en sık görülen viral enfeksiyon herpes zoster enfeksiyonudur. Yüksek doz immünsupresif tedavi alanlarda ve plazmaferez uygulananlarda CMV pnömonisi ve CMV ensefaliti önemli bir mortalite nedenidir. İmmünsüpresif etkisi nedeniyle SLE hastalarında HIV enfeksiyonuna sık rastlanmaz. Rituksimab ile tedavi edilen birkaç hastaya JC virüsünün neden olduğu multifokal lökoensefalopati tanısı konmuştur.

*Candida spp*, SLE hastalarında görülen fungal enfeksiyonların en sık nedenidir. Sıklıkla oral, özofageal mukoza ve idrar yollarında lokalize olur.

SLE'da enfeksiyon riskini azaltmak amacıyla hastalığın başlangıç dönemlerinden itibaren bazı koruyucu önlemler alınmalıdır. İmmünsüpresif tedavi öncesinde hastalar M.tuberculosis, HIV, HCV, HBV açısından incelenmelidir. Artmış enfeksiyon riskine karşın, SLE hastalarında immünizasyonun etkinlik ve güvenilirliğiyle ilgili endişeler elli yılı aşkın bir süredir devam etmektedir. Literatürde SLE indüksiyonu ve alevlenmesiyle immünizasyon arasında bağlantı kuran birçok bildiri yayınlanmıştır. Fakat yapılan prospektif çalışmalar, SLE hastalarında canlı aşılardan hariç, inaktive ve ölü aşılardan güvenle kullanılabileceğini göstermiştir. İngiliz Romatoloji Derneği (British Society of Rheumatology); immünsüpresif tedavi alanlara ve 20 mg/kg/gün üzerinde steroid kullananlara canlı aşı uygulanmasını önermemektedir. Canlı aşı ile immünizasyon öncesinde immünsüpresif tedaviye 3 ay ara verilmeli, aşı sonrası tedaviye tekrar başlamak içinse en az dört hafta beklenmelidir [57].

### **2.3.1. İnaktif cansız aşılardan**

***Difteri ve Tetanoz Toksoidleri:*** Yapılan sınırlı sayıda çalışmada difteri ve tetanoz toksoidleri ile SLE gelişimi arasında bağlantı saptanmamıştır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda 279 SLE hastası her iki aşıyla aşılanmıştır. Genel nüfusta ve SLE hastalarında antikor yanıtı benzerlik göstermiştir [58, 59].

***İnfluenza Aşısı:*** Yapılan çalışmalarda SLE hastalarına ve kontrol grubuna uygulanan mevsimsel ve pandemik influenza A (H1N1) pdm09 inaktifleştirilmiş aşı sonrası antikor düzeyi daha düşük saptanmıştır [81]. Aşı sonrası bazı otoimmün

reaksiyonlar (GBS, vaskülit vb.) geliştiğini ve SLE riskinde artma olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [60-62].

***Pnömonok Aşısı:*** SLE hastalarının Streptococcus pneumoniae'ye yatkınlığının arttığı çok sayıda çalışmalar mevcut. Yapılan çalışmalar sonucunda 23-valan polisakkarit aşısının SLE hastalarında etkili olduğu ve güvenle kullanılabileceği saptanmıştır [59, 63, 64].

***Hemofilus İnfluenza tipB Aşısı:*** Aşı SLE hastalarında iyi tolere edilmiş ve yan etki görülmemiştir [59].

***Hepatit B Aşısı:*** SLE gelişiminde en çok suçlanan aşı hepatit B aşısıdır. Rekombinant hepatit B aşısı sonrası gelişen eritema nodozum, vaskülit, transvers myelit, trombositopeni, Evans sendromu ve romatoid artrit olguları bildirilmiştir. Aynı zamanda bunu desteklemeyen çalışmalarda mevcuttur. Erişkinlerde yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmalarda rekombinant hepatit B aşısının aktif olmayan SLE hastalarında etkin ve güvenilir bir aşı olduğu gösterilmiştir [65,66].

Grubumuz tarafından 2009'da yapılan klinik çalışma neticesinde jSLE hastalarına uygulanan rekombinant hepatit B aşısı iyi tolere edilmiş ve aşı sonrası ciddi yan etki oluşmamış. Bu hastalar sağlam kontrol grupla karşılaştırıldığında, yeterli antikor yanıt oluşturmuşlar [8].

***Hepatit A Aşısı:*** Hepatit A aşısı sonrası SLE veya benzeri hastalık geliştiği şimdiye kadar rapor edilmemiştir. jSLE hastalarında çift doz hepatit A aşısı sonrası yeterli bağışıklık sağlanma oranını değerlendirilen ve aşının güvenilirliğini araştıran bir çalışma bildiğimiz kadarıyla henüz yoktur.

### **2.3.2. Canlı aşılar**

***Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak Aşısı:*** Aşının SLE hastalarındaki etkinliğini değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır.

***Oral Polio Aşısı:*** İsrail'de 1988 yılında, ulusal polio aşılması sonrasında saptanan SLE olguları incelendiğinde hastalık ile oral polio aşısı arasında direkt bir ilişki kurulamamıştır.

**Suçiçeği Aşısı:** SLE hastalarında suçiçeği aşısı kullanılmasıyla ilgili bir çalışma yapılmamıştır.

## 2.4. Hepatit

Karaciğer parankim iltihabına hepatit denir. Çok çeşitli nedenler karaciğerde inflamatuvar sürecin başlamasına ve hücre harabiyetine sebep olabilir. Enfeksiyöz, otoimmün, kimyasal, mekanik, konjenital faktörler bunlardan bazılarıdır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde viral kaynaklı hepatitler önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Hepatit A, B, C, D, E ve G virüsleri gibi hepatotropik virüslerin yanında, sistemik hastalıkla kendini gösterebilen HSV, EBV, adenovirüs, CMV, HIV, kızamıkçık, enterovirüs, parvovirüs B19, arbovirüs gibi virüsler de hepatit sebebi olabilirler. Hepatotropik virüsler benzer klinik tabloya yol açarlar. Hepatit A ve E virüsleri kronik enfeksiyona yol açmazken, hepatit B, C ve D virüsleri ile olan enfeksiyonlar büyük oranda kronikleşme eğilimindedir.

**Hepatit A virüsünün** (HAV) neden olduğu akut viral hepatitler tüm dünyada görülen, genellikle kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon hastalığıdır. Çocukluk çağında daha sık olmakla birlikte her yaşta ve her cinste görülmektedir. Her yıl dünyada 1,5 milyon yeni hepatit A vakası bildirilmekte, ancak gerçek insidansın bunun 10 katı kadar olduğu tahmin edilmektedir [67-69]. Dünyada görülme oranlarına göre yüksek, orta, düşük olmak üzere, üç farklı endemite paterni göstermektedir. Ülkemiz yaş, sosyoekonomik durum ve coğrafi bölgeye göre değişmekle birlikte erişkin yaş grubunda ortalama %80'ler civarında, 10 yaş altında ise % 20 civarında anti-HAV seropozitifliği ve hepatit A virus prevalansı açısından orta endemik bölgededir [70,71].

HAV, Picornaviridae ailesinin Hepatovirüs cinsinde yer alır. Tek bir serotipi vardır. Virion tekrarlayan dört yapı taşından oluşan kapsid tabakası ile 7,5 kb uzunluğunda lineer RNA'dan oluşur. Zarfsız, yaklaşık 27-28 nm çapında, kübik simetridir, lineer pozitif polariteli ve RNA'sı tek sarmallı bir virüstür [72].

Virüs düşük pH'ya dayanıklıdır; ancak yüksek ısı, formalin ve klorda inaktive olur. HAV -20°C'de yıllarca, buzdolabında aylarca, organik maddeler içinde günlerce canlılığını devam ettirebilir.

HAV'ın en önemli rezervuarı insandır.HAV, enfekte kişilerin gaitası ile fazla miktarda atıldığı için kişiden kişiye başlıca fekal-oral yol ve ev içi bulaş yolu ile geçer.

İnkübasyon döneminde, virüsün dışkıdan atılımı sürerken, kısa süreli viremi görülür. HAV hepatositlerde sitopatik etki ile yıkıma neden olur. İnvitro çalışmalarda HAV ile enfekte hücrelerin, doğal öldürücü hücrelerle ve CD8 sitotoksik T lenfositlerinin hedefi haline geldikleri saptanmıştır.

Beş yaşın altında virüse maruz kalan çocukların %80-95'i hastalığı sessiz geçirirken, bunun aksine erişkinlerin %75-90'ı hastalığı semptomatik geçirmektedir. Semptomatik hastalık genellikle iki aydan daha kısa seyrederek. Ancak, olguların %10-15'inde ilk altı ayda hastalık persistans gösterebilir veya relapslara neden olabilir [73].

Akut hepatit A üç klinik formda görülür: Asemptomatik form; ancak rastlantısal olarak anti-HAV IgM pozitifliği saptanan form, subklinik hepatit A; Transaminaz yüksekliğinin eşlik ettiği tablo, semptomatik hepatit A ise ikterik veya nonikterik seyreden formdur.

HAV inkübasyon süresi 30 (15-50) gündür. Semptomlar aniden ortaya çıkar ve ikterik evreden dört-altı gün önce yoğunlaşır. Virüs 10-12 günde kan ve gaitada tespit edilir. Sarılık altı yaş altındakivakalarda %10, altı-ondört yaş arasında %40-50, 14 yaş üzerinde ise %70-80 oranında görülür. Hastalık semptomları başladıktan üç hafta sonraya kadar viral atılım devam edebilir. Fulminan hepatit, kolestatik hepatit ve rekürren hepatit en sık görülen komplikasyonlardır. Hepatit A enfeksiyonlarında kronikleşme bildirilmemiştir [74].

Sarılıklı formda; bir-iki hafta devam eden prodromdöneminde halsizlik, yorgunluk, isteksizlik, bulantı, kusma ve eklem ağrısı gibi belirtiler olabilir. Sağ üst kadranda ağrı hissedilebilir. İkterik dönemde idrar renginin koyulaşması, dışkı renginin açılması ile sarılık gelişir. Bu dönem iki-dört hafta sürer. Tam iyileşme altı ayda olur. Nonikterik formda belirgin klinik bulgu olmadığı için hastalar sıklıkla gözden kaçar.

Kolestatik formda sarılık uzun sürer. Belirgin kaşıntı vardır. Subfulminan formda batında asit gelişebilir. Bu form, iyileşme veya hepatik yetmezlikle ölüm şeklinde sonlanır. Fulminan formda, bir hafta içinde karın ağrısı, kusma, sarılığın artışı,

ağırkaraciğer yetmezliği belirti ve bulgularının izlendiği durumunda bilinç bozukluğu ve koma gelişir.

Yüksek endemisite bölgelerinde 10 yaşından önce HAV seroprevalansının %100'lere yaklaştığı bilinmektedir. Oysa orta ve düşük endemisite bölgelerinde adölesan çağı ortalarına kadar bu oran %10'lar civarındadır. Hastalığın morbidite ve mortalitesi yaşla orantılı arttığından erişkinlerde hepatit A enfeksiyonu ciddi tedavi maliyetlerine ve iş gücü kaybına neden olmaktadır. Dolayısıyla orta ve düşük endemisite bölgelerinde erişkin dönemde bu enfeksiyona duyarlı ve komplikasyonlara açık büyük bir kesimin ortaya çıkması halk sağlığı açısından tehdit oluşturmaktadır [75,76].

Özellikle çocuklar hepatit A epidemiyolojisinde önemli rol oynarlar. Sanitasyon ve yaşam şartlarında iyileşme, toplumdaki ana bulaş kaynağı olan çocuklardaki enfeksiyon oranını azaltmakta ve semptomatik hastalık için duyarlı yetişkin birey oranını artırmaktadır [72].

Sağlık Bakanlığı'nın ülkemizde 1990-2005 yılları arasında yaptığı istatistik çalışmalarında hepatit A enfeksiyonu görülme sıklığı 53.25/100.000'den 12.81/100.000'e azalırken, mortalite hızı da 0.78/1.000.000'den 0.03/1.000.000'e gerilemiştir [73].

Türkiye'de yapılan çocukluk yaş grubuna ait bir çalışmada hepatit A seropozitiflik oranının %34 olduğu, % 66 gibi hepatit A'ya duyarlı büyük bir kesimin varlığı gösterilmiştir [74].

HAV enfeksiyonunun tanısı genellikle klinik semptomlar, bilinen bir enfeksiyon kaynağının tanımlanması ve spesifik serolojik testlerle konur. Akut HAV enfeksiyonunun en iyi göstergesi ELISA ya da RIA ile anti-HAV IgM gösterilmesidir. Anti-HAV IgM geçirilen ya da yakın zamanda geçirilmiş bir enfeksiyonu gösterir, 12 aya kadar pozitif kalabilir. Anti-HAV IgG altı-oniki ayda pik yapar, enfeksiyonun geçirildiğinin göstergesidir ve enfeksiyondan sonra yıllarca pozitif devam eder. Total anti-HAV titresinin ardışık iki incelemede dört kat artışı akut enfeksiyon göstergesidir.

## 2.5. Hepatit A Virüsü Aşıları

Hepatit A aşısının 1995 yılında kullanımının başlamasıyla birlikte hepatit A enfeksiyonunun görülme oranının genel olarak azaldığı ve ileri yaş grubunda görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir. Hepatit A aşısı, hem klinik hepatitin oluşmasını hem de yayılımını önlemede etkisi yüksek bir aşıdır. İki doz uygulanan aşının yaklaşık 20 yıl koruyucu olduğu varsayılmaktadır [75,76]. Maternal antikörlerin persistans göstermesi nedeni ile başlangıçta ikinci yaştan sonra kullanım için lisans alan hepatit A aşlarına, ABD Food and Drug Administration (FDA) 2005 yılından itibaren bir yaşımdan büyük çocuklara yapılmak üzere lisans vermiştir. Hepatit A aşısı Eylül 2012'den itibaren Türkiye'de rutin aşı şemasında bir yaşımdan sonra tüm çocuklara önerilmektedir. Aşı Mart 2011 ve sonrasında doğanlara 18 ve 24. Aylarda 2 doz olarak 0,5 ml uygulanmaktadır.

Hepatit A aşısı inaktif aşıdır. Günümüzde ABD'de 3 inaktif aşı ruhsat almıştır. Bunlardan ilki 1995'de ruhsat almış olan GlaxoSmithKline tarafından üretilen Havrix'dir. Diğer i ise Merck firmasınca üretilen Vaqta'dır. Üçüncüsü de GlaxoSmithKline tarafından üretilen Twinrix'dir. Bu aşılar insan fibroblastlarında üretilip formalinle inaktive edildikten sonra bir adjuvan olan alüminyum hidrokside absorbe edilmiş viryonları içermektedir. Her üç aşıda immünojeniktir. İmmünite süresi 20 yıldır. Uygulama şeması:2 doz (0,6-18 ayda). İki yaşın altında çocuklara uyluk yan ve 2 yaşın üstünde olanlara deltoid kasa İM uygulanır. Diğer aşilarla ayrı yerlere aynı anda verilebilir. Erişkinlerde bir dozdan 1 ay sonra >%95 seropozitiflik ve iki dozdan 1 ay sonra>%100 seropozitiflik saptanıyor. Çocuklar (>12 ay) ve adolesanlarda bir dozdan 1 ay sonra >%97 seropozitiflik ve iki dozdan 1 ay sonra>%100 seropozitiflik saptanıyor.

Bulaş öncesi profilakside 0,02 ml/kg İM İG'den sonra 2 ay, 0,06 ml/kg İM İG'den sonra 5 ay koruma sağlar. Bulaş sonrası korunma (ACIP 2007 önerisi):

- < 40 yaş sağlıklı kişilerde
  - Bulaş sonrası hemen 1 doz aşı tercih edilir.
- > 40 yaş kişilerde İG tercih edilir (0,02 ml/kg), İG yoksa aşı kullanılabilir.

**Tablo 3:** Ülkemizde bulunan Hepatit A aşıları ve dozu: (0 ve 6.ayda)

Aşı	Havrix	Vaqta	Avaxim
<b>Pediatric yaş</b>	1-18 yıl	1-18 yıl	1-18 yıl
<b>Doz</b>	720 ELİSA.Ü/0,5 ml	25Ü/0,5 ml	80Ü/0,5 ml
<b>Erişkin yaş</b>	>18 yıl	>18 yıl	>18 yıl
<b>Doz</b>	1440 ELİSA.Ü/1 ml	50Ü/1 ml	160Ü/0,5 ml

**Hepatit A aşısı yan etkileri:**

- Yerel reaksiyon; % 20-50
- Sistemik reaksiyonlar <% 10
- Ciddi yan etkiler rapor edilmemiştir

**Soğuk zincir ve raf ömrü:** Havrix'in 37 C'de 1 hafta, Vaqta'nın ise 12 ay süreyle termostabil olduğu gösterilmiştir. Tüm bunlara karşın flakonlar +2 C ile +8 C arasında saklanmalıdır. Aşı dondurulmamalıdır [77].

### 3. GEREÇ- YÖNTEMLER

**Çalışma yöntemi ve olgu seçimi:** Bu çalışmaya Ocak 2016- Mart 2017 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde jSLE tanısıyla takip edilen ve çalışma sırasında poliklinik randevusu olup muayene olan 69 olgu (58 kız, 11 erkek) alındı. Hastaların hepsine jSLE tanısı, Amerikan Romatoloji Derneği'nin (ACR)'nin 1997 yılında revize edilen tanı ölçütlerine dayanılarak konulmuştu [9, 41]. Tüm hastalar 18-yaşından önce jSLE tanısı almıştı.

jSLE (n=69) tanısıyla izlenen hastalarda anti-HAV IgM ve anti-HAV IgG antikorlarının titrelerine bakıldı.

Seronegatif jSLE hastalarından, 7-olgu kendi isteği ile çalışmaya katılmadı.

Aşı programı uygulanacak seronegatif jSLE hastalarının hiçbirisinde karaciğer hastalığı veya buna ait klinik bulgu bulunmamaktaydı.

Kontrol grubu tamamen hastane dışından seçilmiş, daha önce hepatit A aşısı uygulanmamış, karaciğer hastalığı bulgusu olmayan 39 sağlıklı çocuktan oluşturulmuştu.

Çalışma İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi yerel etik kurulu tarafından onaylandı (279811/04 Eylül 2015).

**Aşılama:** Seronegatif her jSLE olgusuna ve yine seronegatif olarak bulduğumuz sağlıklı çocuklara Hepatit A aşılması yapıldı. 1-18 yaş arasında olgulara 720 EL.U/0.5 ml, 18 yaşın üzerinde olgulara 1440 EL.U/1 ml olacak şekilde Havrix ( Glaxo-Smith-Kline) deltoid kası içine, iki doz halinde uygulandı. Her aşı yapıldıktan (0. ve 6 ay) bir ay sonra hastalık aktivite indeksi (SLEDAI-2K) hesaplandı.

**Klinik değerlendirme:** Aşı yapılan olgular, başlangıçta ve 6 aylarda yapılan aşılamalardan birer ay sonra (1, 6 ay ) aşuya bağlı yan etkiler, SLE aktifleşmesi ve akut alevlenme belirtileri açısından klinik olarak değerlendirildi. Hastaların SLEDAI-2K skorlaması aşağıdaki kriterlere göre hesaplandı; nöbet (8 puan), psikoz (8 puan), görme

bozukluğu (8puan), kranyal sinir tutulumu (8 puan), baş ağrısı (8 puan), vaskülit (8 puan), artrit (4 puan), miyozit (4 puan), hematüri (4 puan), proteinüri (4 puan), piyüri (4 puan), döküntü (2 puan), alopesi (2 puan), oral veya nazal aft (2 puan), plörit (4 puan), perikardit (2 puan), düşük kompleman ve yüksek anti-dsDNA değerleri (2 puan), ateş (1 puan), trombositopeni (1 puan), lökopeni (1 puan) [78].

**Laboratuvar değerlendirme:** Her aşı uygulamasından bir ay sonra yapılan laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, sedimentasyon hızı, tam idrar analizi, C3, C4, ANA, anti-dsDNA değerlerine bakıldı. Gerekli durumlarda 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı ölçüldü.

**Bağışık yanıtın değerlendirilmesi:** Son yapılan aşıdan 1 ay sonra (ilk aşıdan 7 ay sonra), anti-HAV IgM ve anti-HAV IgG antikor titresinin ölçümü için hasta ve kontrol grubundan kan alınarak serum ayrıldı. Serum örnekleri serolojik analiz testleri yapılincaya kadar -80 dereceye kadar soğutulmuş derin dondurucularda saklandı. Anti-HAV IgM ve anti-HAV IgG antikor titreleri ELISA yöntemiyle belirlendi. Çalışmada DIA.PRO kiti kullanıldı. Cut off = negatif kontrol+ pozitif kontrol/3 olarak hesaplandı. Pozitif sonuç, cut off /S (örnek) oranının 1,1 ve daha üzeri olarak belirlendi. Aşı sonrası koruyucu antikor titresi 10 mIU/ml ( $Co/S \geq 1,1$ ) ve daha üzeri pozitif olarak kabul edildi.

**İstatistiksel inceleme** için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 programı kullanıldı. Kesikli değişkenler için yüzde ve sıklık değeri verildi. Sürekli değişkenler ise normal dağılıma uygun ise ortalama ve standart sapma olarak, normal dağılıma uygun değilse medyan ve aralık olarak sunuldu. Hasta grubunda, hastalık öncesi ve sonrası sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uymadığı için, Wilcoxon testi kullanıldı. SLE ve kontrol grubunun aşı sonrası serokonversiyon oranlarını karşılaştırmak için Ki-kare testi, aşı sonrası antikor titrelerini karşılaştırmak için normal dağılıma uymadığı için Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değeri  $<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### a. Hasta ve kontrol grubun demografik özellikleri:

Çalışmaya aldığımız 69 jSLE olgusunun cinsiyeti % 84,1'i (n=58) kızdı. Aşılınmış jSLE hastaların (n=30) ortalama yaşı  $16,7 \pm 3,2$  iken, hastalık süresi ise ortalama 4.0 yıldır (aralık 1,4-16,3 ve IQR 2,5-6,2). Sağlıklı grubun (n=39) ortalama yaşı  $12,2 \pm 3,3$  yıldır.

### b. Nonimmün jSLE tanılı hastaların ve kontrol grubun serolojik değerlendirilmesi:

Aşı öncesi jSLE hastalarının ve sağlam grubun anti-HAV IgG titresine bakıldı (0,44 IU/L'e karşılık 0,49 IU/L,  $p > 0,05$ ).

### c. İmmün jSLE tanılı hastaların ve kontrol grubun serolojik değerlendirilmesi:

Son aşıdan bir ay sonra (n=39) sağlam grupta ve (n=30) jSLE olgusunda anti- HAV IgG titre değerleri ölçüldü. jSLE hastaların anti-HAV IgG titre değerleri kontrol sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptandı (median 4,6'a karşı 11,9 IU/L,  $p = 0,02$ ).

Bununla birlikte jSLE hastaların bağışıklık sağlanma oranı (n=24/30, %80) kontrol sağlıklı grupla kıyasla daha düşük saptandı (n=33/39, % 84,6); bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,6$ ).

### d. jSLE tanılı hastaların aldığı immünsüpresif tedavinin antikor yanıtına etkisi:

Çalışma sürecinde 19 tane kortikosteroid kullanan jSLE olgusu vardı. Kortikosteroid kullanan hastaların bağışıklık sağlanma oranı kortikosteroid kullanmayan hastalardan daha düşük saptandı (%72,7'ye karşı %78,9); bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). Aynı zamanda, kullanılan immünsüpresif tedavi (hidroksiklorokin, azatiopürin, mikofenolat mofetil) hastaların bağışıklık sağlanma oranına anlamlı etki etmemiştir ( $p > 0,05$ ). Çalışma sürecinde rituksimab kullanan iki hastadan biri aşılama sonrası bağışıklık kazanmıştır.

**e. jSLE tanılı hastaların klinik ve laboratuvar değerlendirilmesi:**

İki doz aşı sonrası jSLE hastaların SLEDAI-2K skorunda ve anti-ds DNA düzeyinde artış saptanmadı. Aksine, iki doz aşı sonrası bu iki değerde düşüş saptandı. Bu düşüşün aşından daha çok immüsupresif tedaviye bağlı olduğu düşünüldü.

**f. jSLE tanılı hastalarda hepatit A aşısı sonrası gelişen yan etki:**

Aşılama sonrası jSLE hastalarda akut alevlenme ve aşıya karşı gelişen yan etki bildirilmedi. **Tablo 4.**

**Tablo 4:** İstatiksel analiz

	<b>jSLE</b>	<b>Kontrol grup</b>	<b>p</b>
<b>Yaş± S.D. (yıl)</b>	16,7±3.2 (aralık 9,3-24,6)	12,2±3.3 (aralık 6,5-18,1)	<0,05
<b>Kadın/Erkek</b>	2,3/1	0,86/1	<0,05
<b>Ortalama hastalık süresi,yıl (aralık)</b>	4,0 (1,4-16,3)	-	<0,05
<b>Aşı öncesi anti- HAV IgG titresi</b>			
<b>Medyan</b>	0,44 IU/L	0,49 IU/L	
<b>Aralık</b>	0,17-1,0	0,05-1,0	
<b>IQR</b>	0,39-0,56	0,21-0,85	>0,05
<b>Aşı sonrası anti- HAV IgG titresi</b>			
<b>Medyan</b>	4,6 IU/L	11,9 IU/L	
<b>Aralık</b>	0,2-36,3	0,32-21,2	
<b>IQR</b>	3,6-6,3	4,4-17,2	<0,05
<b>Aşı sonrası bağışıklık sağlanma oranı, %</b>	% 80 (n=24/30)	% 84,6 (n=33/39)	=0,6
<b>Aşı sonrası bağışıklık sağlanma oranı, %</b>			
<b>Kortikosteroid</b>			
<b>Alan (n=19)</b>	%72,7	-	
<b>Almayan (n=11)</b>	%78,9		>0,05
<b>SLEDAI-2K (medyan ve aralık)</b>			
<b>Aşı öncesi</b>	4 (0-12)		
<b>Aşı sonrası</b>	2 (0-10)	-	<0,05
<b>Anti-ds DNA değeri, (medyan ve IQR)</b>			
<b>Aşı öncesi</b>	36,7 (16-156)		
<b>Aşı sonrası</b>	36,8 (8-95)	-	<0,001

## 5. TARTIŞMA

jSLE hastalarında çift doz hepatit A aşısı sonrası yeterli bağışıklık sağlanma oranını değerlendirilen ve aşının güvenilirliğini araştıran bir çalışma bildiğimiz kadarıyla henüz yoktur. jSLE’da hepatit A aşısının serokonversiyon oranını araştıran sadece bir benzer çalışma vardır. Yunanistan’da yapılmış olan bu çalışmaya, erken çocukluk döneminde 2 doz hepatit A aşısı yapılmış 21 jSLE ve 79 sağlıklı çocuk dahil edilmiş. Bu çalışmada (0.ay), 12. ve 36. aylarda hasta ve sağlıklı gruptaki serokonversiyon oranları ve antikor titreleri karşılaştırılmış [79].

Grubumuz tarafından yapılan prospektif çalışma ile jSLE tanılı hastalarda inaktif hepatit A aşısı sonrası yeterli antikor yanıtının oluşup oluşmadığının, oluşan antikor yanıtının uygulanan tedavilerden etkilenip etkilenmediğinin, hastalığın seyrinde kötüleşmeye neden olup olmadığı ve aşının bu hastalarda güvenli olup olmadığı değerlendirilmes i amaçlandı.

Tekrarlayan enfeksiyonları ve hastalığın meydana getirdiği organ hasarını önlemek, jSLE hastalarında artık en önemli amaçlardan biri olmuştur [9, 80, 81].

Artmış enfeksiyon riskine karşın, bu hastalarda aşı uygulamalarının etkinlik ve güvenilirliği uzun yıllardır tartışma konusudur. Aşıların da enfeksiyon ajanlar gibi, değişik mekanizmalarla otoimmüniteyi tetikleyebileceği korkusuyla romatolojik hastalıklarda immünizasyon çalışmalarından mümkün olduğunca kaçınılmıştır. İmmünizasyon sonrası SLE gelişen ilk olgu 1943 yılında yayınlanmıştır. Ancak aşı sonrası indüklenen veya alevlenme gösteren olgu sayısı aslında oldukça az bildirilmiştir [82,83].

Hastalık alevlenmesini tetiklediği yönünde görüşler olmasına rağmen inaktif aşıların emniyetli olduğu, ancak immünsüpresif tedavi altında immün cevabının sınırlı olabileceği düşünülmektedir. Canlılaşlar (kızamık, kabakulak, kızamıkçık, polio, varisella, suçiçeği) bağışıklığı baskılanmış veya günde>20 mg kortikosteroid kullanan hastalarda kontrendikedir.

Erişkin SLE hastalarında immünizasyon üzerine yapılan araştırmalarda influenza aşısının ve polivalan pnömokok aşısının etkin ve güvenilir olduğu görülmüştür [59-63, 84, 85].

Çalışmamıza dahil edilen jSLE tanılı hastalarda inaktif hepatit A aşısı sonrası bağışıklık sağlanma oranı% 80 olarak saptandı. Kontrol sağlıklı grupta bu rakam % 84,6 olarak tespit edildi. Hastalarda her ne kadar bu oran düşük olsa da, istatistiksel olarak anlamlı değildi (  $p=0,6$ ). Ancak, jSLE hastalarında, aşı sonrası anti-HAV IgG titre değerlerinin kontrol sağlıklı gruba göre anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (medyan 4,6'a karşılık 11,9 IU/L,  $p=0,02$ ). Çalışma sürecinde 19 tane kortikosteroid kullanan jSLE hastasınının bağışıklık sağlanma oranı kortikosteroid kullanmayan hastalardan daha düşük saptandı (72,7%'ye karşı 78,9%). Ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Diğer immünsüpresif tedavileri alanlar ve almayanlarda (hidroksiklorokin (n=60), azatiopürin (n=19), mikofenolat mofetil (n=10)) bağışıklık sağlanma oranında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). İki doz aşı sonrası jSLE hastalarının SLEDAI-2K skorunda ve anti-ds DNA titresinde artış saptanmadı. Aşılama sonrası jSLE hastalarında aşya bağlı yan etki görülmedi.

Her ne kadar çalışmamızla aynı yöntem kullanılmamış olsa da, jSLE'da hepatit A aşısının serokonversiyon oranını araştıran sadece bir çalışma vardır. Yunanistan'da yapılmış olan bu çalışmaya, erken çocukluk döneminde 2 doz hepatit A aşısı yapılmış 21 jSLE ve 79 sağlıklı çocuk dahil edilmiş [79]. Tanı sırasında (0.ay), 12. ve 36. aylarda hasta ve sağlıklı gruptaki serokonversiyon oranları ve antikor titreleri karşılaştırılmış. Serokonversiyon oranı, jSLE hastalarında 0.ayda %95, 12.ayda %92, 36.ayda %89 iken; sağlıklı çocuklarda 0.ayda % 98, 12.ayda %97, 36.ayda % 96 olarak tespit edilmiş. Ancak, her ne kadar jSLE tanılı grupta serokonversiyon oranı zamanla daha çok azalmakta gibi görünse de, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p=0,4$ ;  $p=0,1$ ;  $p<0,06$ ). Anti-HAV IgG titre değerleri ise; jSLE tanılı hastalarda 0.ayda 167 mIU/ml, 12.ayda 131 mIU/ml, 36.ayda 134 mIU/ml; sağlıklı çocuklarda 0.ayda 249 mIU/ml, 12.ayda 218 mIU/ml, 36.ayda 202 mIU/ml olarak tespit edilmiştir. Antikor titreleri hasta grubunda hem immünosüpresif tedavi almadan önce, hem de tedavi alırken kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ( $p <0.01$ ). Bu çalışmadaki, jSLE tanılı hastalarda sadece kullanılan tedavinin değil, hastalığın

kendisinin de antikor titrelerini düşürdüğü, ancak serokonversiyon oranlarını etkilemediği sonucu, bizim çalışmamız ile paralellik göstermektedir.

Ancak, Brezilya’da yapılan bir çalışmada tam tersi olarak, influenza aşısı sonrası erişkin SLE hastalarındaki serokonversiyon oranı, sağlıklı kontrole göre anlamlı düşük saptanmıştır [85]. 2009 yılı influenza A (H1N1) pandemisinde etkili olan tek doz rekombinant influenza A (H1N1) aşısının, tedavi alan ve ilaçsız takip edilen SLE hastaları ile sağlıklı kontrollerdeki etkinliğini ve güvenilirliğini Mart 2010-Nisan 2010 tarihleri arasında araştırmışlar. Çalışmayı toplam 555 SLE olgusu ve 170 sağlıklı kişi alınmış. Bunlardan 480 SLE olgusu tedavi almaktayken, 75 olgu ilaçsız takip edilmekteymiş. Tedavi alan grupta, antimalaryal ilaç kullanan 105 olgu varken, kortikosteroid tedavisi alan 76 olguve diğer immüsupresif ajanları kullanan 95 olgu varmış. Aşılamadan 21 günsonra bakılan bağışıklık sağlanma oranı, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında tedavi alan SLE olgularında anlamlı olarak düşük saptandı (%59,0’a karşılık %80,0;  $p<0,0001$ ).

SLE hastalarında Hepatit B aşısının etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili çeşitli çalışmalar vardır [8, 86]. Bunlardan birisi çocuk hastalarda, diğeri de erişkin SLE hastalarında yapılmıştır. Türkiye’de 2008-2009 tarihleri arasında grubumuz tarafından yapılan prospektif çalışmaya 20 seronegatif jSLE olgusu ve 24 sağlıklı çocuk alınmıştır [8]. Üç doz rekombinant hepatit B aşısının son dozu sonrası antikor yanıtı değerlendirildiği bu çalışmada, jSLE olgularında bağışıklık sağlanma oranı %80 iken ve sağlıklı grubun tamamında yeterli bağışıklık sağlanmış. Ancak bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ( $p=0,49$ ). Yine jSLE olgularında ortalama geometrik anti-HBs titresi, sağlıklı kontrole göre belirgin düşük bulunmuş (310,38 IU/ml’ye karşılık 618,46 IU/ml). Bu da bizim çalışmamızda olduğu gibi hastalığın kendisine ve/veya immünosüpresif ilaçlara bağlı antikor titrelerinde düşüklük görülse de, yeterli bağışıklık sağlanma oranına ulaşılabileceğini göstermektedir. Brezilya’da 28 erişkin SLE hastasında rekombinant hepatit B aşısı sonrası, bağışıklık sağlanma oranı % 93 (  $n=26/28$ ) olarak tespit edilmiş.

SLE ve polisakkarit pnömokok aşısı arasındaki ilişki de daha önceden araştırılmıştır [87]. Bu çalışmada 42 seronegatif RA olgusuna, 24 seronegatif erişkin SLE olgusuna ve daha önce pnömokok aşısı uygulanmamış 20 sağlıklı kişiye tek doz 23-valan pnömokok aşısı uygulanmış. Yedi ayrı serotip polisakkarit kapsül içeren

(14,23F,4,8,9N,7F,2) bu aşıdan 1 ay sonra hasta olguların ve sağlıklı kontrol grubun bağışıklık sağlanma oranı değerlendirilmiş. Bu 3 grup arasında, yüksek antikor titrelerine sahip olgu sayıları açısından anlamlı fark saptanmamış. Ancak, 7 polisakkaritten hiçbirine ya da yalnızca birine serokonversiyon sağlayan hasta oranı RA grubunda %33,3 iken, SLE grubunda %20,8 olarak bulunmuş. Sağlıklı kontrol grubunda aşıya hiç cevabı olmayan birisi saptanmamış.

**Tablo 5:** jSLE ve SLE hastalarında immünizasyon sonrası bağışıklık sağlanma oranı ve antikor titresi

	<i>Çalışmamız</i>	<i>Maritsi ve ark. [79]</i>	<i>Borba ve ark. [91]</i>	<i>Kuruma ve ark. [92]</i>	<i>Elkayam ve ark.[93]</i>	<i>Aytac ve ark.[61]</i>
<b>Ülke</b>	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	Atina Üniversitesi Tıp Fakültesi	San-Paulo Üniversitesi Romatoloji Kliniği	San-Paulo Üniversitesi Romatoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği	Souraski Tıp Merkezi İsrail ve Minneapolis Tıp Merkezi ABD	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
<b>Aşı tipi</b>	Inaktif Hepatit A	Inaktif Hepatit A	İnaktif İnfluenza	Inaktif Hepatit B	23-valan Pnömonokok	Inaktif Hepatit B
<b>Yıl</b>	2016-2017	-	2010	2004-2005	2001	2008-2009
<b>Serokonversiyon oranı,%</b>						
<b>SLE</b>	80	92	59	93	76,9	80
<b>Kontrol</b>	84,6	97	80	-	80,3	100
<b>Antikor titresi,</b>						
<b>SLE</b>	4,6 IU/l	144 mIU/ml	-	-	-	310,38 IU/ml
<b>Kontrol</b>	11,9 IU/l	223 mIU/ml	-	-	-	618,46 IU/ml

Çalışmamızda 19 adet kortikosteroid kullanan jSLE olgusu vardı. Kortikosteroid alan hastalarda bağışıklık sağlanma oranı, kortikosteroid kullanmayan hastalardan daha düşük saptandı (%72,7'ye karşılık %78,9); ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Aynı zamanda, kullanılan diğer immünsüpresif tedavilere göre (hidroksiklorin, azatiopürin, mikofenolat mofetil), hastaların bağışıklık sağlanma oranlarındafark yoktu. Çalışma sürecinde rituksimab kullanan iki hastadan birinde,

aşılama sonrası yeterli bağışıklık yanıt elde edilebildi. Daha önce grubumuzun yapmış olduğu çalışmada da benzer sonuç elde edilmiştir [8]. Bu çalışmada da kortikosteroid alan (n=17) olguların anti-HBs antikor titresi, kortikosteroid almayan (n=3) olgulardan daha düşük saptanmıştır (282,6 IU/ml'ye karşılık 411,7 IU/ml); istatistiksel olarak anlamlı değildi ( p=0,81). Yine başka bir çalışmada, tedavi alan SLE olgularında influenza aşısı sonrası serokonversiyon sağlanma oranı, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptanmıştır (%59,0'a karşılık %80,0; p<0,0001) [85].

Bununla birlikte aynı çalışmada, ilaçsız takip edilen SLE hastalarının ve sağlıklı grubun serokonversiyon oranlarının paralellik gösterdiği görülmüştür (%72,0'ye karşılık %80,0; p=0,18).

Aşıya bağlı yan etkiler ve güvenilirlik açısından hastalar yakından izlendi. Çalışmamızda aşı öncesi ve aşılarından bir ay sonra, jSLE olgularında yapılan laboratuvar incelemelerinde, anti-dsDNA antikor değerleri ölçüldü. jSLE olgularının klinik alevlenme açısından SLEDAI-2K skorları hem aşı öncesi hem aşı sonrası hesaplandı. İki doz aşı sonrası hem hastalık aktivite skorunda, hem de anti ds-DNA titresinde artış saptanmadı; hatta aşı öncesi değerlere göre iyileşme vardı. Bu iyileşmenin, immünsüpresif tedaviyle oluştuğu düşünüldü. Benzer çalışmalarda da aşı sonrası hastaların aktivite skorları değerlendirilmiştir (Tablo12). Hepatit B ve pnömokok aşıları sonrasında, hastalık aktivitelerinde anlamlı bir artış saptanmadığı görülmüş [8, 86, 87].

**Tablo 6:** Çeşitli çalışmalarda, jSLE veya SLE olgularının çeşitli aşılarla immünizasyon öncesi ve sonrası SLEDAI-2K skoru

	<b>Çalışmamız</b>	<i>Aytac ve ark. [61]</i>	<i>Elkayam ve ark. [93]</i>	<i>Kuruma ve ark. [92]</i>
<b>Uygulanan aşı</b>	<b>İnaktif Hepatit A</b>	<i>İnaktif Hepatit B</i>	<i>23-valan pnömokok</i>	<i>İnaktif Hepatit B</i>
<b>Aşı öncesi SLEDAI-2K</b>	4 (0-12)	3,20 (0-8)	4,41	0,14
<b>Aşı sonrası SLEDAI-2K</b>	2 (0-10)	4,60 (0-12)	4,47	0,36
<b>p değeri</b>	<0,05	-	0,67	0,11

*Aytac ve ark.* [8] tarafından yapılan jSLE ve hepatit B çalışmasında, aşı sonrası SLEDAI-2K skorunun 10 ve üstünde olması, alevlenme olarak kabul edilmiş. İlk doz aşı sonrası 1 hastada, ikinci doz aşı sonrası 2 hastada, 3 doz sonrası 1 hastada olmak üzere toplam 4 hastada alevlenme görülmüş. Bu alevlenen hastaların sadece birinde serokonversiyon gelişmiştir.

Çalışmamız sürecinde aşılama sonrası jSLE hastalarında, aşıya bağlı yan etki gözlenmemiştir. SLE hastalarında, aşı sonrası yan etki ve güvenilirliği değerlendiren çeşitli çalışmalar vardır. *Aytac ve ark.* [8] tarafından yapılan jSLE ve hepatit B çalışmasında, aşı sonrası yan etki bildirilmemiştir. *Borba ve ark.* [85] tarafından yapılan erişkin SLE ve influenza çalışmasında, aşı sonrası ciddi yan etki bildirilmemiştir; ancak küçük lokal reaksiyonlar (%8,6'ya karşı %17,6) ve hafif sistemik reaksiyonlar (%18,3'ya karşı %27,6) SLE hastalarda daha sık bildirilmiştir. *Elkayam ve ark.* [87] tarafından yapılan SLE, RA hastalarda pnömokok aşısı çalışmasında, bir SLE hastada aşı sonrası 5 gün süren plevral ağrı bildirilmiştir.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlılıkları vardı. Çalışmamızın süresi kısıtlı olduğundan, jSLE hastaları uzun dönem antikor yanıtı, aşının uzun dönem yan etkileri ve hastalık alevlenmesi açısından değerlendirilemedi. Kontrol grubumuz ile hasta grubumuzun yaş ortalamaları eşleştirilemedi.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak, Hepatit A enfeksiyonunun önleminde, immünizasyonun jSLE hastalarında etkili ve güvenilir olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız, jSLE tanılı hastaların hepatit A aşısı sonrası bağışıklık sağlanma oranını ve güvenilirliğini değerlendirilen ilk prospektif araştırma olması nedeniyle önem arz etmektedir. Tarafımızca yapılan bu prospektif klinik çalışma neticesinde jSLE hastalarına uygulanan çift doz hepatit A aşısının iyi tolere edildiği ve ciddi yan etki oluşturmadığı görüldü. Bu hastaları sağlıklı kontrol grup ile kıyasladığımızda, antikor titreleri düşük olsa da, yeterli oranda serokonversiyon geliştiği görüldü. Her ne kadar az oranda da olsa, jSLE olgularındaki, serokonversiyon oranının düşük saptanması ve antikor titresinin görece daha düşük seviyelerde olmasının altında yatan neden olarak hastalığın kendisi ve/veya immünoşüpresif tedaviler düşünüldü.

Sonuç olarak, hepatit A aşısının jSLE hastalarında yeterince bağışıklık sağladığı ve oldukça güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.

## 7. ÖZET

**Mertoglu, S. Jüvenil Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarında Hepatit A Aşılması ve Bağışık Yanıtın Değerlendirilmesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2018.**

**Amaç:** Bu çalışmada, jSLE ve sağlıklı bireylerde hepatit A aşısı sonrası antikor titrelerini ve seropozitifliklerini karşılaştırmayı amaçladık. Ayrıca immünsüpresif ilaçların ve hastalık aktivitesinin antikor yanıtları üzerindeki etkisini de inceledik.

**Gereç ve yöntemler:** Çalışmaya 69 adet jSLE tanısıyla izlenen olgu alındı. Öncelikle bu hastaların, anti-HAV IgM ve anti-HAV IgG titrelerine bakıldı. Altmış dokuz (n=69) olgudan, otuz yedisi (n=37) seronegatif olarak değerlendirildi ve hepatit A aşılması için uygun bulundu. Bununla birlikte yedi (n=7) jSLE olgusu çalışmaya katılmayı reddetti. Sonuç olarak anti-HAV IgG negatif 30-jSLE olgusuna ve 39-sağlıklı çocuğa iki doz Hepatit A aşısı uygulandı (0. Ay ve 6 ay sonrasında). Aşı uygulaması sonrasında iki grup arasındaki anti-HAV IgG titre değerleri karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya aldığımız 69 jSLE olgusunun cinsiyeti 84,1%'i (n=58) kızdı. Aşılınmış jSLE hastaların (n=30) ortalama yaşı  $16,7 \pm 3,2$  iken hastalık süresi ise ortalama 4.0 yıldır (aralık 1,4-16,3 ve IQR 2,5-6,2). Aşı öncesi jSLE hastalarının ve sağlam grubun anti-HAV IgG titresine bakıldı (0,44 IU/L'e karşılık 0,49 IU/L,  $p>0,05$ ). Son aşıdan bir ay sonra (n=39) sağlam grupta ve (n=30) jSLE olgusunda anti-HAV IgG titre değerleri ölçüldü. jSLE hastalarının anti-HAV IgG titre değerleri kontrol sağlıklı grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak düşük saptandı (median 4,6'a karşı 11,9 IU/L,  $p=0,02$ ). Bununla birlikte jSLE hastaların bağışıklık sağlanma oranı (n=24/30, 80%) kontrol sağlıklı grupla kıyasla daha düşük saptandı (n=33/39, 84,6%); bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,6$ ). İki doz aşı sonrası jSLE hastaların SLEDAI-2K skorunda ve anti-ds DNA düzeyinde artış saptanmadı. Aksine, iki doz aşı sonrası bu iki değerde düşüş saptandı. Bu düşüşün aşıdan daha çok immünsüpresif tedaviye bağlı olduğu düşünüldü. Çalışma sürecinde 19 kortikosteroid kullanan jSLE olgusu dahildir. Kortikosteroid kullanan hastaların bağışıklık sağlanma oranı kortikosteroid kullanmayan hastalardan daha düşük saptandı (72,7%'ye karşı 78,9%); bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Aynı zamanda, kullanılan immünsüpresif tedavi (

hidroksiklorokin, azatiopürin, mikofenolat mofetil) hastaların bağışıklık sağlanma oranına anlamlı etki etmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışma sürecinde rituksimab kullanan iki hastadan biri aşılama sonrası bağışıklık kazanmıştır. Aşılama sonrası jSLE hastalarında akut alevlenme ve aşuya yan etki bildirilmedi.

**Çıkarımlar:** Aşılamadan sonra anti-HAV IgG antikor titreleri sağlıklı gruptan daha düşük bulunmasına rağmen, jSLE hastalarının önemli bir kısmı seropozitifdir. Anti-HAV IgG antikor titre düzeyinin immünsüpresif tedavilerden (azatiopürin, hidroksiklorokin) etkilenmemiş olduğu gözüksede, bununla bağlı ileri prospektif çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Sonuç olarak; Hepatit A aşısının jSLE hastalarında yeterince bağışıklık sağlandığı ve oldukça güvenli olduğu sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Jüvenil sistemik lupus eritematozus, Hepatit A aşılması

## 8. ABSTRACT

**Mertoglu, S. Hepatitis A virus vaccination in juvenile-onset systemic lupus erythematosus. Department of Pediatrics. Thesis. İstanbul. 2018**

**Objectives:** In the present study, we aimed to compare the level antibody titers and frequency of seropositivity in juvenile SLE and healthy subjects after hepatitis A vaccination. Besides, we examined the effect of immunosuppressive drugs and disease activity on antibody responses.

**Material and Methods:** Sixty-nine juvenile SLE patients were enrolled in the study. Initially, we evaluated anti-HAV IgM and anti-HAV IgG titers in juvenile SLE patients. Of the 69 subjects, 37 patients were seronegative and eligible for hepatitis A vaccination. However, 7 juvenile SLE patients refused to participate to the study. Finally, anti-HAV Ig M and Ig G negative 30 patients and 39 healthy subjects were vaccinated with two doses of hepatitis A vaccine (at 0 months and at sixth months) After vaccinations, anti-HAV Ig G titers were measured and compared between two groups.

**Results:** Of the 69 jSLE patients, %84.1 (n=58) were female. The mean age of jSLE patients who had been vaccinated (n=30) was  $16.7 \pm 3.2$  years and median disease duration was 4.0 years (range 1.4-16.3 and IQR 2.5-6.2). Baseline anti HAV IgG titers were comparable between healthy controls and jSLE patients (0.49 IU/L *versus* 0.44 IU/L,  $p>0.05$ ). Anti-HAV Ig G concentrations were measured one month after the last dose vaccination in 30 patients with jSLE and 39 control subjects. Anti-HAV Ig G titer of the jSLE patients was significantly lower than that of the healthy controls (median 4.6 *versus* 11.9 IU/L,  $p=0.02$ ). Although the rate of seropositivity was lower in juvenile SLE patients (n=24/30, 80%) compared to healthy controls (n=33/39, 84.6%); this was not statistically significant ( $p=0.6$ ). There was not any increase in median SLEDAI-2K scores and anti-ds DNA levels after two doses of vaccine. Unexpectedly, the median SLEDAI-2K score and anti-ds DNA levels have significantly decreased after two doses of vaccinations. This decline was attributed to the immunosuppressive treatment rather than the vaccine itself. There were 19 subjects on corticosteroid therapy during the study period. Seroconversion rate of subjects without corticosteroid was higher

compared to the patients with corticosteroid therapy (%78.9 versus 72.7%); however, this difference was not significant ( $p>0.05$ ). Also, the rate of seropositivity was not affected with respect to the usage of other immunosuppressive drugs; such as hydroxychloroquine, azathioprine and mycophenolate mophetil ( $p>0.05$ ). Among the 2 patients on rituximab therapy during the study period, one was able to gain seropositivity after vaccination. No flare of SLE and no adverse reaction were observed in any patient throughout the study.

**Conclusion:** Although anti-HAV Ig G antibody titers after vaccination have found to be somewhat lower than that of the healthy subjects, an adequate seroconversion was achieved at the end of the study in juvenile SLE patients. Antibody titers against hepatitis A vaccine were not affected by immunosuppressive drugs such as corticosteroid, azathioprine, and hydroxychloroquine; however, this needs to be clarified by large prospective studies. According to these results, we conclude that hepatitis A vaccine is adequately immunogenic and quite safe in juvenile SLE patients.

**Key words:** Juvenile-onset systemic lupus erythematosus, Hepatit A vaccination.

## 9. KAYNAKLAR

1. Tucker, L., et al., Adolescent onset of lupus results in more aggressive disease and worse outcomes: results of a nested matched case–control study within LUMINA, a multiethnic US cohort (LUMINA LVII). *Lupus*, 2008. 17(4): p. 314-322.
2. Borgia RE, Silverman ED. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27: 483-92.
3. Roman, M.J., et al., Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 2003. 349(25): p. 2399-2406.
4. Hersh, A.O., et al., Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood-and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*, 2009. 61(1): p. 13-20.
5. Tekay, F., Hakkâri Devlet Hastanesine Başvuran 0–14 Yaş Grubu Çocuklarda Hepatit A Sıklığı. *Dicle Tıp Dergisi*, 2006. 33: p. 245-247.
6. Arvas, G., B. Kaya, and M. Berktaş, The seroprevalance of acute hepatitis A in 0-18 age group children who applied to Iğdir State Hospital/Iğdir Devlet Hastanesine başvuran 0-18 yaş grubu cocuklarda akut hepatit A seroprevalansi. *Journal of Pediatric Infection*, 2011. 5(4): p. 129-132.
7. Yoldaş, Ö., A. Bulut, and M. Altındiş, Hepatit A enfeksiyonlarına güncel yaklaşım. *Viral Hepatit Dergisi*, 2012. 18(3): p. 81-6.
8. Aytac, M. B., Kasapcopur, Ö., Aslan, M., Erener-Ercan, T., Cullu-Cokugras, F., & Arisoy, N. (2011). Paediatric rheumatology Hepatitis B vaccination in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology*, 29, 882-886.
9. Silverman E, Eddy A. Systemic lupus erythematosus (2011) In: Cassidy JT, Petty RE (eds) *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 5th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp 315-343.
10. MICHET, C.J., et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other connective tissue diseases in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. in *Mayo Clinic Proceedings*. 1985. Elsevier.
11. Hochberg, M.C., Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 1997. 40(9): p. 1725-1725.
12. Edwards, C.J. and C. Cooper, Early environmental exposure and the development of lupus. *Lupus*, 2006. 15(11): p. 814-819.

13. Vilar, M.J. and E.I. Sato, Estimating the incidence of systemic lupus erythematosus in a tropical region (Natal, Brazil). *Lupus*, 2002. 11(8): p. 528-32.
14. Larsen, R.A., Family studies in systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Epidemiology*, 1972. 25(4): p. 187-190.
15. Deafen, D., et al., A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 1992. 35(3): p. 311-318.
16. Slingsby, J.H., et al., Homozygous hereditary C1q deficiency and systemic lupus erythematosus: a new family and the molecular basis of C1q deficiency in three families. *Arthritis & Rheumatology*, 1996. 39(4): p. 663-670.
17. Provost, T.T., F.C. Arnett, and M. Reichlin, Homozygous C2 deficiency, lupus erythematosus, and ANTI-Ro (SSA) antibodies. *Arthritis & Rheumatology*, 1983. 26(10): p. 1279-1282.
18. Fielder, A., et al., Family study of the major histocompatibility complex in patients with systemic lupus erythematosus: importance of null alleles of C4A and C4B in determining disease susceptibility. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1983. 286(6363): p. 425-428.
19. Schur, P., Genetics of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 1995. 4(6): p. 425-437.
20. Sullivan, K.E., Genetics of systemic lupus erythematosus: clinical implications. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2000. 26(2): p. 229-256.
21. Rullo, O.J. and B.P. Tsao, Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*, 2012: p. annrheumdis-2012-202351.
22. Hu, N., et al., Abnormal histone modification patterns in lupus CD4+ T cells. *The Journal of rheumatology*, 2008. 35(5): p. 804-810.
23. Hughes, T., et al., Evidence for gene-gene epistatic interactions among susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 2012. 64(2): p. 485-492.
24. Javierre, B.M., et al., Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Genome research*, 2010. 20(2): p. 170-179.
25. Lehmann, P. and B. Homey, Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*, 2009. 8(6): p. 456-461.
26. Wang, G., et al., Ultraviolet B exposure of peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus inhibits DNA methylation. *Lupus*, 2009. 18(12): p. 1037-1044.

27. Evans, A., EB virus antibody in systemic lupus erythematosus. *The Lancet*, 1971. 297(7707): p. 1023-1024.
28. Harley, J., et al., The curiously suspicious: a role for Epstein-Barr virus in lupus. *Lupus*, 2006. 15(11): p. 768-777.
29. Harley, J.B. and J.A. James, Epstein-Barr virus infection induces lupus autoimmunity. *BULLETIN-HOSPITAL FOR JOINT DISEASES NEW YORK*, 2006. 64(1/2): p. 45.
30. James, J.A., et al., Systemic lupus erythematosus in adults is associated with previous Epstein- Barr virus exposure. *Arthritis & Rheumatology*, 2001. 44(5): p. 1122-1126.
31. Zandman- Goddard, G., et al., Exposure to Epstein–Barr virus infection is associated with mild systemic lupus erythematosus disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2009. 1173(1): p. 658-663.
32. Moore, T.L., et al. Parvovirus infection mimicking systemic lupus erythematosus in a pediatric population. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1999. Elsevier.
33. Athreya, B., et al., Adenohypophyseal and sex hormones in pediatric rheumatic diseases. *The Journal of rheumatology*, 1993. 20(4): p. 725-730.
34. Rubtsov, A.V., et al., Genetic and hormonal factors in female-biased autoimmunity. *Autoimmunity reviews*, 2010. 9(7): p. 494-498.
35. Sheriff, A., et al., Apoptosis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics*, 2004. 30(3): p. 505-527.
36. Rajagopalan, S., et al., Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. *Blood*, 2004. 103(10): p. 3677-3683.
37. Korn, T., et al., IL-17 and Th17 Cells. *Annual review of immunology*, 2009. 27: p. 485-517.
38. Linker-Israeli, M., et al., Elevated levels of endogenous IL-6 in systemic lupus erythematosus. A putative role in pathogenesis. *The Journal of Immunology*, 1991. 147(1): p. 117-123.
39. Stohl, W., SLE-systemic lupus erythematosus: a BlySful, yet BAFFling, disorder. *Arthritis Res Ther*, 2003. 5(3): p. 136.
40. Sherer, Y., et al. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2004. Elsevier.
41. Inês, L., et al., Classification of Systemic Lupus Erythematosus: Systemic Lupus International Collaborating Clinics Versus American College of Rheumatology

- Criteria. A Comparative Study of 2,055 Patients From a Real- Life, International Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis care & research*, 2015. 67(8): p. 1180-1185.
42. Weening, J.J., et al., The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney international*, 2004. 65(2): p. 521-530.
  43. Hagelberg, S., et al., Longterm followup of childhood lupus nephritis. *The Journal of Rheumatology*, 2002. 29(12): p. 2635-2642.
  44. Fine, D.M., Pharmacological therapy of lupus nephritis. *Jama*, 2005. 293(24): p. 3053-3060.
  45. Steinlin, M.I., et al., Neurologic manifestations of pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatric neurology*, 1995. 13(3): p. 191-197.
  46. Benseler, S. and E. Silverman, Lupus eritematoso sistémico. *Pediatr Clin N Am*, 2005. 52: p. 443-467.
  47. Guevara, J.P., B.J. Clark, and B.H. Athreya, Point prevalence of cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*, 2001. 28(4): p. 854-859.
  48. Beresford, M., et al., Cardio-pulmonary involvement in juvenile systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2005. 14(2): p. 152-158.
  49. Ramos-Casals, M., et al., Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients. *Medicine*, 2006. 85(2): p. 95-104.
  50. Lehman, T.J. and K. Onel, Intermittent intravenous cyclophosphamide arrests progression of the renal chronicity index in childhood systemic lupus erythematosus. *The Journal of pediatrics*, 2000. 136(2): p. 243-247.
  51. Kliegman, et al., *Nelson Textbook of Pediatrics E-Book*. 2007: Elsevier Health Sciences.
  52. Delves PJ, Roitt IM. The immune system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 37-49.
  53. Kamradt T, Mitchison NA. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med* 2001; 344:655-664.
  54. Fei Y., et al. Death causes and pathogens analysis of systemic lupus erythematosus during the past 26 years. *Clin Rheumatol* 2014; 33:57-63.
  55. Mok CC., et al. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum* 2011; 63:1182-1189.
  56. Ruiz-Irastorza G., et al. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:R109.

57. Doria A, Canova M, Tanon M, Zen M, Rampudda E, Bassi N, Atzeni F. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews* 2008;8:24–28
58. Csuka D., et al. Effective humoral immunity against diphtheria and tetanus in patients with systemic lupus erythematosus or myasthenia gravis. *Mol Immunol* 2013; 54:453–456.
59. Battafarano DF, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1828–1834.
60. Brown MA, Bertouch JV. Rheumatic complications of influenza vaccination. *Aust N Z J Med* 1994; 24: 572–573.
61. Lasky T, et al. The Guillian-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998; 339: 1797–1802.
62. Kelsall JT, et al. Microscopic polyangiitis after influenza vaccination. *J Rheumatol* 1997; 24: 1198–1202.
63. Elkayam O, et al. Pneumococcal vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: Effects on generation of autoantibodies. *Autoimmunity* 2005; 38: 493–496.
64. Tarjan P, et al. No short-term immunological effects of Pneumococcus vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 211–215.
65. Schattner A. Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and significance of autoimmune manifestations after viral vaccines. *Vaccine* 2005; 23: 3876–3886.
66. Cooper GS, et al. Risk factors for development of systemic lupus erythematosus: allergies, infections, and family history. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 982–989.
67. Hadler SC. Global impact of hepatitis A virus infection: changing patterns. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991:14-20.
68. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998; 351:1643-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)01304-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)01304-X)
69. World Health Organisation (WHO). Position paper on Hepatitis A vaccines. Geneva: World Health Organization. 2010 [<http://www.who.international>]
70. Dökmetaş İ. HAV İnfeksiyonunun Epidemiyoloji ve Patogenezi. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. *Viral Hepatit 2007*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2007:51-60.
71. Yamazhan T. Hepatit A: Epidemiyoloji, Bulaşma Şekli ve Korunma. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2010;3(1):7-10.

72. Hollinger FB, Emerson SU. Hepatitis A virus. In: Knipe DM, Howley PM (eds): Fields virology. 4th ed. New York. Lippincott Williams & Wilkins. pp: 799-840, 2001.
73. Sağlık Bakanlığı. Hepatit A vaka ve ölüm sayıları, morbidite ve mortalite hızları, 1990-2005. 2010 [<http://www.saglik.gov.tr>]
74. Nothdurft DH. Hepatitis A vaccines expert review of vaccines. 2008; 7:535-45. Nainan OV, Xia G, 68. Vaughan G, Margolis HS. Diagnosis of hepatitis A virus infection: a molecular approach. Clin Microbiol Rev 2006; 19:63-79. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.19.1.63-79.2006> PMID:19669361 PMCID:2716766
75. Alhan E. Hepatit A aşısı rutin kullanıma girmeli mi? 45. Türk Pediatri Kongresi, 16-21 Haziran 2009, Kapodokya/Neveşehir: Türkiye.
76. Payne L, Coulombier D. Hepatitis A in the European Union: responding to challenges related to new epidemiological patterns. Euro Surveill 2009; 14:pii19101. PMCID:2937566
77. Cheney CP, Chopra S, Hepatitis A virus vaccination and postexposure prophylaxis. UpToDate 2008 (16.2)
78. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB: Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* 29(2):288–291, 2002.)
79. D. Maritsi, D. Eleftheriou, M. Onoufriou, G. Vartzelis: Decreased antibodies against hepatitis A in previously vaccinated treatment naïve juvenile SLE patients: a prospective case control study. PMID: 28281464, *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2017.
80. Perfumo, F. and A. Martini, Lupus nephritis in children. *Lupus*, 2005. 14(1): p. 83-88.
81. Ravelli, A., et al., Assessment of damage in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: A multicenter cohort study. *Arthritis Care & Research*, 2003. 49(4): p. 501-507.
82. O'Neill, S.G. and D.A. Isenberg, Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety. *Lupus*, 2006. 15(11): p. 778-83.
83. Fox RA. Disseminated lupus erythematosus: an allergic disease? *Arch Path* 1943; 36: 311–315.
84. Van Assen S, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:414–422.
85. Borba EF, et al. Influenza A/H1N1 vaccination of patients with SLE: can antimalarial drugs restore diminished response under immunosuppressive therapy? *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51:1061– 1069.

86. Kuruma, K. A. M., et al. "Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus." *Lupus* 16.5 (2007): 350-354.
87. Elkayam, O., Paran, D., Caspi, D., Litinsky, I., Yaron, M., Charboneau, D., & Rubins, J. B. (2002). Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clinical Infectious Diseases*, 34(2), 147-153.

