

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SLE TANILI HASTALARDA FRAGMENTE QRS İNCELEMESİ

DR. BERNA KARSLI

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2021

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SLE TANILI HASTALARDA FRAGMENTE QRS İNCELEMESİ

DR. BERNA KARSLI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. M. BURHAN OFLAZ

KONYA, 2020

TEŞEKKÜR

Eğitimim süresince yaptığı katkılardan dolayı Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Sayın Prof. Dr. İsmail Reisli'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez danışmanım olarak yaptığı katkılardan dolayı değerli hocam Sayın Prof. Dr. M. Burhan Oflaz'a

Yetişmemde emeği olan Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Tez çalışması aşamasında desteklerini esirgemeyen Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı Öğretim Üyelerine,

Asistanlık dönemimde beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum yan dal asistanı, asistan, hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen bugünlere gelmeme emek veren aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. BernaKARSLI
Nisan2021

ÖZET

SLE TANILI HASTALARDA FRAGMENTE QRS İNCELEMESİ

DR. BERNA KARSLI

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2021

Amaç: Sistemik lupus eritematosus (SLE) sık görülen, birçok organ ve sistem tutulumuyla seyredilen otoimmün, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. SLE tanılı hastalarda kardiyak tutulum sıktır. Bir EKG bulgusu olan fragmente QRS (f QRS) ise myokardiyal fibrozisi göstermektedir. Çalışmamız SLE tanılı çocuk hastaların kardiyovasküler tutulum açısından fragmente QRS analizi ile değerlendirilmesi amacıyla yapılmıştır.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji polikliniğine Nisan 2019 ile Nisan 2021 tarihleri arasında başvuran, Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE) tanılı 27 hasta ve yaş, cinsiyet açısından benzer nitelikte olan 26 sağlıklı çocuk çalışmamıza dâhil edilmiştir. Hastalarımızın dosyaları geriye dönük olarak incelenmiştir. Hasta grubun laboratuvar parametreleri ve SLEDAI skorları ile birlikte tüm olguların demografik özellikleri, risk faktörleri, organ tutulumları, EKG ve EKO bulguları değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler için SPSS 25 paket programı kullanılmış olup $p<0,05$ olması anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Hasta grubunu yaşları 8,17 ile 18 (Ort. = $15,80 \pm 2,63$) arasında değişen 8'i (%29,6) kız, 19'u (%70,4) erkek olmak üzere toplam 27 sistemik lupus eritamatozus (SLE) hastası, kontrol grubunu yaşları 8 ile 18 (Ort. = $14,42 \pm 3,67$) arasında değişen 8'i (%30,8) kız, 18'i (%69,2) erkek olmak üzere toplam 26 sağlıklı çocuk oluşturmaktadır. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, boy, vücut kitle indeksi değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda vücut ağırlığının, EKG sonuçlarında PR, P max, P dispersiyonu, QT dispersiyonu ve QTcMax değerlerinin, EKO bulgularında ise IVSd (mm), LVPWd (mm) ve SPAB (mmHg) değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu gösterilmiştir. ($p<0,05$). Hastaların EKG sonuçları değerlendirildiğinde 9'unda (% 33,3) f-QRS bulgusu pozitif iken 18'inde (% 66,7) f-QRS negatiftir. f-QRS pozitif olan hastaların sadece hidroklorokin tedavisi alma oranlarının f-QRS negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Ayrıca hasta grubunda SLEDAI skorları 10'un üzerinde olanların hemoglobin değerlerinin anlamlı olarak daha düşük; ESH, CRP ve trigliserit değerlerinin ise anlamlı olarak daha yüksek olduğu gösterilmiştir ($p<0,05$).

Sonuç: SLE tanılı çocuk hastalarda fQRS literatürde daha önce çalışılmamıştır. Çalışmamızda f-QRS pozitif hastaların sadece hidroklorokin tedavisi alma oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bulgularımızın daha kapsamlı çalışmalar ile literatüre katkı sağlamasını temenni ediyoruz.

Anahtar Kelimeler:Sistemik lupus eritematosus, Ekokardiyografi, Elektrokardiyografi, Fragmente QRS

ABSTRACT

FRAGMENTED QRS EXAMINATION IN PATIENTS WITH A DIAGNOSIS OF SLE

BERNA KARSLI, MD

DISSERTATION, KONYA, 2021

Objective: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a common, autoimmune, chronic inflammatory disease that may affect many organs and systems. Cardiac involvement is common in patients diagnosed with SLE. Fragmented QRS (f QRS), which is an ECG finding, shows myocardial fibrosis. Our study was conducted to evaluate pediatric patients with SLE in terms of cardiovascular involvement using fragmented QRS analysis.

Method: 27 patients diagnosed with Systemic Lupus erythematosus (SLE) and 26 healthy children with similar age and gender admitted to Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty Pediatric Nephrology outpatient clinic between April 2019 and April 2021 were included in our study. The files of our patients were analyzed retrospectively. The demographic characteristics, risk factors, organ involvement, ECG and ECHO findings of all cases were evaluated together with the laboratory parameters and SLEDAI scores of the patient group. SPSS 25 package program was used for statistical analysis and $p < 0.05$ was considered significant.

Results: The patient group included a total of 27 child with systemic lupus erythematosus, 8 (29.6%) girls and 19 (70.4%) boys, aged between 8.17 and 18 (Mean = 15.80 ± 2.63). The control group consists of a total of 26 healthy children, 8 (30.8%) girls and 18 (69.2%) boys, aged between 8 and 18 (Mean = 14.42 ± 3.67). It was observed that there was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of age, gender, height and body mass index values. In our study, it was found that body weight, PR, P max, P dispersion, QT dispersion and QTcMax values in ECG results and IVSd (mm), LVPWd (mm) and SPAB (mmHg) values in ECHO findings were statistically significantly higher in the patient group compared to the control group ($p < 0.05$). When the ECG results of the patients were evaluated, the f-QRS finding was positive in 9 (33.3%), while the f-QRS finding was negative in 18 (66.7%). It was found that the rate of taking only hydroxychloroquine treatment in f-QRS positive patients was statistically significantly higher than those with f-QRS negative ($p < 0.05$). In addition, the hemoglobin values of patients with SLEDAI scores above 10 in the patient group were significantly lower; ESR, CRP and triglyceride values were shown to be significantly higher ($p < 0.05$).

Conclusion: fQRS in pediatric patients with SLE has not been studied before in the literature. In our study, it was found that the rate of receiving only hydroxychloroquine treatment was higher in f-QRS positive patients. We hope that our findings will contribute to the literature with more comprehensive studies.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Echocardiography, Electrocardiography, Fragmented QRS

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLOLAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENELBİLGİLER	3
2.1. Sistemik Lupus Eritamatozus	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Etiyopatogenez	3
2.1.3.1 Çevresel faktörler.....	4
2.1.3.1.1 Ultraviyole (UV) Işınlr.....	4
2.1.3.1.2 İlaçlar	4
2.1.3.1.3 Enfeksiyöz Ajanlar	4
2.1.3.1.4 Hormonlar	4
2.1.3.2 Genetik Yatkınlık.....	5
2.1.3.3 İmmunolojik Disfonksiyon	6
2.1.4 Klinik Bulgular	7
2.1.4.1 Konstitüsyonel Semptomlar	8
2.1.4.2 Böbrek tutulumu.....	8
2.1.4.3 Hematolojik Tutulum.....	10
2.1.4.4 Deri ve Mukoza Tutulumu	11
2.1.4.5 Kas-iskelet tutulumu	13
2.1.4.6 Nöropsikiyatrik tutulum	13
2.1.4.7 Pulmoner tutulum	15
2.1.4.8 Gastrointestinal Sistem Tutulumu	15

2.1.4.9 Kardiyak Tutulum	16
2.1.4.9.1 Kapak tutulumu	16
2.1.4.9.2 Miyokard tutulumu	17
2.1.4.9.3 Perikard tutulumu.....	17
2.1.4.9.4 Neonatal lupus	18
2.1.4.9.5 Koroner arter hastalığı.....	18
2.1.4.9.6 Antifosfolipid Antikor Sendromu.....	18
2.1.5 Labratuvar Bulguları.....	19
2.1.6 Tanı	21
2.1.7 Tedavi.....	24
2.1.8 Prognoz	25
2.2 Ekokardiyografi.....	26
2.3 Elektrokardiyografi	26
2.3.1 P dispersiyonu	28
2.3.2 QT ve QT dispersiyonu	28
2.3.3 QTC ve QTC dispersiyonu.....	29
2.3.4 Fragmente QRS.....	29
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1. Çalışma Gruplarının seçimi.....	34
3.2. Elektrokardiyografik İnceleme.....	35
3.3. Ekokardiyografik İnceleme	36
3.4. İstatistiksel Analiz.....	37
4. BULGULAR.....	39
4.1 Genel Özellikler	39
4.2 Risk Faktörleri.....	39
4.3 Şikâyet, Bulgu ve Sistem Tutulumları.....	41
4.4 Laboratuvar Bulguları	43
4.5 Elektrokardiyografi Bulguları.....	45
4.6 Ekokardiyografi Bulguları	53
4.7 SLEDAI Skoruna Göre İncelenmesi.....	57
4.8 Renal Tutulumu Olan Hastaların İncelenmesi.....	60
4.9 Tedavi İle İlgili Bulguların İncelenmesi	63

5. TARTIŞMA.....	64
6. SONUÇLAR.....	75
7.KAYNAKLAR.....	79



TABLÖLAR

Sayfa

Tablo 2.1 Uluslararası Nefroloji Derneği/ Renal Patoloji Derneği (Isn/Rps) 2003 Lupus Nefriti Sınıflaması	17
Tablo 2.2 SLE cilt bulguları	18
Tablo 2.3 1999 ACR, SLE’de görölen nöropsikiyatrik durumlar	19
Tablo 2.4 SLE’de ototantikörler, sıklığı ve hastalık ilişkisi.....	39
Tablo 2.5 ACR, SLE tanı kriterleri	40
Tablo 2.6 SLICC, SLE tanı kriterleri	40
Tablo 4.1 Hastaların demografik, antropometrik ve klinik özellikleri.....	42
Tablo 4.2 Hastaların ve kontrol grubunun cinsiyet karşılaştırılması	42
Tablo 4.3 Hastaların ve kontrol grubunun vücut ağırlığı, boy, vücut yüzey alanı (VYA) karşılaştırılması	43
Tablo 4.4 Fragmente QRS pozitif ve negatif olan hasta gruplarının tanı yaşı ve hastalık süresinin karşılaştırılması	43
Tablo 4.5 Fragmente QRS pozitif ve negatif olan hasta gruplarının vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik kan basıncı, LDL, TG düzeyleri	44
Tablo 4.6 Fragmente QRS pozitif ve negatif olan hasta gruplarında cinsiyet, ailede kalp hastalığı öyküsü, hipertansiyon, diyabet varlığı ve sigara kullanımı oranları	46
Tablo 4.7 Hastalarda kalp, renal, hematolojik, cilt, artrit, nörolojik tutulum oranları	49
Tablo 4.8 WBC, hemoglobin, platelet, CRP, sedimantasyon hızı, üre, kreatinin, AKŞ, LDL veTG ortalamaları	49
Tablo 4.9 WBC, hemoglobin, platelet, CRP, sedimantasyon hızı, üre, kreatinin, AKŞ, LDL veTG değerlerinin karşılaştırılması	49
Tablo 4.10 ANA, Anti ds DNA, ENA profili pozitif olma oranları	49
Tablo 4.11 Hastaların elektrokardiyografi bulguları	49
Tablo 4.12 Hastaların elektrokardiyografi bulgularının karşılaştırılması	49
Tablo 4.13 Hastaların ve kontrol grubunun elektrokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması	50
Tablo 4.14 EKG parametreleri arasındaki ilişkiler.....	50
Tablo 4.15 Lokalizasyona göre f-QRS oranları	50
Tablo 4.16 Hasta ve kontrol grubunda fragmente QRS pozitif ve negatif vakaların	

oranları	50
Tablo 4.17 Hastaların ekokardiyografi bulguları	50
Tablo 4.18 Hastaların ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması	50
Tablo 4.19 Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.20 SLEDAI skoru 10'un altında ve üzerinde olan hastaların laboratuvar değerleri.....	50
Tablo 4.21 SLEDAI skoru 10'un altında ve üzerinde olan hastaların ekokardiyografi bulguları	50
Tablo 4.22 SLEDAI skoru 10'un altında ve üzerinde olan hastaların elektrokardiyografi bulguları	50
Tablo 4.23 Renal tutulumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	50
Tablo 4.24 Renal tutulumu olan ve olmayan hastaların elektrokardiyografi bulgularının karşılaştırılması.....	50
Tablo 4.25 Renal tutulumu olan ve olmayan hastaların ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması	50
Tablo 4.26 Renal bulgu ve SLEDAI skoruna göre hastalarda f-QRS varlığı.....	50
Tablo 4.27 Fragmente QRS pozitif ve negatif hasta gruplarının aldıkları tedavilerin karşılaştırılması	50

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1 ACR, SLE tanı kriterleri.....	7
Şekil 2.2 Kalbin ileti sistemi.....	11
Şekil 2.3 EKG dalgalarının şematik gösterimi	14
Şekil 2.4 Fragmente QRS	29
Şekil 2.5Fragmente QRS (çeşitli RSR paternleri içeren QRS kompleksleri alt satırda büyütülmüş)	29
Şekil 2.5 a. 4 gün önce miyokard enfarktüsü sonrası II, III, aVF'de fQRSb. 3 ay önce post anterior enfarktüsü V2–4'te fQRS	29
Şekil 2.7 İnferior derivasyonlarda fQRS.....	32
Şekil 2.8SLE tanılı hastada f-QRS	35
Şekil 4.1Hasta ve kontrol gruplarının fragmente QRS oranları	36
Şekil 4.2Hasta ve kontrol gruplarında P minimum (Pmin), P maksimum (Pmax) ve P dispersiyonu (Pd) ortalama değerleri	37
Şekil 4.3Hasta ve kontrol gruplarında QT minimum (QTmin), QT maksimum (QT max) ve QT dispersiyonu ortalama değerleri.....	41
Şekil 4.4Hasta ve kontrol gruplarında QTc minimum (QTc min), QTc maksimum (QTc max) ve QTc dispersiyonu ortalama değerleri.....	45
Şekil 4.5Kalp hızı ve Pmax ilişkisi.....	47
Şekil 4.6 Kalp hızı ve QTc min ilişkisi.....	48
Şekil 4.7 Kalp hızı ve QTc max ilişkisi	51
Şekil 4.8 Kalp hızı ve QT min ilişkisi	51
Şekil 4.9Pmin ve QT min ilişkisi	52
Şekil 4.10 Hasta ve kontrol gruplarında interventriküler septum uzunluğu (IVSD), sol ventrikülarka duvar kalınlığı (LVPWD), pulmoner arter sistolik basıncı (SPAB) ortalama değerleri.....	52
Şekil 4.11 SLEDAI skoruna göre hasta yüzdeleri	53
Şekil 4.12 Hastaların renal tutulum oranları	53

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR: Amerika Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology)

AKŞ: Açlık kan şekeri

ANA: Anti nükleer antikor

Anti ds DNA: Çift sarmallı DNA antikor (Anti-double stranded DNA)

APS: Antifosfolipit sendromu

AV: Atriyoventriküler

BAFF: Blenfosit aktive edici faktör (b cell activating faktör)

Cr: Serum kreatinin değeri

CRP: C reaktif protein

DİK: Dissemine intravasküler koagülasyon

EBV: Epstein-Barr virüsü

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ENA: Ekstrakte edilebilir nükleer antijen

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı

EULAR: Avrupa Romatizma ile Mücadele Derneği (European League Against Rheumatism)

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi

f-QRS: Fragmente QRS

FS: Fraksiyonel kısalma

GR: Glukokortikoid reseptörü

GWAS: Genom boyu ilişkilendirme analizleri (genome-wide association study)

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein (high-density lipoprotein)

HGB: Hemoglobin

HLA: İnsan lökosit antijeni (human leucocyte antigen)

IVS: İnterventriküler septum

IVSd: İnterventriküler septum diyastol sonu kalınlık

IVSs: İnterventriküler septum sistol sonu kalınlık

İFN: İnterferon

İL: İnterlökin

KAH: Koroner arter hastalığı
KVS: Kardiyovasküler sistem
LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein (low-density lipoprotein)
LVEDD: Diyastol sonu sol ventrikül çapı
LVESD: Sistol sonu sol ventrikül çapı
LVMİ: Sol ventrikül kitle indeksi
LVPWd: Sol ventrikül arka duvar diyastol sonu kalınlık
LVPWs: Sol ventrikül arka duvar sistol sonu kalınlık
Maks: Maksimum
MHC: Majör histokompatibilite kompleksi (major histocompatibility complex)
Min: Minimum
MR: Mineralokortikoid reseptörü
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
OİHA: Otoimmün hemolitik anemi
Pd: P dalga dispersiyonu
PLT: Platelet sayısı
Pmaks: Maksimum P süresi
Pmin: Minimum P süresi
QTc: Düzeltilmiş QT intervalı
QTcd: QTc dispersiyonu
QTcmaks: Maksimum QTc süresi
QTcmin: Minimum QTc süresi
QTd: QT dispersiyonu
QTmaks: Maksimum QT süresi
QTmin: Minimum QT süresi
SLE: Sistemik lupus eritematosus
SLEDAI: Sistemik Lupus Eritematosus Hastalık Aktivite İndeksi
SLICC: Uluslararası Sistemik Lupus Klinikleri İş Birliği
SNEC: Nekroza sekonder hücre artıkları (secondarily necrotic cell-derived material)
sPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı
SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (single photon emission computed tomography)

SV: Atım hacmi (stroke volüm)
TA: Arteriyel Kan Basıncı (tansiyon)
TCR: T hücre reseptörü
TG: Trigliserit
TH: T helper hücresi
TNF: Tümör nekroz faktör
UV: Ultraviyole
VKİ: Vücut kitle indeksi
VYA: Vücut yüzey alanı
WBC: Lökosit sayısı



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE), bağ dokusu ve damarların yaygın inflamasyonu ile seyreden başlıca deri, böbrekler, serozal membranlar, eklemler ve kalbin etkilendiği, remisyon ve nükslerle seyreden otoimmün multisistemik bir hastalıktır (Sadun ve ark 2019, Levy ve Kamphuis 2012).

SLE'nin çocukluk ve adölesanlardaki prevalansı 1-2/100.000'dir. Hastalık kız cinsiyette daha sık görülmektedir, kız/erkek oranı puberte öncesi 2-5:1, üreme çağında 9:1 dir. Çocukluk çağında SLE 5 yaşın altında nadir görülür, genellikle adölesan dönemde tanı alır, ortalama tanı yaşı 11-12 dir (Sadun ve ark 2019)

Hastalığın etiolojisinde genetik yatkınlık, immün, çevresel (UV ışınlar, ilaçlar, enfeksiyöz ajanlar), hormonal ve epigenetik faktörler yer alır (Demir ve Özen 2020).

SLE kalbin tüm yapılarını tutabilir; perikard, miyokard, koroner arterler, kalp kapakları, ileti sistemi (Miner ve Kim 2014, Moder ve ark 1999). SLE'de en sık görülen kardiyak tutulum perikardittir (Doria ve ark 2005). SLE'de kalp kapaklarının tutulumu steril atipik verrüköz endokardit olan Libman-Sacks endokarditi olarak adlandırılır, en sık mitral kapak olmak üzere tüm kalp kapaklarında görülebilir (Miner ve Kim 2014). SLE miyokarditi hastalığın kendisine, kullanılan ilaçlara, enfeksiyonlara bağlı gelişebilir; aritmilere, ileti bozukluklarına, kalp bloğuna, dilate kardiyomyopatiye, kalp yetmezliğine neden olabileceği gibi subklinik de seyredebilir (Wijetunga ve Rockson 2002). Koroner arter hastalığı klasik risk faktörleri dışında SLE tanılı hastalarda plazma homosistein yüksekliği, erken menapoz, böbrek yetmezliği, insülin direnci, metabolik sendrom, lipoproteinlere ve antifosfolipidlere karşı oluşan otoantikorlar, anti-ds DNA, 20mg/kg/gün üzerinde steroid kullanımı riski daha da arttırmaktadır (Bruce 2005, Magder ve Petri 2012). Perikardit ve miyokardite ek olarak, yüksek bir KAH insidansı, özellikle yaşlı erişkin hastalarda ve uzun süredir SLE'si olanlarda, giderek artan bir şekilde ölüm nedeni olarak kabul edilmektedir. (Miner ve Kim 2014)

Kalp kasının kasılması ve gevşemesi, miyokardiyal hücrelerin depolarizasyonundan ve repolarizasyonundan kaynaklanır. Bu elektriksel değişiklikler ekstremitelere ve göğüs duvarına yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla kaydedilir, 25 mm / s hızında hareket eden bir kağıda kopyalanarak elektrokardiyografi (EKG) oluşturulur. EKG kardiyak değerlendirmenin temelidir (Meek ve Morris 2002). EKG kalbin hızı, ritmi, aksı, kalp kasının hipertrofisi, iskemisi, infarktı, kalp boşluklarının dilatasyonu, ilaç veya

elektrolit bozukluğuna bağlı kalp disfonksiyonu hakkında bilgi verir (Stroobandt ve ark 2016).

Fragmente QRS (f QRS) 12 derivasyonlu bir EKGde QRS süresi 120ms olmak üzere Q dalgası olsun olmasın tipik bir dal bloğu olmaksızın gelişen RSR' paterni; r dalgasından sonra r' dalgası, s dalgasında çentiklenme, bir koroner arterin beslediği alana uyan iki ardışık derivasyonda birden fazla r' dalgası bulunması olarak tanımlanır. Myokardiyal skar nedeniyle değişen ventriküler depolarizasyonun belirticidir (Das ve ark 2006). İskemik kalp hastalığının neden olduğu miyokardiyal skarlar, diğer hastalıklara bağlı miyokardiyal fibroz, birincil kardiyak patolojiler, kalp tutulumu olan sistemik hastalıklar, iyon kanalı disfonksiyonları gibi hücresele düzeydeki patolojiler f QRS'e neden olur (Supreeth ve Francis 2020).

SLE tanılı hastalarda kalp tutulumunu gösteren pek çok çalışma bulunmaktadır. Kardiyak tutulumun asemptomatik ilerleyebildiği göz önünde bulundurularak hastalara düzenli aralırlarla kardiyolojik değerlendirme planlanmalıdır.

Çalışmamıza SLE tanılı 27 çocuk hasta, kontrol grubu olarak cinsiyet ve yaş özellikleri bakımından benzer 26 sağlıklı çocuk dahil edilmiştir. Hasta ve sağlıklı grup EKG ve EKO parametreleriyle karşılaştırılacaktır. Bununla birlikte hasta grupta EKG'sinde fragmente QRS bulunan ve bulunmayan hastalar EKG, EKO, labratuvar ve klinik verileriyle değerlendirilecektir.

Sistemik inflamasyonla seyreden kalp tutulumu olan SLE'de fQRS olası bir EKG parametresidir ve literatürde bu konuda çocuk hasta grubu üzerinde yapılmış çalışma bulunmamaktadır, çalışmamızın literatüre katkı sağlamasını temenni ediyoruz.

2. GENELBİLGİLER

2.1 Sistemik Lupus Eritamatozus

2.1.1 Tanım

Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE), bağ dokusu ve damarların yaygın inflamasyonu ile seyreden otoimmün multisistemik bir hastalıktır (Sadun ve ark 2019).

Bu hastalığın klinik gidişi öngörülemez, remisyon ve nükslerle seyreder, akut veya sinsi başlayabilir ve organizmadaki hemen hemen her organı tutabilir. Başlıca deri, böbrekler, serozal membranlar, eklemleri ve kalbi tutar (Levy ve Kamphuis 2012)

Çocukluk çağında başlayan SLE olgularında, erişkin yaşta başlayanlara göre renal, nöropsikiyatrik ve kardiyopulmoner hastalık riski daha fazladır (Tucker ve ark 1995).

2.1.2 Epidemiyoloji

SLE'nin çocukluk ve adölesanlardaki prevalansı 1-2/100.000 olarak değerlendirilmiştir ve bu oran erişkinlerden düşüktür (20-70/100.000) (Sadun ve ark 2019). SLE tanılı hastalar genellikle doğurganlık çağındaki genç kadınlar olmakla birlikte bu hastalık her yaştan her etnik kökenden her iki cinsiyette de görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık %20si yaşamın ilk 2 dekadında tanı almaktadır (Klein-Gitelman ve ark 2002).

SLE prevalansı hem erişkin hem çocukluk çağında siyah ırkta, Asyalılarda, İspanyollarda, Amerikanın yerlilerinde, Pasifik adalılarda daha yüksektir. SLE görülme oranı kızlarda daha yüksektir, bu oran puberte öncesi 2-5:1, üreme çağında 9:1 dir. Çocukluk çağında SLE 5 yaşın altında nadir görülür, genellikle adölesan dönemde tanı alır, ortalama tanı yaşı 11-12 dir (Sadun ve ark 2019)

2.1.3 Etiyopatogenez

Sistemik lupus eritematozusun etiopatolojisinde çeşitli genetik ve çevresel faktörler arasında son derece karmaşık ve çok faktörlü bir etkileşim söz konusudur (Mok ve Lau 2003).

SLE gelişmesinde birçok mekanizma bilinmektedir. Bunlar apoptotik kalıntıların (ölü hücre artıklarının) yetersiz temizlenmesi, anormal nükleik antijen sunumu, tolerans kaybı, anormal T ve B hücre aktivasyonudur (Lo 2018). Bunlarla birlikte etiyojide

genetik yatkınlık, immun, çevresel, hormonal ve epigenetik faktörler yer alır (Demir ve Özen 2020).

2.1.3.1 Çevresel faktörler

2.1.3.1.1 Ultraviyole (UV) Işıklar

SLE de en önemli çevresel faktör ultraviyole ışıklardır

Lupus tanı kriterlerinden olan fotosensitivitenin nedeni UV ışıklara bağlı keratosit apoptozuna ve ciltte artmış inflamatuvar hücre infiltrasyonuna bağlanmaktadır. Ayrıca UV hasar sonucunda üretilen bazı kemokinlerin (cxcl9,cxcl10,cxcl11 gibi) T hücre ve plazma dendritik hücrelerini aktive ederek lupus patogenezinin sorumlu olan interferon salınımını ve interferon ilişkili gen ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (Özen 2018)

2.1.3.1.2 İlaçlar

Birçok ilaç, ilaca bağlı lupus olarak adlandırılan tabloya neden olur. Bunlardan en bilinenleri; hidralazin, prokainamid, kinidindir (Rahman ve Isenberg 2008). İlaça bağlı lupusta semptomlar ateş, halsizlik, poliartiküler artralji, myaljidir ancak bu semptomlar SLE den daha hafif seyreder (Rubin 2015)

2.1.3.1.3 Enfeksiyöz Ajanlar

Ebstein barr virüsün (EBV) SLE'yi tetiklediği düşünülmektedir. SLE tanılı çocuk ve genç erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada, hasta ve kontrol gruplarında EBV serolojisine bakılmış, hastaların %99'unda anti-EBV antikoru, %100'ünde EBV-DNA bulunduğu gözlenmiştir; sonuçlar EBV enfeksiyonu ile SLE arasında ilişki olduğunu göstermiştir (James ve ark,1997).

Ayrıca Hepatit B ve grip aşısı sonrasında gösterilmiş lupus vakaları bildirilmiştir(Özen 2018).

2.1.3.1.4 Hormonlar

SLE nin ortaya çıkmasında eksojen ve endojen hormonlar rol oynar. SLE'de kadın -erkek oranı, 9:1 iken bu oran östrojen etkisinin az görüldüğü prepubertal ve postmenopozal dönemde bu oranın düşmesi hormonal faktörlerin etkisini destekler (Mason ve Isenberg1998).

SLE de östrojenik aktivitenin artmasına neden olan anormal östriol metabolizması bulunmaktadır (Lahita ve ark 1979). Östrojen doğal bağışıklık ve adaptif immun sistem üzerinde etkili olup, dendritik hücreler ve makrofajlara antijen sunumunu, TH 1 ve TH 2

cevabını kontrol eder. Ayrıca immunglobulin salgılayan B hücrelerin miktarı da seks hormonlarından etkilenmektedir (Özen 2018). Progesteron ise östrojenin bu etkilerinin tersine SLE riskini azaltır; kronik östrojen maruziyeti SLE riskini arttırırken, progesteronun koruyucu etkisi vardır (Hughes ve Choubey 2014).

Klinefelter sendromunda (47, XXY) ölçülen yüksek östriol seviyeleri, kronik östrojenik stimülasyon nedeniyle SLE gelişme riskini arttırdığı gösterilmiştir (Stern ve ark 1977).

Yapılan bir çalışmada erken menarş yaşı, oral kontraseptif kullanımı, erken menapoz yaşı, cerrahi olarak menapozun gerçekleştirilmesi, postmenapozal hormon kullanımı artmış SLE riski ile ilişkili bulunmuştur (Costenbader ve ark 2007).

Hipotalamo-hipofiz-adrenal aks stresle birlikte glukokortikoid salınımını gerçekleştirir, bu aks glukokortikoidlerin doku hasarı ve otoimmunité ile sonuçlanan otorekativitesini ve immun yanıtını kontrol eder; bu aksta görülen bozukluklar SLE gibi otoimmun hastalıklara yatkınlık oluşturur ve progresyonundan sorumludur. Hiperprolaktinemi, SLE'li erkek hastalarda görülebilmektedir, ancak serum prolaktin seviyesi hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermez ve hastalık takibi için güvenilir bir belirteç değildir (Mok ve ark 1998).

2.1.3.2 Genetik Yatkınlık

Yapılan çalışmalarda monozigotik ikizlerde hastalık görülme oranı %24 iken, heterozigot ikizlerde %2 olması, 1.derece akrabalar arasında SLE sıklığında artış, SLE hastalarının kardeşlerinde artmış hastalık risi hastalığın poligenetik kalıtıldığını göstermektedir (Mok ve ark 1998).

Genom boyu ilişkilendirme analizleri (GWAS), gen haritalandırma çalışmaları SLE'nin genetik altyapısını desteklemektedir, bu çalışmalar sayesinde SLE ile ilişkili yaklaşık 50 gen lokusu bulunmuştur (Meroni ve Penatti 2015). SLE patogenezinde rol alan genler; B ve T hücre fonksiyonu ile ilişkili olan IL-10, PDCD1, PRL, PTPN22, FYB, TNFSF4, BANK1, RASGRP3, VDR, CTLA-4, DNA tamirinde görevli XRCC1,3 VE 4, STK17A ve interferon ilişkili genler olan IFIH1, IRF-5, TLR 7,8 VE 9, STAT4'dür (Özen 2018).

Doğal ve adaptif bağışıklık arasında köprü görevi olan kompleman sisteminde görülen eksikliklerde tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonların yanı sıra SLE gibi otoimmun hastalıklarda karşımıza çıkar (Demir ve Özen 2020). Kompleman eksikliğinde apoptotik hücrelerin immun komplekslerinin temizlenememesi, self antijen tolerans kaybı, anormal

sitokin üretimi (IFN-ALFA, IL-6, IL-8, TNF-ALFA) lupus kliniğinin gelişmesine neden olmaktadır (Özen 2018). Kompleman sisteminde özellikle C1q ile lupus arasında önemli ilişkiler bulunmuştur; kalıtsal C1q eksikliği SLE tablosuna neden olabilir, SLE hastada C1 q eksikliğine neden olabilir, C1q ya karşı gelişen anti-C1q antikorlar lupus nefriti için belirleyicidir(Botto ve Walport 2002).

Nadiren SLE monogenik bir muatsyonla ilişkili olabilir. ANA pozitifliği, eritamatöz lezyonlar, trombositopeni, lökopeni, ağız ülserleri, artrit bulguları görülen bir interferonopati olan Aicardi-Goutries sendromunda görülen TREX 1, RNASEH2, SAMHD1 mutasyonları SLE fenotipine neden olduğu düşünülmektedir(Demir ve Özen 2020).

MHC CLASS 2 HLA-DRB1 nin 2 haplotipi;DRB1*1501 ve DRB1*0301 lupus ile güçlü ilişkisi gösterilmiştir. DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, değiştirilmiş mRNA profili SLE'de gen ekspresyonunu ve hücresel fonksiyonları düzenleyen önemli epigenetik mekanizmalardır (Meroni ve Penatti 2016).

2.1.3.3 İmmunolojik Disfonksiyon

Ölü hücre artıklarının temizlenmesi doku homestazında, inflamasyonun rezolusyonunda, tolerans indüksiyonunda ve otoimmitede önemli rol oynamaktadır(Mevorachve ark 2010).

Anormal apoptozis ve apoptozis sonrası hücre artıklarının yetersiz temizlenmesi, hücre dışı alanda nükleozom gibi hücre içi otoantijenlerin kalması otoantikor oluşumuna neden olur (Gatto ve ark 2013).

Yapılan çalışmalar SLE tanılı hastalarda DNA nükleozomu içinde bulunan farklı histon proteinlerinin IFN gama ürteimini arttırdığını ve otoimmün T hücreleri uyardığını göstermiştir (Lu ve ark 1999). Benzer şekilde SNEC (secondarily necrotic cell-derived material) apoptoz sonucu oluşan hücre artıklarıdır, bunlar otoantikorlarla opsonize olurlar ve kan kaynaklı monosit ve granüositler tarafından fagosite edilirler, inflamatuvar sitokinlerin salınımına ve otoimmüitenin sürdürülmesine neden olurlar (Muñoz ve ark 2009)

SLE'de kanda bulunan monositler, dendritik hücrelere diferansiye olurlar ve bunlar apoptotik hücre artıklarını CD 4+ T hücrelere sunarlar. Monositlerin dendritik hücrelere diferansiasyonu IFN- alfa tarafından indüklenir ve bu diferansiasyon hastalık aktivitesi ile ilişkilidir, SLE'deki otoimmün yanıtta sorumludur. CD4 + T hücrelere otoantijen sunumu otoraktif T hücrelerin çoğalmasını bu da otoantikor üreten B

hücrelerin proliferasyonu sağlar (Blanco ve ark 2001). CD 4 + T hücrelerin aktivitesi hastalık aktivitesi ve anti-Ds DNA titresi ile orantılıdır (Kim ve ark 2018).

Antijen sunucu hücreler (makrofajlar, B lenfositler) yüzeylerinde bulunan MHC ile antijeni T lenfositlere sunarlar, T lenfositler bu antijeni TCR (t cell receptor) ile algılar ancak T lenfositin aktive olması için bu tek başına yeterli değildir. Kostimulatörler gereklidir, bunlar CD40-CD40L ve CD28-B7 dir (Rahman ve Isenberg 2008). T hücre aktive olduğunda salgıladığı sitokinlerle (TNF alfa, IL-BETA, interferon gama) B lenfositlerin çoğalmasını sağlar ve antikor switching denilen antikorların immunglobulin M yerine daha yüksek affiniteli ağır zincirli immunglobulin G yapısında üretilmesi sağlanır.

CD 4+ T hücrelerinden inflamatuvar sitokin olan IL-17 üretimi artarken, IL-2 üretimi azalır. IL-2 CD 4 + T hücrelerin efektör T hücrelere farklılaşmasında önemli rol oynar, CD8+ T hücrelerde hem efektör hücre oluşumunu hem de bellek hücrelerine farklılaşmayı sağlar (Katsuyama ve ark 2018).

Regulatuvar T hücreleri ototraektif T hücreleri kontrol ederek otoimmunitenin baskılanmasını sağlar. SLE de azalmış IL-2 salınımı regulatuvar (düzenleyici) T hücreleri sayısını azaltır ve fonksiyonlarını inhibe eder, böylece otoimmünite baskılanamaz. Azalan IL- 2 ile CD8 + T hücresi sitotoksik disfonksiyonu, SLE hastaları için ölümcül olabilecek hücre içi enfeksiyon riskinin artmasına yol açar(Lieberman ve Tsokos 2010, Sadun ve ark 2019)

SLE'de de IFN-alfa dışında IL-6, IL-10, IL-12, IL-17, IL-21 ve IL-18 gibi proinflamatuvar sitokinler salgılar (Demir ve Özen 2020, Sadun ve ark 2019). Özellikle IFN-alfa doğal immün sistem hücrelerinden BAFF (b cell activating faktör) salınımına neden olarak B hücrelerine T hücrelerinden bağımsız sinyal gönderir, böylece dolaşımdaki T hücre sayısı azalırken B hücre sayısı artar ve bu artmış antikor üretimine neden olur (Ramanujam ve Davidson 2008). Artmış otoantikor üretimi hipergamaglobulinemiye, immün kompleks oluşumuna ve doku hasarına neden olur (Mok ve ark 1998)

2.1.4 Klinik Bulgular

SLE'de genetik, çevresel ve hormonal faktörlerin etkileşimi sonucu self tolerans bozulur ve doku hasarı ve organ disfonksiyonuna neden olur; hastalık deri, böbrekler, kalp, beyin, eklemleri etkiler (Katsuyama ve ark 2018)

2.1.4.1 Konstitüsyonel Semptomlar

Hastalar başlangıçta halsizlik, iştahsızlık, ateş, kilo kaybı, saç dökülmesi, artralji gibi konstitüsyonel semptomlarla başvurabilir (Özen 2018). Halsizlik önemli semptomlardan biridir, uyku sorunları, depresyon ve hastalık aktivitesi yorgunluğa neden olur(McKinley ve ark 1995).

Ateş, lupus ataklarında görülebildiği gibi enfeksiyon kaynaklı da olabilmektedir, enfeksiyöz parametrelerin dikkatli değerlendirilmeli ve tedavi düzenlenmelidir (Stahl ve ark 1979). SLE EULAR / ACR sınıflandırma kriterlerine ateş 2019 yılında yapılan güncellemede bir kriter olarak eklenmiştir (Aringer ve ark 2020).

2.1.4.2 Böbrek tutulumu

Lupus nefriti çocuklarda erişkinlere göre daha yaygın görülür, daha ağır seyrederek; mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir(Devarajan 2019).

Nefrit lupuslu çocukların yaklaşık %80'inde görülür ve genellikle tanıdan sonraki bir yıl içerisinde gelişir ancak hastalığın her döneminde gelişme ihtimali vardır (Devarajan 2019, Almaani ve ark 2017).Lupusta nefritik sendrom, nefrotik sendrom sonucunda da son dönem böbrek hastalığı görülebilir. Böbrek tutulumu erken dönemde bulgu vermeyebilir, bu nedenle hastalarda idrar tetkiki ve glomerular filtrasyon hızı takip edilmelidir, takipte görülen bozukluklarda böbrek biyopsisi planlanmalıdır. Biyopsi lupus nefritinin histolojik olarak hangi alt tipte olduğunu, hastalık aktivitesini, immunpatogenezi gösterir; tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesinde önemli rolü vardır (Ortega ve ark 2010).

Sle nefriti patogenezinde 3 ana mekanizma vardır:

1.Serumda bulunan immunkomplekslerin glomeruler dokuda birikmesi

2.Histon ve nükleozomlara karşı oluşan otoantikor-antijen komplekslerinin glomerular bazal membran yapısından bulunan glikozaminoglikanlar ve tip 4 kollajene bağlanarak glomerular bazal membranda birikmesi

3.Glomerul yapısında otoantikorlarla çapraz reaksiyon verdiği düşünülen antijenlerin bulunması.Anti-ds DNA dışında kromatine ait birçok epitopa karşı oluşan otoantikorlar lupus nefritine neden olur. Lupusta nefritojenik antikorlar: anti-DNA (2 alt tipi :anti-ds DNA , anti-ss DNA), anti histon (nükleozom), anti –C1q, kriyoglobulin, anti-Ro, anti- ribozomal antikorlardır.(Lefkowitz ve Gilkeson 1996) Yapılan çalışmalar anti nükleozomal otoantikorların ve C1 q'nun glomeruler endotel hücrelerini hedef alarak lupus nefritine neden olduğunu göstermiştir (O'Flynn ve ark 2011).

Böbrek biyopsisi lupus nefriti tanısında ve tedavi yönetiminde böbrek biyopsisi altın standarttır (Devarajan 2019). Aşağıda yer alan tabloda Uluslararası Nefroloji Derneği/ Renal Patoloji Derneği 'nin böbrek biyopsisi bulgularına göre lupus nefriti sınıflandırması yer almaktadır.

Tablo 2.1: Uluslararası Nefroloji Derneği/ Renal Patoloji Derneği (Isn/Rps) 2003 Lupus Nefritisi Sınıflaması (Weening Ve Ark 2004)

Sınıflandırma adı	Tanımı
KLAS 1	Minimal mezengial lupus nefriti
KLAS 2	Mezengial proliferatif lupus nefriti
KLAS 3	Fokal lupus nefriti (<%50 glomerül)
<ul style="list-style-type: none"> • KLAS 3A • KLAS 3A/C • KLAS 3C 	<p>Aktif lezyonlar: fokal proliferatif lupus nefriti</p> <p>Aktif ve kronik lezyonlar: fokal proliferatif ve sklerozan lupus nefriti</p> <p>Gloeruler skarın görüldüğü kronik inaktif lezyonlar: fokal sklerozan lupus nefriti</p>
KLAS 4	Diffüz lupus nefriti (>%50 Glomerül)
<ul style="list-style-type: none"> • KLAS 4-S(A) • KLAS 4-G(A) • KLAS4-S(A/C) • KLAS 4-G(A/C) • KLAS 4-S(C) • KLAS 4-G(C) 	<p>Aktif lezyonlar: diffüz segmental proliferatif lupus nefriti</p> <p>Aktif lezyonlar: diffüz global proliferatif lupus nefriti</p> <p>Aktif ve kronik lezyonlar: diffüz segmental proliferatif ve sklerozan lupus nefriti</p> <p>Aktif ve kronik lezyonlar: diffüz global proliferatif ve sklerozan lupus nefriti</p> <p>Skarın eşlik ettiği kronik inaktif lezyonlar: diffüz segmental sklerozan lupus nefriti</p> <p>Skarın eşlik ettiği kronik inaktif lezyonlar: diffüz global sklerozan lupus nefriti</p>
KLAS 5	Membranöz lupus nefriti
KLAS 6	İleri sklerozan lupus nefriti

Klinik bulgular hastalığın hafif formlarında (klas1, klas 2, bazı klas 3)hematuri, normal sınırlarda böbrek fonksiyonları, günlük 1 gr altında proteinüri; bazı klas 3 ve tüm

klas 4 hastalarda hematüri, proteinüri, hipertansiyon, azalmış böbrek fonksiyonları, nefrotik sendrom veya akut böbrek yetmezliği; klas v nefritte genellikle nefrotik sendrom, klas 6'da %90 glomerular nekroz ve böbrek yetmezliği (Devarajan 2019).

SLE'de renal tutulum kötü prognoz işareti olan ve sık görülen organ tutulumudur (Sarı 2005).

Tedavide yüksek doz glukokortikoid, siklofosfamid ve mikofenolat asit türevleri, rituksimab, belimumab tedavi yanıtına göre kombinasyonlar halinde kullanılır (Kronbichler ve ark 2019).

2.1.4.3 Hematolojik Tutulum

Hematolojik tutulum önemli bulgulardan biridir, hastalığın seyri sırasında görülebildiği gibi kullanılan ilaçlara bağlı da gelişebilir; bu nedenle hastalardan kemik iliği supresyonu yapan ilaçlara dair detaylı öykü alınmalıdır ve kemik iliği fonksiyonunu baskılayan ilaçlar bu durumda kesilmelidir.(Özen 2018, Newman ve ark 2013)

SLE tanılı hastalarda görülen hematolojik bozukluklar anemi, lökopeni, lenfopeni, trombositopeni, otoimmün hemolitik anemi, trombotik trombositopenik purpura (TTP), idiopatik trombositopenik purpura (İTP), miyelofibrozistir. TTP lupus tanımlamasında bir kriter olmamasına rağmen lupus ile birlikteliği görülmektedir (Fayyaz ve ark 2015).

En yaygın görülen hematolojik bozukluk ise anemidir. Anemi etyolojisinde kronik hastalık anemisi, gastrointestinal sistem ve menstrual döngüye bağlı kan kayıpları, nutrisyonel eksiklikler (demir, b12, folat), otoimmün hemolitik anemi, aplastik anemi, pernisiyöz anemi, myelofibrozis, DİK, TTP, ilaçlara bağlı gelişen mikroanjiopatik hemolitik anemi, hipersplenizm, iyatrojenik (azotiyopurin, siklofosfamid), enfeksiyonlar yer almaktadır (Giannouli ve ark 2006, Velo-garcia ve ark 2016)

Nötropeni görülen hastalarda enfeksiyonlara karşı artmış duyarlılık nedeniyle mortalite ve morbidite artmıştır. Şiddetli nötropeni tedavisinde granulosit koloni stimule edici faktör kullanılır. Lenfopeni hastalık aktivitesi ile ilişkilidir ve spesifik bir tedavisi bulunmamaktadır, şiddetli lenfopenilerde fırsatçı enfeksiyonlara karşı profilaktik tedavi kullanılmaktadır(Fayyaz ve ark 2015).

Trombositopeni patogenezinde trombopoetin resptörüne ve glikoprotein 2b/3a'ya karşı gelişen otoantikorlar rol oynamaktadır, bu hastalardanöropsikiyatrik tutulum, antifosfolipid sendromu, hemolitik anemi, böbrek tutulumu daha sık görülür (Kuwana ve ark 2006, Fayyaz ve ark 2015).

Hemolitik anemi daha erken yaşlarda görülür ve böbrek tutulumu, nöbetler, serozit, diğer sitopenilerin daha sık görüldüğü ağır klinik seyir ile ilişkilidir (Jeffries ve ark 2008). Otoimmün hemolitik anemide IVIG, splenektomi, ritüksimab, danazol diğer tedavi seçenekleridir ancak halen ilk sırada kortikosteroidler yer almaktadır (Gommard-menneson ve ark 2006).

SLE'de hafif asemptomatik vakalarda spesifik bir tedavi gerekmez, ancak çoğu hastada sitopeninin yakından izlenmesi gerekir. Yeni gelişen bir sitopeni SLE alevlenmesinin habercisi olabilir. SLE'deki hematolojik tutulum için son 50 yıldır FDA tarafından geliştirilen yeni bir ilaç bulunmamaktadır, halen hastaların %80 inde steroidler ilk sırada kullanılmaktadır. Kortikosteroidlere dirençli hastalarda immunsupresörler ve immunmodulator ilaçlar kullanılmaktadır ancak bunlarla ilgili yapılmış randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır (Newman ve ark 2013).

2.1.4.4 Deri ve Mukoza Tutulumu

Kutanöz özellikler SLE'nin 11 tanı kriterinden 4 ünü oluşturur ve hastaların %75'inde hastalık seyrinde görülür. Hastaların yaklaşık %20'si başlangıçta cilt lezyonları ile başvurur (Lee ve Sinha 2006)

Mukokutanöz lezyonlar spesifik ve non spesifik cilt lezyonları olarak iki kategoride incelenir. Spesifik cilt lezyonları akut kutanöz lupus, subakut kutanöz lupus, kronik kutanöz lupus olarak 3'e ayrılır (Gilliam ve Sontheimer 1981). Akut kutanöz lupus eritamatozus (ACLE) lokalize (genellikle malar veya kelebek raş) veya jeneralize olabilir. Subakut kutanöz lupus eritamatozus (SCLE) sırtta, boyunda, omuzlarda, göğüs ön yüzde görülür ve lezyonlar fotosensitifdir (Wailling ve Sontheimer 2009). Yapılan çalışmalarda SCLE'li hastalarda anti nükleer ve antisitoplazmik antikolarlar (anti-Ro, anti-La) ve dolaşımdaki immun kompleksleri daha fazla görülmüştür, anuler cilt lezyonları ile anti-Ro ve HLA-DR3 fenotipi arasında ilişki bulunmuştur (Sontheimer ve ark 1982). Kronik kutanöz lupus eritamatozus (CCLE) en sık görülen formu saçlı deri, yüz ve kulaklarda skar ve pullanmış sert plaklar, pigment değişikliği şeklinde görülen diskoid lupustur. Daha az sıklıkla hiperkeratotik LE, lupus tumidus, lupus profundus ve chilblain lupus görülür. Lupus ile ilişkili ancak spesifik olmayan deri lezyonları vaskülit, livedo retikularis, alopesi, periungual telanjiektazi ve Raynaud fenomeni gibi dijital belirtiler, fotosensitivite ve büllöz lezyonlardır (Wailling ve Sontheimer 2009).

Tablo 2.2SLE cilt bulguları (Sontheimer 1997)

SPESİFİK	NON SPESİFİK
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Akut Kutanöz • Lokalize: Malar Raş • Jeneralize: Fotosensitif Lupus Dermatiti, Makulopapuler Lupus Raş ❖ Subakut Kutanöz • Annular • Papuloskuamöz ❖ Kronik Kutanöz • Klasik Diskoid Döküntü; lokalize veya jeneralize • Hipertrofik/ Verrüköz Diskoid • Lupus Panniküliti/Lupus Profunduz • Mukozal Diskoid Lupus: Oral/Konjunktival • Ürtikeryal Plak • Lupus Planus, Lupus-Liken Planus Overlap 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Kutanöz Vaskuler Hastalık • Vaskülit; Lökositoklastik/PAN Benzeri • Vaskülopati • Periungal Telenjektazi • Livedo Retikularis • Tromboflebit • Raynoud Fenomeni • Eritromelalji ❖ Alopesi ❖ Sklerodaktili ❖ Romatoid Noduller ❖ Le-Non Spesifik Büllöz Lezyonlar ❖ Ürtiker ❖ Akantozis Nigrikans (İnsülin Direncine Sekonder) ❖ Eritema Multiforme ❖ Ayak Ülserleri

270 lupus hastasının dahil edildiği bir çalışmada subakut kutanöz lupuslu hastalarda kronik kutanöz lupuslu hastalara göre daha fazla kseroftalmi, artralji, artrit, nefropati, sistemik lupus eritamatozus görülmüştür (Vera-Recabarren ve ark 2010)

ANA negatif olan lupuslu hastalarda fotosensitif cilt lezyonları insidans artmıştır, bu hastalarda romatoid faktör, anti-Ro, anti-La pozitifliği görülür. Reynoud fenomeni iyi prognostik faktördür (Gilliam ve Sontheimer 1981).

ACR kriterlerine göre tanı alan ancak tanı anında ACR kriterlerine uygun mukokutanöz lezyonu bulunmayan çocuk hastalarda daha fazla hematolojik, renal, nörolojik tutulum olduğu görülmüştür; bununla birlikte bu hastalarda daha yüksek oranda immünyosüpresif tedavi kullanımı tespit edilmiştir (Chiewchengchol ve ark 2014).

Kutanöz lupusun tedavisinde topikal ajanlar steroidler, kalsinörin inhibitörleri kullanılır, cevap alınamayan hastalarda hidroklorokin gibi oral antimalaryal ilaçlar kullanılır. Bunlarla birlikte sistemik tedavi seçeneklerinden geleneksel ilaçlar (kortikosteroidler, metotreksat, talidomid, retinoidler, dapson ve azatioprin dahil) veya immünomodulator ajanlar (efalizumab, anti-tümör nekroz faktör ajanları, intravenöz immünglobulin ve rituksimab dahil) tercih edilebilir (Wailing ve Sontheimer 2009).

2.1.4.5 Kas-iskelet tutulumu

SLE tanılı hastalarda kas-iskelet sistemi tutulumu myalji, proksimal kas güçsüzlüğü, fibromiyalji, artrit, artralji, steroide bağlı miyopati, polimiyozit şeklinde görülebilir (İsenber ve Snaith 1981, Middleton ve ark 1994). Periartiküler yapılar etrafındaki inflamasyona bağlı tendinit, tenosinovit ve tendon rüptürü gelişebilir (Grossman 2009). Yüksek doz kortikosteroidlere bağlı eklem osteonekrozu görülebilir. Nadir olarak kristal artropatiler, subkutan kalsifikasyonlar, infalantuar miyopatiler görülebilir (Cronin 1988).

Artrit %20-74 oranında görülür, simetrik, poliartiküler tiptedir (Demir ve Özen 2020). SLE artrit tüm eklemleri etkileyebilir ancak tipik olarak el ve diz eklemlerini tutar (Grossman 2009). 'Jaccoud' artropati olarak adlandırılan tekrarlayan artrit atakları sonrasında oluşan erozif olmayan geri dönüşümlü el deformitelerine neden olabilir (Demir ve Özen 2020).

Artralji ve hareket kısıtlılığına neden olan avasküler nekroz genellikle kalça diz gibi büyük eklemlerde görülür (Grossman 2009)

SLE'de kas iskelet tutulumu tedavisinde nonsteroid antiinflamatuarlar, kortikosteroidler, anti-malaryal ilaçlar ve çeşitli immünyosüpresif ilaçlar yer alır (Grossman 2009).

2.1.4.6 Nöropsikiyatrik tutulum

Nöropsikiyatrik belirtiler, pediatrik vakaların %22-95'inde ortaya çıkabilir ve genellikle ilk başvuru nedeni olmazlar (Ferraria ve ark 2013).

SLEde nöbetler, serobrovaskuler hastalıklar, nöropati sıklıkla görülür. Nörovaskuler lupus patogenezinde mikrovaskülopati, tromboz, inflamatuvar mediatörler, otoantikörler rol alır (Hanly 2014). Çocuklarda merkezi sinir sistemi tutulumu ders başarısında düşmeden, depresif ruh hali, konsantrasyon bozukluğu, nöbet, psikoz, stroka kadar giden klinik şekillerde görülebilir (Barış ve ark 2015).

Tablo 2.31999 ACR, SLE’de görülen nöropsikiyatrik durumlar

Santral Sinir Sistemi	Periferik Sinir Sistemi
<ul style="list-style-type: none">• Aseptik menenjit• Serebrovasküler hastalıklar• Demiyelinizan sendromlar• Baş ağrısı(migren, benign intrac-kranial hipertansiyon)• Hareket bozuklukları(kore)• Miyelopati• Nöbetler• Akut konfüzyonal durum• Anksiyete bozuklukları• Kognitif disfonksiyon• Psikoz• Duygudurum bozuklukları	<ul style="list-style-type: none">• Otonomik bozukluklar• Myastenia gravis• Mononöropati• Kranial nöropati• Polinöropati• Pleksopati• Akutinflamatuvar demiyelinizan poliradikülopati (Guillian-Barre sendromu)

Yaygın nöropsikiyatrik lupuslu hastalarda anti ribozomal-p antikörlerinin hastalıkla ilişkili olduğu öne sürülmüştür, bu hastalarda beyin omurilik sıvısında otoantikör bakılması tanı da yardımcıdır; fokal tutulum olan hastalarda daha çok vasküler tıkanıklığa bağlı gelişmektedir ve bu hastalarda dermal vaskülit / livedo retikularis, antifosfolipid antikörleri ve / veya anormal bir kranial MRG (manyetik rezonans görüntüleme) varlığı tanıda yardımcıdır (West ve ark 1995).

SLE tanılı hastalarda görülen anti-ds DNA antikörü merkezi sinir sisteminde önemli görevi olan NMDA reseptörleri ile çapraz reaksiyon vermektedir. Bu nedenle anti NMDA resptör antikörü nöropsikiyatrik lupus ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca anti NMDA antikör titresi ile lökosit sayısı ve hemoglobin değerleri arasında ters korelasyon olduğu gösterilmiştir (Gono 2013).

2.1.4.7 Pulmoner tutulum

Pnömoni, plörit, pulmoner hemoraji, pulmoner hipertansiyon, pnömotoraks SLE'de görülen pulmoner komplikasyonlardır. Pulmoner tutulum erişkinlerde çocuklardan daha sık görülür (Çiftçi ve ark 2004).

Lupusta malignite riski çok az artmıştır, bu hastalarda akciğer kanseri ve non hodgkin lenfoma sık görülen kanserlerdir (Pego-Reigosa ve ark 2009).

SLE tanılı hastalarda tüberküloz riski de artmıştır, görüntülemelerde miliyer yayılım ve konsolidasyon alanları görülmüştür, nadiren kaviter lezyon bulunmaktadır (Kim ve ark 1999).

İnterstisyel pnömonili lupus hastalarında anti-SS-A antikorunun daha yüksek insidansda görülmüştür bu nedenle hastalık patogenezinde rol aldığı düşünülmüştür(Mochizuki ve ark 1999).

Lupusta görülen pulmoner hipertansiyon patogenezinde tromboembolik durumlar, pulmoner vaskülit ve hipoksi ve fibrozise neden olan intersitisyel akciğer hastalıkları yer almaktadır, ayrıca pulmoner hipertansiyon görülen hastalarda serum endotelin-1 seviyesi yüksek bulunmuştur (Pope 2008).

2.1.4.8 Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Gastrointestinal sistem (GİS) semptomlar, SLE hastalarında yaygındır, ancak nadiren SLE'nin gastrointestinal organ tutulumundan kaynaklanır, genellikle ilaç yan etkileri ve enfeksiyonlara bağlı gelişir (Brewer ve Kamen 2018, Fawzy ve ark 2016).

Karın ağrısı, oral ülserler, diare, gastrit, asit, peritonit serozit, enterit SLE'de görülen gastr ointestinal sistem tutulumlarıdır (Sönmez ve ark 2017). Lupus enteritinin 3 ana varyantı bulunur; lupus mezenterik vaskülit, psödo obstruksiyon ve protein kaybettiren enteropati (Brewer ve Kamen 2018). Hastalarda lupus peritonitine, pankreatite, nefrotik sendroma, kalp yetmezliğine veya enfeksiyonlara bağlı asit oluşabilir (Ebert ve Hagspiel 2011).

Lupusa bağlı karaciğer yağlanması, steroid kullanımı, otoimmün hepatit gelişimi karaciğer fonksiyon testlerinde yüksekliğe neden olur (Ebert ve Hagspiel 2011). Otoimmün hepatit hastalığın ilk yıllarında genellikle adolesan dönemde görülür bu hastalarda anti-sm antikor titreleri genellikle yüksektir ancak karaciğer ve böbreğe karşı antimikrozomal antikorlar negatiftir (Balbi ve ark 2018)

SLE atakları sırasında gastrointestinal vaskülitler görülür; vaskülitler ülserasyona, kanamaya, darlık oluşumuna ve iskemi ve enfarkt gelişmesiyle perforasyona neden olabilir (Ebert ve Hagspiel 2011)

GİS tutulumunda kortikosteroidler, sitotoksik ajanlar ve/veya immünosupresanlar tedavide kullanılır, genellikle iyi yanıt alınır (Ebert ve Hagspiel 2011).

2.1.4.9 Kardiyak Tutulum

SLE kalbin tüm yapılarını tutabilir; perikard, miyokard, koroner arterler, kalp kapakları, ileti sistemi (Miner ve Kim 2014, Moder ve ark 1999). Koroner arter tıkanıklığı sıklıkla erken başlangıçlı ateroskleroz, vaskülit veya SLE ile ilişkili antifosfolipid antikorlarına bağlı olarak gelişebilir (Doria ve ark 2005).

SLE tanılı çocuk hasta grubunda kalp tutulumu sessiz seyredebilir bu nedenle rutin değerlendirmelerde EKG ve EKO kontrolü yapılmalıdır (Guevara ve ark 2001). Çocukluk çağında farkedilen miyokardiyal perfüzyon bozukluğu erişkin dönemde ortaya çıkabilecek iskemik kalp hastalıklarının daha erken tanınmasını sağlar (Gazarian ve ark 1998). Yapılan çalışmalarda çocukluk çağında görülen kardiyak tutulum ve anti-Ro / SS-A ve anti-La / SS-B antikorlarının varlığı ilişkili bulunmuştur (Oshiro ve ark 1997)

221 çocuk ve adolesanin dahil edildiği kohort çalışmasında renal hasar belirteçleri (hipertansiyon, proteinüri, kreatinin klirensi) HDL, LDL ve homosistein düzeyi ile ilişkili bulunmuş ve bu bağlamda kardiyovasküler riskte böbrek sağlığının önemi vurgulanmıştır (Ardoin ve ark 2010).

2.1.4.9.1 Kapak tutulumu

Lupuslu hastalarda görülen steril artipik verrüköz endokardit Libman-Sacks endokarditi olarak adlandırılır, en sık mitral kapak olmak üzere tüm kalp kapaklarında görülebilir (Miner ve Kim 2014). Libman-Sacks endokarditi tromboemboliye, ciddi kapak yetmezliklerine, yüksek riskli kapak cerrahisine, ölüme neden olabilir. Transtorasik ekokardiyografiye göre transözefagial ekokardiyografide tanı daha başarılıdır (Roldan ve ark 2008). Libman-Sacks endokarditi ile hastalık süresi, aktivitesi, antikardiyolipin antikorları ve antifosfolipid antikor sendromu ile ilişkilendirilmiştir (Moysakis ve ark 2007)

SLE tanılı hastalarda mitral valv prolapsusu sağlıklı bireylere göre daha sık görülmektedir. Bu hastalarda tiroid otoantikorlarının, antikardiyolipin antikorlarının

pozitif olması mitral valv prolapsusunun patogenezinde otoimmunitenin olduğunu desteklemektedir(Evangelopoulos ve ark 2003)

SLE'de görülen diğer kapak hasatalıkları valvulit, aort yetmezliği, mitral yetmezliktir (Miner ve Kim 2014).

2.1.4.9.2 Miyokard tutulumu

Miyokardit SLE'de nadir görülen ancak subklinik seyredebildiği gibi ölümcül de olabilen kalp hastalığıdır. Semptomatik hastalarda %5-10 oranında saptanırken, otopsi çalışmaları subklinik hastaların %50 oranında olduğunu göstermiştir (Al-Nokhatha ve ark 2019). Miyokarditli hastalar nefes darlığı, ateş, göğüs ağrısı ve/veya çarpıntı şikayetiyle başvurabilirler, spesifik bir labratuvar bulgusu olmamakla birlikte serum troponnin değerleri yükselmiş olabilir (Thomas ve ark 2017). Patogenezinde otoimmunité, medikal tedaviler ve ek hastalıklar yer almaktadır. SLE miyokarditi aritmilere, ileti bozukluklarına, kalp bloğuna, dilate kardiyomyopatiye, kalp yetmezliğine neden olabilir.Endomiyokardiyal biyopsi, altta yatan inflamatuvar histopatolojiyi tanımlamak için kullanılabilir (Wijetunga ve Rockson 2002). Subklinik seyreden, biyopsi yapılamayan durumlarda miyokardit tanısında kardiyak MR görüntüleme kullanılmaktadır (Mavrogeni ve ark 2013).Tedavide, standart kardiyak ilaçlara ek olarak yüksek doz kortikosteroidler , mikofenalat mofetil kullanılır (Wijetunga ve Rockson 2002, Al-Nokhatha ve ark 2019).

Yapılan çalışmalar SLE tedavisinde yaygın kullanılan hidrosiklorokine bağıli restriktif ve hipertrofik kardiyomyopati gelişimini göstermektedir (Sabato ve ark 2017, Chang ve ark 2019).

2.1.4.9.3 Perikard tutulumu

SLE'de en sık görülen kardiyak tutulum perikardittir (Doria ve ark 2005). Hastalar tipik olarak taşikardi, substernal veya prekordiyal göğüs ağrısı, nefes darlığı ve pozisyonel ağrı ile başvurur. Ekokardiyografide perikardiyal efüzyon ve kalınlaşmış perikard, EKG'de PR depresyonu ve yaygın ST elevasyonu tüm perikarditlerde olduğu gibi görülebilir (Miner ve Kim 2014).

SLE'ye bağıli perikardiyal efüzyon sonucu kalp tamponadı nadir olarak görülür; yapılan çalışmalarda plörit, perikardiyal sıvı miktarı, antinükleozom antikor varlığı, kadın cinsiyet ve düşük C4 seviyesi kalp tamponadı ile ilişkili bulunmuştur (Rosenbaum ve ark 2009,Goswami ve ark 2018).

Tedavide genellikle yüksek doz steroid kullanılır, gerekli durumlarda cerrahi müdahale yapılmaktadır. Son dönemde biyolojik ajanlardan ritüksimab, belimumab perikardit tedavisinde kullanılmaktadır (Rosenbaum ve ark 2009, Miner ve Kim 2014).

2.1.4.9.4 Neonatal lupus

Neonatal lupus kutanöz lezyonlar, kalp bloğu, kardiyomyopati, hepatobiliyer hastalıklar sitopeni ile karakterize olan SLE'li annelerin bebeklerinde görülen otoimmün hastalıktır (Lee 2005).

Maternal anti-Ro (SS-A) antikörünün plasentayı geçip neonatal lupusa neden olduğu bilinmektedir (Scott ve ark 1983). Hastalık maternal antikörlere bağlı geliştiği için çoğunlukla geçicidir ancak kardiyak tutulum olan bebeklerde ölümcül olabilir. Neonatal lupus geçiren bebeklerin ileri yaşamlarında artmış otoimmün hastalık riski bulunmaktadır(Lee 2005).

2.1.4.9.5 Koroner arter hastalığı

Koroner arter hastalığı(KAH)SLE tanılı hastalarda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir (Bruce 2005). Yaş, erkek cinsiyet, hiperlipidemi, sigara, hipertansiyon ve CRP gibi klasik kardiovasküler risk faktörleri, SLE hastalarında da riski artırır (Schoenfeld ve ark 2013). Bunlara ek olarak SLE nedenli görülen plazma homosistein yüksekliği, erken menapoz, böbrek yetmezliği, insülin direnci, metabolik sendrom, lipoproteinlere ve antifosfolipidlere karşı oluşan otoantikörlar, anti-ds DNA, 20mg/kg/gün üzerinde steroid kullanımı bu hastalarda koroner arter hastalığı riskini daha da arttırmaktadır (Bruce 2005, Magder ve petri 2012).Kortikosteroidlerle tedavi, hiperlipidemi, hipertansiyon, kilo alımı ve steroide bağlı diabetes mellitus gelişimine katkıda bulunarak KAH gelişime riskini artırır. Bu nedenle lupuslu hastalarda klasik risk faktörleri olmasa bile göğüs ağrısı ile başvurduğunda mutlaka miyokard infarktüsü açısından incelenmelidir. (Miner ve Kim 2014).

Lupuslu hastalarda koroner arter hastalığı erken dönemde başlayıp, asemptomatik ilerleyebilir. Bu nedenle koroner arter hastalığının erken tespit edebilmek için koroner arter intima-media kalınlığı ölçümü, koroner arterlerde plak varlığını inceleyen çalışmalar yapılmıştır (Quevedo-Abeledo ve ark 2020, Salmon ve Roman 2008)

2.1.4.9.6 Antifosfolipid Antikor Sendromu

Antifosfolipid sendromu (APS), lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikörları ve anti- β 2-glikoprotein 1 antikörları gibi antifosfolipid antikörlarının varlığı ile

karakterize otoimmün hastalıktır (Schreiber ve ark 2018). Primer gelişebileceği gibi SLE'ye sekonder olarak da gelişebilir (Vianna ve ark 1994).

Antifosfolipid antikor sendromu tanıli erişkin yaş grubundan 1000 hastanın dahil edildiği bir kohort çalışmasında klinik bulgular; derin ven trombozu, trombositopeni, livedo retikularis, stroke, yüzeysel tromboflebit, pulmoner embolizm, gebelik kayıpları, geçici iskemik atak, hemolitik anemi, cilt ülserleri, epilepsi, miyokard infarktüsü, amorozis fugaks, dijital gangrenler olarak değerlendirilmiştir. Bu çalışmada primer ve SLE'ye sekonder antifosfolipid antikor sendromu karşılaştırıldığında SLE'ye sekonder gelişen durumlarda lökopeni, trombositopeni, livedo retikularis, artrit ataklarının daha sık olduğu görülmüştür (Cervera ve ark 2002). SLE'de görülen antifosfolipid antikor sendromunda Libman-Sacks endokarditi dahil kapak hastalığı riski artmaktadır (Zuily ve ark 2011, Farzaneh-Far ve ark 2006).

Çocuk yaş grubundan 29 SLE hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastaların %65 inde antifosfolipid antikor pozitifliği görülmüştür, bu hastalarda özellikle antikardiyolipinlerin tromboz riskini arttırdığı gösterilmiştir (Seaman ve ark 1995).

2.1.5 Labratuvar Bulguları

Sistemik lupus eritematozusda proteinler, nükleik asitler, nükleoproteinler, fosfolipidler, glikoproteinler ve glikolipidler gibi çeşitli hücre içi ve hücre dışı bileşenlere yönelik otoantikolar, antinükleer antikorlar hastalık için belirleyicidir, tanı ve sınıflandırma kriteri olarak kullanılırlar (Choi veFritzler 2019).

Tablo 2.4SLE'de ototantikolar, sıklığı ve hastalık ilişkisi (Özen 2018)

Otoantikor	Sıklığı	Hastalık ilişkisi
ANA	%90-100	Sensitivite yüksek Spesifite düşük
Anti-ds DNA	%76-84	Spesifik Hastalık aktivitesi Renal tutulum
Anti-Sm(Smith)	%34-42	Spesifik Renal tutulum
Anti-SSA(Anti-Ro)	%24-33	Konj kalp bloğu Neonatal lupus Subakut kutanöz lupus
Anti-SSB(Anti-La)	%15	Konjenital kalp bloğu Neonatal lupus Subakut kutanöz

		lupus
Lupus antikoagulanı	%5-13	Trombotik komplikasyonlar
Anti-kardiyolipin	%24-45	Trombotik komplikasyonlar
Anti- β 2 glikoprotein 1	%12	Trombotik komplikasyonlar
Anti-ribozomal P	%22-42	Nöropsikiyatrik tutulum
Anti-C1q	%20-60	Renal tutulum

ANA SLE’de tarama testi olarak kullanılabilir ancak yanlış pozitiflik oranı yüksektir. Genellikle 1/160 üzeri titrelerin anlamlı olması daha muhtemel olmakla birlikte klinik önemi ANA titresinden bağımsızdır(Egner 2000). SLE, antinükleer antikor (ANA) üretimi ile karakterize otoimmün hastalıktır. ANA'lar DNA, RNA ve protein ve nükleik asit komplekslerine bağlanır; tanı ve hastalık aktivitesi için önemli bir göstergedir. Ancak lupus tanısı ile takip edilen hastalarda yapılan çalışmalarda ANA negatifliği gelişmesi sık görülmektedir. Bu durumun post-immunite olarak adlandırılan hastalığın doğal seyrinde geliştiği ya da kullanılan immunsupresif tedavilere bağlı olduğu düşünülmektedir(Pisetsky 2020). Bununla birlikte kliniği SLE’ye uygun olmasına rağmen ANA testi negatif sonuçlanan hastalar ANA-negatif lupus olarak tanımlanmaktadır (Koller ve ark 1976). ANA negatifliğinin test tekniğinde substrat olarak insan yerine kemirgen dokularının kullanılmasından kaynaklandığı gösterilmiştir (Maddison ve ark 1981). Bu hastalarda anti-Ro antikorları genellikle pozitif saptanmakla birlikte, nefrit ve nöropsikiyatrik tutulum nadir fotosensitif cilt lezyonları sık görülmektedir. Bu grup tüm SLE hastalarının yaklaşık % 5’ini oluşturmaktadır (Maddison ve ark 1981, Cross ve ark 2004).

Hipokomplementemi, hastalık aktivitesi, immün kompleks aracılı belirtiler (glomerülonefrit, kriyoglobulinemi) ve antifosfolipid sendrom ile ilişkili bulgular (livingo retikularis, hemolitik anemi ve antifosfolipid antikorlar) ile ilişkilidir (Ramos-Casals ve ark 2004).

SLE atağında artan inflamasyonla birlikte eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) artış görülür, bu nedenle hasta takiplerinde ESH kullanılır ve yüksekliği atak lehine yorumlanabilir.SLE’de ESH için spesifik bir sınırın tanımlanması hastaların takibi için

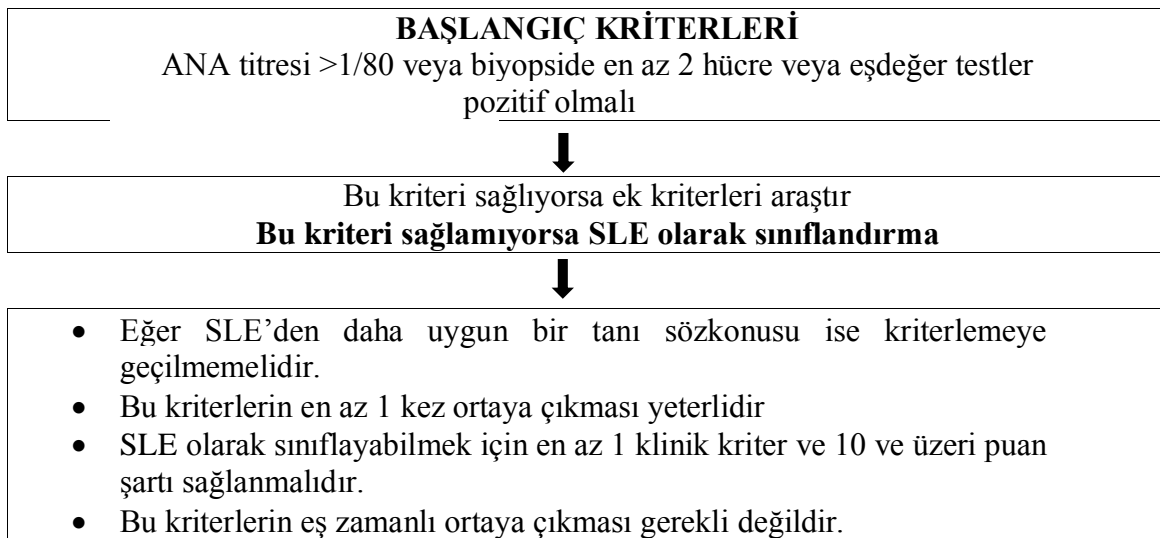
önemlidir ve 25-30 mm/saate kadar seviyeler normal aralığın üst sınırı olarak önerilmiştir. C reaktif protein (CRP) de atak sırasında yükselebilir ancak bu ESH kadar belirgin değildir, yüksekliği her zaman hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir, enfeksiyon durumlarında da artar. 10 mg/l'den büyük CRP değerleri şiddetli alevlenmeler için gösterge olabilirken, 50-60 mg/l'nin üzerindeki yüksek CRP seviyeleri enfeksiyonla ilişkili olabilir (Dima ve ark 2016). ESH, CRP yüksekliği ile enfeksiyon ve atak ayrımı üzerine yapılan bir çalışmada, tek başına değerlendirmek yerine ESH/CRP oranının değerlendirilmesi ve bu değerdeki artışın atak lehine yorumlanması gerektiği sonucuna varılmıştır (Littlejohn ve ark 2018).

2.1.6 Tanı

SLE'de tanı geniş klinik yelpaze ve serolojik bulguların birlikte değerlendirilmesiyle konur ve hastalar genellikle zor tanı almaktadırlar. Bu nedenle zaman içinde tanımlama kriterleri geliştirilmiştir. SLE sınıflama kriterleri 1971' de ACR tarafından belirlenmiş olup 1982 de, 1997 de ve 2019'da revize edilmiştir. En güncel tanı kriterleri 2012 yılında yayınlanan Uluslararası Sistemik Lupus Klinikleri İş Birliği (SLICC) tanı kriterleri ve 2019 yılında güncellenen Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tanı kriterleridir.

2019 ACR kriterlerinin 2012 SLICC kriterlerine göre spesifitesi daha yüksek, sensitivitesi daha düşüktür. Yeni ACR sınıflandırmasında, giriş kriteri olarak pozitif ANA kullanır, hastalık bulguları 2-10 arasında puanlandırılır ve toplamda 10 puan ve üzeri SLE tanısı alır (Aringer 2019)

Şekil 2.1/ Tablo 2.5:ACR, SLE tanı kriterleri (Aringer ve ark 2019)



- Aynı başlık altındaki kriterlerden en yüksek puana sahip olan skorlamaya dahil edilmelidir.

Klinik Alan ve Kriterler	Puan	İmmünolojik Alan ve Kriterler	Puan
Konstitusyonel		Antifosfolipid antikorlar	
Ateş	2	Antikardiyolipin veya antibeta 2 glikoprotein-1 veya Lupus antikoagulanı	2
Hematolojik		Kompleman düşüklüğü	
Lökopeni	3	C3 veya C4 düşüklüğü	3
Trombositopeni	4	C3 ve C4 düşüklüğü	4
Otoimmün hemolitik anemi	4	SLE spesifik antikorlar	
Nöropsikiyatrik		Anti-ds DNA veya Anti-Smith antikor	6
Deliryum	2		
Psikoz	3		
Stroke	5		
Mukokutanöz			
Skar bırakmayan alopesi	2		
Oral aft	2		
Subakut kutanöz lupus veya diskoid rash	4		
Akut kutanöz rash	6		
Serozal			
Plevral/perikardiyal effüzyon	5		
Akut perikardit	6		
Kas iskelet sistemi			
Eklem tutulumu	6		
Renal			
Proteinüri >0,5gr/24saat	4		
Renal biyopsideklas 2 veya 5 lupus	8		

nefriti			
Renal biyopside klas 3 veya 4lupus nefriti	10		
Başlangıç kriterini sağlayan hastalar 10 ve üzeri puana sahipse SLE tanısı alır			

Tablo 2.6 SLICC, SLE tanı kriterleri (Petri Ve Ark 2012)

KLİNİK KRİTERLER	İMMÜNOLOJİK KRİTERLER
1.Akut kutanöz lupus	1. ANA pozitifliği
2.Kronik kutanöz lupus	2. Anti-dsDNA pozitifliği
3.Oral veya nazal ülser	3. Anti-Sm pozitifliği
4.Sinovit / artrit (şişlik veya hassasiyet)	4. Anti-fosfolipid antikor pozitifliği a. Lupus antikoagümanı (+) b. Yalancı pozitif sifiliz testi c. Antikardiyolipin (+) (Orta yüksek düzey IgA, IgM, IgG) d. Antiβ2 glikoprotein-1 (IgA, IgM, IgG)
5.Serözit (plörit, perikardit)	5. Düşük kompleman düzeyi (C3, C4, CH50)
6.Böbrek tutulumu (proteinüri,24 saat veya pr/cr oranı, hematüri)	6. Direkt Coombs testi pozitifliği (hemolitik anemi olmaksızın)
7.Nörolojik tutulum (nöbet, psikoz, mononöritis multipleks, miyelit,periferik/kranial nöropati, akut konfüzyon)	
8.Hemolitik anemi	
9.Lökopeni / lenfopeni	
10. Trombositopeni	
11. Alopesi	
Tanı için en az biri klinik, biri immünolojik olmaz üzere 4 ve üzeri kriter	

2.1.7 Tedavi

SLE tedavisi hastalık aktivitesini sınırlayarak organ hasarı ve gelişebilecek komplikasyonları önleyebilecek, ilaç toksisitesini sınırlandıracak kombinasyonlarda ve dozlarda uygulanmalıdır. Hem hastalık hem de verilen medikal tedaviler nörobilişsel gelişmeyi etkileyebileceğinden organ tutulumu, yaş, tedavi uyumu göz önüne alınarak kişiselleştirilmiş tedaviler planlanmalıdır. SLE hastaları düzenli aralıklarla izlenmeli ve tedavileri düzenlenmelidir (Demir ve Özen 2020, Vollenhoven ve ark 2014)

Klinik olarak asmeptomatik olan hastalarda tedavi dozları yalnızca serolojik aktivite göz önüne alınarak yükseltilmemelidir (Vollenhoven ve ark 2014).

Deri bulguları olan hastaların güneşten korunması önemlidir. Sigarayı bırakma, kilo kontrolü, egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri için hastalar teşvik edilmelidir (Bertsias ve ark 2008).

Hidroksiklorokin; SLE tedavisinde önemli yeri vardır, sağkalımı arttırdığı gösterilen tek ilaçtır. Bir immunsupresan olmadığından enfeksiyöz komplikasyonları arttırmaz (Demir ve Özen 2020). SLE alevlenmelerini, organ hasarını, antifosfolipid antikorlara bağlı gelişen trombotik komplikasyon riskini azaltır, daha düşük dozda steroid tedavisi kullanılmasını sağlar. Bunlarla birlikte yan etkisinin az, maliyetinin düşük olması sık tercih edilme nedenlerindedir. İlacın nadir ancak önemli yan etkisi retinopatidir, bu nedenle hidroksiklorokin kullanan hastalarda yıllık göz muaynesi mutlaka yapılmalıdır (Ponticelli ve Moroni 2017).

Glukokortikoidler; SLE tedavisinde önemli yeri olan bir diğer ilaç grubudur. Antiinflamatuvar ve immunsupresan özelliği bulunmaktadır (Ruiz-Iratorza ve ark 2012). Kronik yüksek doz glukokortikoidlerin hipertansiyon, insülin direnci, bozulmuş yara iyileşmesi, immünosupresyon, miyopati ve osteoporoz gibi birçok yan etkisi bulunmaktadır (Silver ve Ochoa 2018). Günlük 7,5 mg'dan düşük prednizon kullanımının yan etkileri en aza indirdiği görülmektedir. Hidroksiklorokin ile kombinasyon tedavisi ve immünosupresif ilaçların uygun kullanımı, prednizon dozunun düşük tutulmasını sağlar (Ruiz-Iratorza ve ark 2012). Lupus idame tedavisi, hastalığı kontrol altına almak için gereken en düşük glukokortikoid dozajını hedeflemelidir ve mümkünse, glukokortikoidler kesilmelidir (Vollenhoven ve ark 2014).

Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar; hafif serozit, kas iskelet bulguları ve konstitusyonel semptomları olan hastalarda tercih edilirler (Sarı 2005).

EULAR önerilerine göre majör organ tutulumu olmayan hastalarda antimalaryal ilaçlar (hidroksiklorokin, klorokin) ve/veya glukokortikoidler faydalıdır ve kullanılmalıdır. Bu tedavilere yanıtız veya günlük glukokortikoid dozu kronik kullanım sınırlarında tutulmak istenen hastalarda azatioprin, mikofenolat mofetil ve metotreksat gibi immünosupresif ajanlar da tedaviye eklenmelidir (Bertsias ve ark 2008).

Geleneksel tedavilerin terapötik etkinliğini artırmak, hastalık alevlenmesini ve ilaç toksisitelerini azaltmak için yeni biyolojik ajanlar geliştirilmektedir. SLE patogeneğinde B lenfosit disfonksiyonunun olması bu yönde çalışılmasına neden olmuş ve CD 20 monoklonal antikoru olan ritüksimab SLE tanılı hastalarda kullanılmıştır (Mok 2015). Ritüksimab renal, nöropsikiyatrik ve hematolojik tutulumu olan geleneksel tedavilere dirençli hastalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Steroid dozunun azaltılmasını, kompleman seviyesinin artması, anti-ds DNA titrelerinin azalmasını sağlamıştır (Mahmoud ve ark 2017).

Bir diğer biyolojik ajan olan Belimumab, çözünür B lenfosit stimülatörünü hedefleyip otoreaktif B hücrelerinin stimülasyonuna engel olan bir monoklonal IgG1 antikordur (Gatto ve ark 2017). Belimumab, aktif, otoantikor pozitif SLE tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (Teng ve ark 2019)

Vitamin D'nin immünomodülatör, antiinflamatuvar, antioksidan ve anti-fibrotik etkilerinin olduğu bu nedenle eksikliğinin SLE gibi otoimmün hastalıklarda rolü olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle hastalara kan düzeyine göre D vitamini takviyesi verilmelidir (Murdaca ve ark 2019).

2.1.8 Prognoz

Çocukluk çağında hastalık aktivitesi farklı seyredebilir, erken dönemde verilen agresif tedaviler progresyonu yavaşlatmaktadır(Otten ve ark 2010).

Lehman ve arkadaşları 1989'da yaptığı çalışmada yaşamlarının 1.dekadında SLE tanısı alan 23 çocuk hastayı ve 2.dekadında SLE tanısı alan 83 çocuk hastayı incelediklerinde cinsiyet dağılımı, etnik köken, aile öyküsü, başlangıç şekli, morbidite veya mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlar; yapılan çalışmalarda çocukluk çağında başlayan SLE nin prognozunun daha kötü, ölüm yaşlarının daha genç olması sonucunu hastalık süresine bağlamışlardır (Lehman, 1989).

Hersh ve arkadaşları ise 2009 yılında yaptıkları çalışmada erişkin başlangıçlı SLE ve çocukluk çağı başlangıçlı SLE'yi kıyasladıklarında çocukluk çağındaki hastalarda daha sık renal tutulum olmakla birlikte hastalık aktivitesinin daha düşük olmasına rağmen steroid ve immunsupresif tedavileri daha sık kullandıkları sonucuna ulaşmışlardır (Hersh ve ark 2009).

2.2 Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO) birçok kalp hastalığı tanısında kullanılan non invazif tanı aracıdır. İyi bir ekokardiyografik incelemede m-mod ve iki boyutlu görüntülemenin kombinasyonu kullanılmalıdır (Bernstein 2015).

M-mode EKO kalp yapılarının tek boyutlu kesitlerini gösterir. Kalp kapaklarının anatomisini, hareketlerini, septum ve duvarların hareketlerini, boyutlarının, kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılır. Çocuklarda kardiyak fonksiyon indeksi olarak en sık kısalma fraksiyonu (FS) yüzdesi kullanılır. Sol ventrikülün diyastol sonu (LVED) ve sistol sonu çapları (LVES) farkının sol ventrikül diyastol sonu çapına bölünmesiyle hesaplanır ($LVED-LVES/LVED$). Normal değeri %28-40'dır (Bernstein 2015).

İki boyutlu EKO kalp yapılarının canlı görüntülerini sunar, EKO'nun temelini oluşturur. Mitral, triküspit, aort, pulmoner, protstetik kapakların anatomik değerlendirmesinde, kapak üzerindeki vejetasyonların tespitinde, konjenital kalp hastalıklarının, kardiyomyopatielerin tanısında, perikardiyal efüzyonların tespiti, miktarının ölçülmesinde, enjeksiyon fraksiyonu hesaplanmasında, intrakardiyak trombus ve kitlelerin tanısında kullanılır (Buğra 2005).

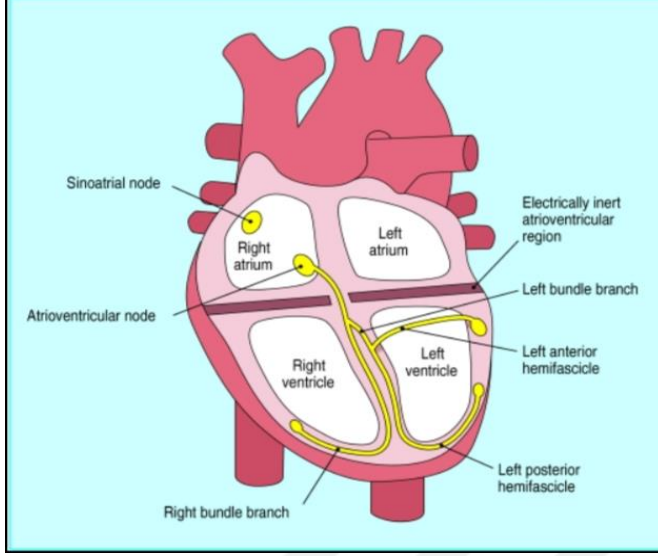
Doppler ekokardiyografi dolaşımda ve kalp içerisindeki eritrositlerin hareketine bağlı olarak kan akım hızı ve yönünü gösterir. Her Doppler formatı diğerlerini tamamlayıcı niteliktedir: renk kodlu Doppler, akış bozuklukları için geniş alanları taramak için kullanılır; konvansiyonel (pulsed wave) Doppler anormal akış bölgelerini saptayabilir; sürekli dalga (continuous) Doppler, kardiyak lezyonlar boyunca kan akışının maksimum hızlarını ölçer. Ayrıca doppler teknikleri patolojik üfürümlerin altında yatan patolojiyi göstermede yardımcıdır (Bonagura ve Blissitt 1995)

2.3 Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG) ekstremitelerde ve göğüs duvarında bulunan elektrotlar aracılığıyla kalbin farklı bölümlerinde oluşan elektriksel aktiviteyi gösterir.

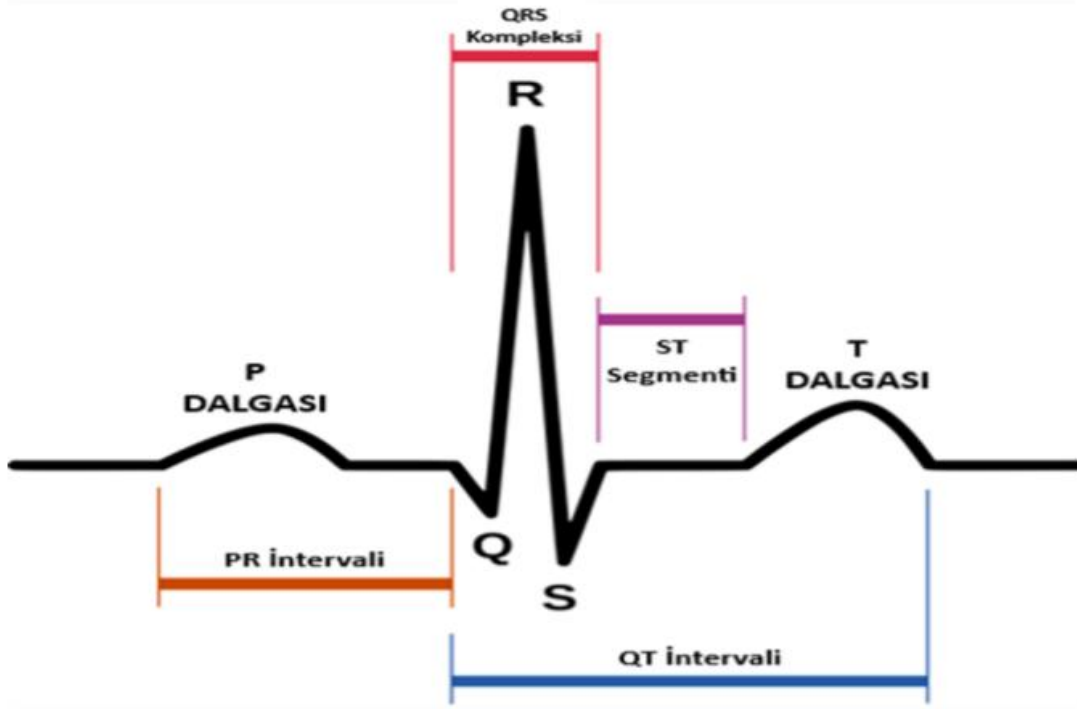
EKG kalbin hızı, ritmi, aksı, kalp kasının hipertrofisi, iskemisi, infarktı, kalp boşluklarının dilatasyonu, ilaç veya elektrolit bozukluğuna bağlı kalp disfonksiyonu hakkında bize bilgi verir (Stroobandt ve ark 2016).

Sinoatriyal nod, atriyoventriküler nod, his demeti, demet dalları ve purkinje lifleri kardiyak iletim sisteminin temel bileşenlerini oluşturur (Kennedy ve ark 2016).



Şekil 2.2 Kalbin ileti sistemi (Meek ve Moris 2002)

Sinoatriyal nod doğal bir kalp pili gibi davranır ve atriyal depolarizasyonu başlatır, EKG’de P dalgası oluşur. Sinoatriyal noda oluşan impuls atriyoventriküler nod tarafından ventriküllere yayılır ve His-Purkinje sisteminin özel iletken dokusu aracılığıyla ventriküller boyunca yayılır. Böylece, atriyoventriküler noddaki gecikmeden sonra, atriyal kasılmayı ventriküllerin hızlı ve koordineli kasılması izler, EKG’de QRS kompleksi oluşur. Sinoatriyal noda başlayan bu uyarı ventriküllerin repolarize olması ile sonlanır ve EKG’de T dalgası oluşur. Miyokardiyal hücrelerin depolarizasyonu kasılmayı (sistol), repolarizasyonu gevşemeyi (diyastol) sağlar (Meek ve Moris 2002)



Şekil 2.3 EKG dalgalarının şematik gösterimi

2.3.1 P dispersiyonu

P dispersiyonu (Pd), standart bir EKG'de ölçülen en uzun ve en kısa P dalga süresi arasındaki fark olarak tanımlanmaktadır (Perzanowski ve ark 2005). P dispersiyonu atriyal depolarizasyonun heterojenitesini gösterir ve atriyal fibrilasyon riskini yansıtan bir parametredir (Yolbaş ve ark 2012).

2.3.2 QT ve QT dispersiyonu

QT aralığı QRS kompleksini başlangıcında başlayıp T dalgasının sonunda sonlanan aralıktır. Miyokardiyal depolarizasyon ve repolarizasyon süresini gösterir. QT dispersiyonu (QTd), maximum ve minimum QT süreleri arasındaki fark ölçülerek hesaplanmaktadır (Lederman ve ark 2019). QTd, ventriküler repolarizasyonun bölgesel heterojenliğini yansıtan bir parametredir. Artmış QTd, ventriküllerin farklı bölgelerindeki homojen olmayan iletim hızları veya repolarizasyonun yeniden giriş mekanizması yoluyla ciddi ventriküler aritmilere ve dolayısıyla ani kardiyak ölüme neden olabilir (Yolbaş ve ark 2012).

QTd'nin belirgin kalp tutulumu olmayan SLE hastalarında artmış olduğu gösterilmiş, uzamış QTd'nin SLE hastalarında kardiyak tutulumun erken tespiti için yararlı, invazif olmayan bir yöntem olduğu sonucuna varılmıştır (Yavuz ve ark 2007).

2.3.3 QTC ve QTC dispersiyonu

QT aralığının kalp hızından etkilenmesi nedeniyle düzeltilmiş QT (corrected QT, QTC) tanımlanmıştır; ölçülen QT süresinin R-R aralığının kareköküne bölünmesiyle hesaplanmaktadır (Smulyan 2018).

QTC dispersiyonu (QTCd) ölçülen en uzun ve en kısa QTC süreleri arasındaki fark alınarak hesaplanır. Artmış QTCd süresinin rekürren miyokard infarktüsü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Rodríguez-Jiménez ve ark 2019).

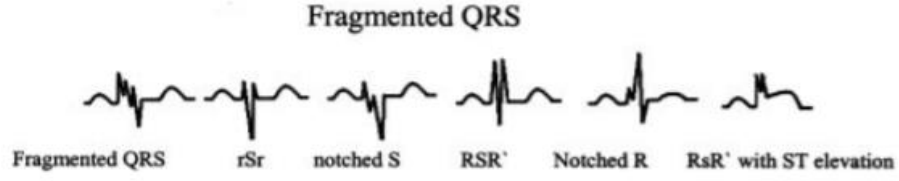
SLE'li hastalarda artmış kardiyovasküler riskle birlikte QT ve QTc dispersiyonunun arttığı gösterilmiştir (Avcı ve ark 2014).

2.3.4 Fragmente QRS

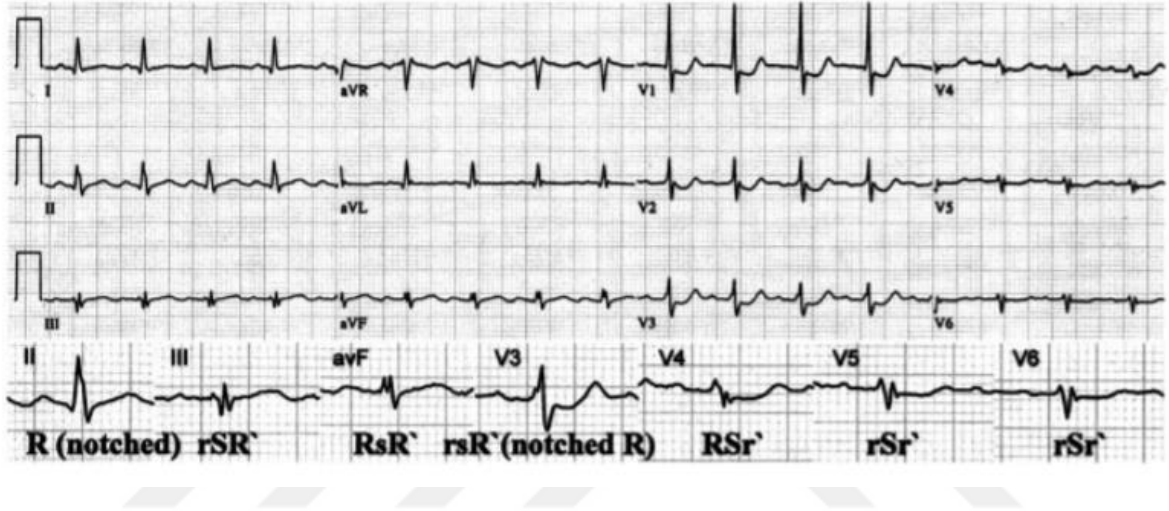
Standard 12 derivasyonlu ekgde görülen Q dalgaları miyokardiyal infarktın (MI) en önemli belirteçidir ancak regrese olabilir veya non-Q MI'larda görülmeyebilir. Das ve arkadaşları bu nedenle miyokardiyal infarkt için bu durumlardan etkilenmeyen bir EKG bulgusu olan fragmente QRS (f QRS) üzerinde çalışmışlardır. Fragmente QRS 12 derivasyonlu bir EKGde QRS süresi 120ms olmak üzere Q dalgası olsun olmasın tipik bir dal bloğu olmaksızın gelişen RSR' paterni; r dalgasından sonra r' dalgası, s dalgasında çentiklenme, bir koroner arterin beslediği alana uyan iki ardışık derivasyonda birden fazla r' dalgası bulunması olarak tanımlanır. Miyokardiyal skar nedeniyle değişen ventriküler depolarizasyonun belirteçidir (Das ve ark 2006). Bu tanım daha sonra dal bloğu, ventriküler ektopi ve 2'den fazla çentik mevcut olan pace ritmi gibi geniş QRS kompleksleri içeren koşulları içerecek şekilde genişletilmiştir (Supreeth ve Francis 2020).

Patofizyolojisinde birçok mekanizma yer alır; iskemik kalp hastalığının neden olduğu miyokardiyal skarlar, diğer hastalıklara bağlı miyokardiyal fibroz, birincil kardiyak patolojileri ve ayrıca kalp tutulumu olan sistemik hastalıklar. İyon kanalı disfonksiyonları gibi hücresele düzeydeki patolojiler de parçalanmış QRS ile ilişkilidir. Fragmente QRS'in koroner arter hastalığı, kardiyomiyopati, Brugada sendromu ve edinilmiş uzun QT sendromu olan yüksek riskli hastaların belirlenmesinde prognostik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir; ancak fQRS, sağlıklı bireylerin EKG'lerinde de tespit edilebilir (Steger ve ark 2015).

Miyokardiyal perfüzyon bozukluğuna bağlı gelişen kardiyak SPECT ile tespit edilen miyokardiyal skarın 12 derivasyonlu EKG'de f-QRS ile değerlendirilerek yapılan çift kör çalışmada SPECT ve EKG bulguları arasında %99,5 konkordans görülmüştür (Das ve ark 2006)

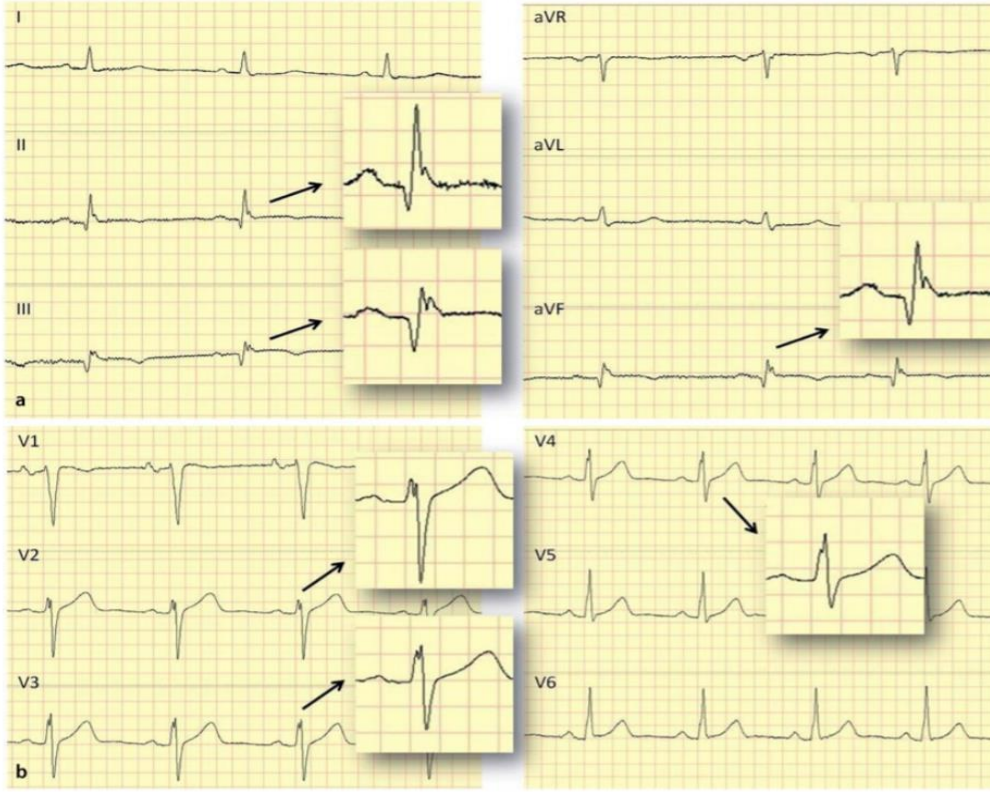


Şekil 2.4 Fragmente QRS (Das ve ark 2006)

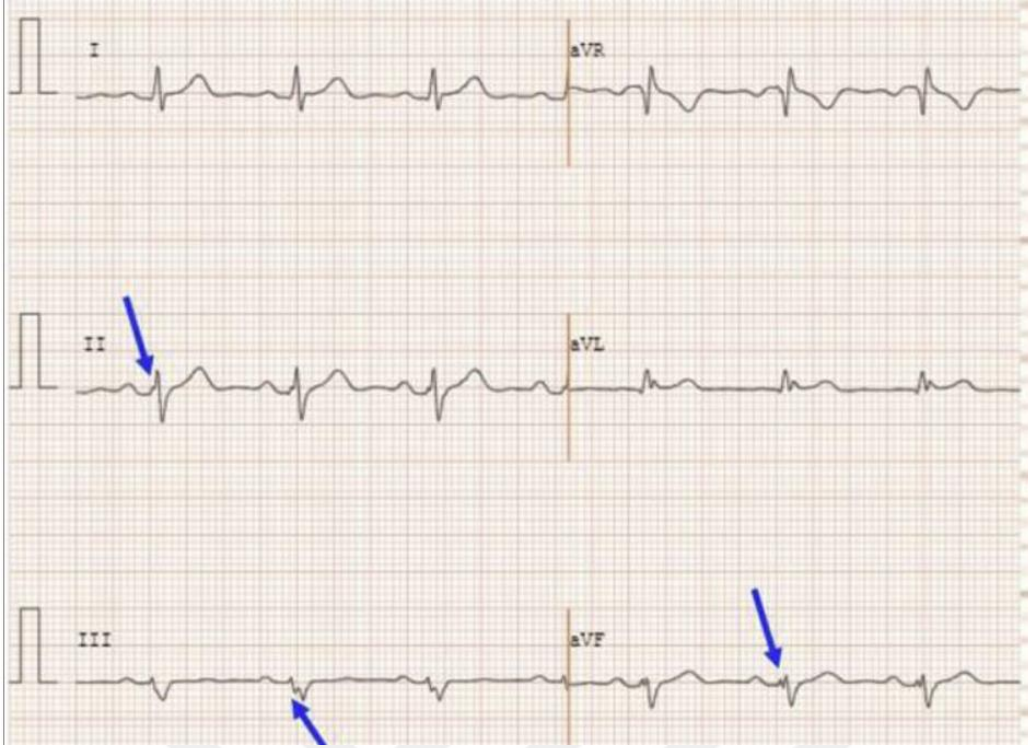


Şekil 2.5 Fragmente QRS (çeşitli RSR paternleri içeren QRS kompleksleri alt satırda büyütülmüş) (Das ve ark 2006)

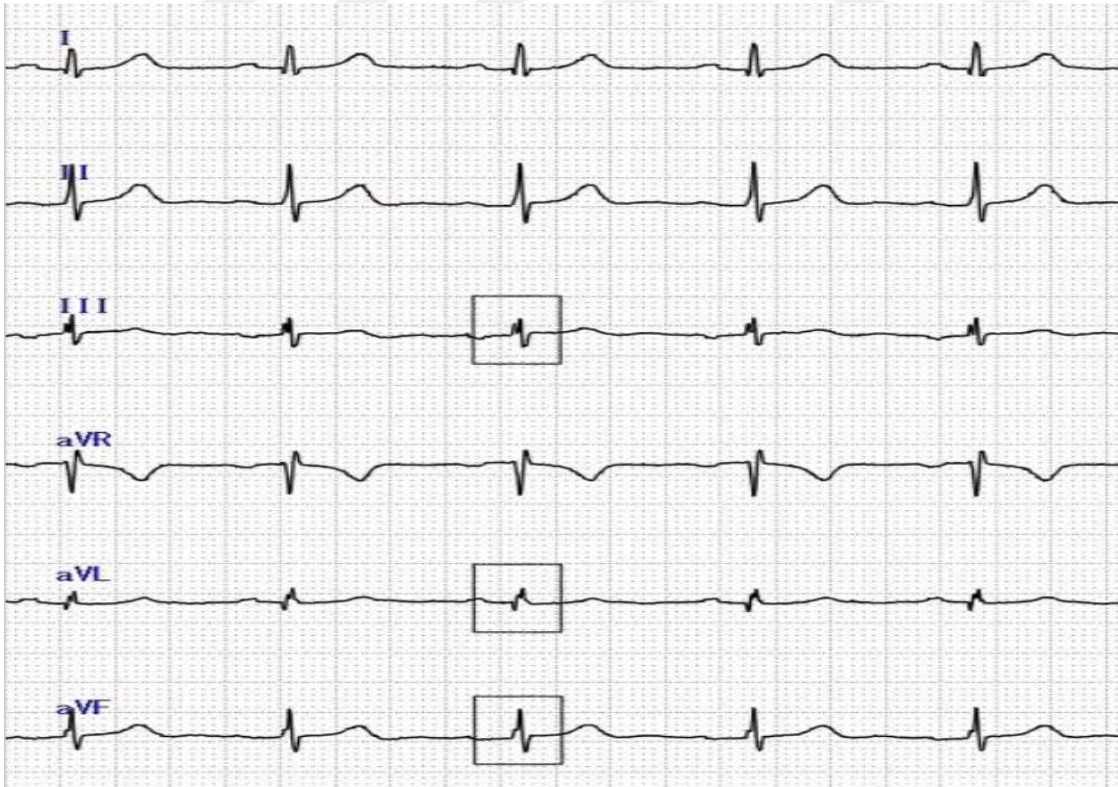
Fragmente QRS V1-V5 arasında iki derivasyonda olması sol inen arterin suladığı alanda veya anterior bölgede gelişen infarktı; D1, AVL, V6 dan ardışık 2 tanesinde bulunması lateral segmentlerde veya sol sirkumfleks arterin suladığı alanda gelişen infarktı; D2, D3, AVF den ardışık 2 tanesinde bulunması inferior segmentler veya sağ koroner arterin suladığı alanda gelişen infarktı gösterir (Das ve ark 2008).



Şekil 2.6a. 4 gün önce miyokard enfarktüsü sonrası II, III, aVF'de fQRS **b.** 3 ay önce post-anterior enfarktüslü V2–4'te fQRS (Steger ve ark 2015)



Şekil 2.7 İnferyor derivasyonlarda f-QRS (Supreeth ve Francis 2020)



Şekil 2.8 SLE tanımlı hastada f-QRS (Hosonuma ve ark 2020)

Das ve arkadaşları fQRS fonksiyon ve perfüzyon bozukluklarını belirlemede Q dalgasından daha üstün olduğunu göstermiştir (Das ve ark 2006).

Hosonuma ve arkadaşları SLE tanılı hastaların EKG sidnde f-QRS görülmesinin yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu, f-QRS'in SLE'li hastalarda subklinik miyokardiyal tutulumu tespit ettiğini, kardiyak tutulum için prediktif değere sahip olduğunu göstermişlerdir (Hosonuma ve ark 2020).



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Gruplarının seçimi

Çalışmamız Nisan 2019-Nisan 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Çocuk Kardiyoloji/Çocuk Nefroloji Bilim Dallarında gerçekleştirildi. Çalışmaya hasta grubu olarak hastanemiz Çocuk Nefroloji Bilim Dalında, Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) tanısı ile takip edilen 27 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak üfürüm veya non-spesifik göğüs ağrısı gibi nedenlerle çocuk kardiyoloji polikliniğine başvuran, kardiyak incelemeleri normal saptanan sağlıklı 26 çocuk olgu değerlendirmeye alındı. Hasta grubu ile kontrol grubunun bireyleri yaş ve cinsiyet yönünden benzer özellikteydi. Hasta grubun çalışmaya dahil olma kriterleri; 18 yaş altında olmak ve SLE tanılı olmak olarak belirlendi. Hasta grubu belirlenirken SLE tanılı hastalar dosya taramaları yapılarak değerlendirildi. Bu hastalardan anamnezine ulaşılamayanlar, konjenital, edinsel kalp hastalığı veya ritim problemi olan hastalar ve EKG'yi etkileyebilecek ilaç kullanımı ya da hastalığı olanlar çalışma dışında bırakıldı.

0-18 yaş arasında olup herhangi bir nedenle Çocuk Kardiyoloji Polikliniğine başvuran fakat fizik muayene ve tetkikler sonucunda patolojik bulgu saptanmayan sağlıklı çocuklar ile kontrol grubu oluşturuldu. Bu grupta da herhangi bir kronik hastalığı olan, konjenital ve/veya edinsel kalp hastalığı olan veya başvuru anında yapılan muayene ve tetkiklerinde patolojik bulgu saptanan bireyler çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmamızda SLE tanılı hastaların; yaş, cinsiyet, tanı yaşı, kaç yıldır SLE tanısıyla takipli olduğu, antropometrik ölçümleri (boy, vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı ve vücut kitle indeksi) değerlendirildi. Ayrıca koroner arter hastalığı açısından risk faktörleri (açlık kan şekeri, sigara kullanımı, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, dislipidemi için ldl ve tg değerleri, ailede koroner arter hastalık öyküsü) bakıldı. Kontrollerde bakılan rutin kan tetkikleri (lökosit, hemoglobin, platelet, ESH, CRP, üre, kreatinin), hastaların ilk başvuru şikayetleri ve bulguları, hastalığın seyri sırasında oluşan sistem tutulumları, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) sonuçları ve hastaların aldıkları tedaviler değerlendirildi. Hasta grubun fizik muayeneleri, kan tetkikleri, ve kardiyolojik tetkikleri (EKG, EKO) rutin poliklinik kontrollerine geldikleri dönemlerde yapıldı. Kontrol grubundaki sağlıklı bireylerinde yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümleri (boy, vücut ağırlığı, vücut yüzey alanı ve vücut kitle indeksi), kardiyolojik tetkik (EKG, EKO) sonuçları kayıt altına alındı. Kontrol grubundan kan tetkiki

istenilmedi. Her iki grubun da kardiyak değerlendirmeleri poliklinik başvuruları ile aynı gün içinde yapıldı. Kardiyak değerlendirme sırasında hastaların EKG ve EKO çekimleri sessiz sakin bir odada 5-10 dakika dinlenme sonrasında gerçekleştirildi.

Her iki grubun ailelerinden ve 8 yaş üstü bireylerin kendisinden bu çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair imzalı, yazılı onam alındı. Toplanan veriler bilgisayar ortamına aktarıldı ve hastalara ait bilgiler taahhüt edildiği gibi çalışmanın amacına uygun kullanıldı.

Çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ***Etik Kurul Komisyonundan 05.04.2019 tarih ve 2019/1818*** sayılı karar ile onay alındı.

3.2. Elektrokardiyografik İnceleme

Elektrokardiyografi (EKG) kayıtları,  kanallı-12 derivasyonlu Nihon Kohden Cardiofax S (Tokyo, Japan) marka EKG cihazı ile 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV amplitütte kayıt altına alındı.

Bütün EKG'lerde kalp hızı, aksı, ST-T değişikliği, Fragmante QRS varlığı ve lokalizasyonu, PR ve QRS süresi, P dalga süresinin maksimum ve minimum değerleri (Pmaks, Pmin), P dispersiyonu (Pd), QT intervalinin maksimum ve minimum değerleri (QTmaks, QTmin), QT dispersiyonu (QTd), düzeltilmiş QT'nin maksimum ve minimum değerleri (QTcmaks, QTcmin), düzeltilmiş QT'nin dispersiyonu (QTcd) olmleri yapıldı. Yapılan olmlerde her küçük kare 0,10 birime karşılık geliyordu ve bunun süre olarak karşılığı 40 milisaniye (ms) idi. Böylece 4 ms (0,01 birim) hassaslıkta olmler gerçekleştirildi.

Hasta ve kontrol grubun EKG yorumlaması Pediatrik Kardiyoloji Uzmanı Prof. Dr. Mehmet Burhan Oflaz ile birlikte değerlendirildi.

Kalp hızı DII derivasyonundan ardarda  R-R intervali hesaplanarak olld. Aks için DI ve avf derivasyonları kullanıldı.

PR süresi DII derivasyonunda art arda gelen  kalp atımında ollerek ortalaması alındı.

P dalga süresi, P dalgasının izoelektrik hattan ayrılış ve birleşme yerleri arasında kalan süre olarak olld. En az 9 derivasyonda P dalga süreleri ollerek en uzun süre (Pmaks) ile en kısa süre (Pmin) arasındaki fark milisaniye birimiyle P dispersiyonu (Pd) olarak değerlendirildi (Perzanowski ve ark 2005).

QT intervali, QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının izoelektrik hatla birleştiği yer arasında kalan süre olarak ölçüldü. En az 9 derivasyonda QT süreleri ölçülüp en uzun süre (QTmaks) ile en kısa süre (QTmin) arasındaki fark milisaniye birimiyle QT dispersiyonu (QTd) olarak kaydedildi. Kalp hızına göre düzeltilmiş QT (QTc) hesaplaması, her derivasyonda ki QT'ye Bazett formülü uygulanarak yapıldı. ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) (Bazett 1920). En uzun QTc (QTcmaks) ile en kısa QTc (QTcmin) süreleri arasındaki fark alınıp QTc dispersiyonu (QTcd) olarak kayıt edildi.

Fragmente QRS varlığı, rutin 12 derivasyonlu EKG'de (filtre aralığı 0.15-100 Hz, AC filtre 60 Hz, 25 mm/s, 10 mm/mV) bir Q dalgası ile veya Q dalgası olmadan çeşitli morfolojilerde QRS dalgası varlığı ve majör bir koroner arter bölgesine karşılık gelen iki ardışık derivasyonda ilave bir R dalgası (R') veya R' dalgasının alt ucunda çentiklenme (fragmentasyon) olması olarak kabul edildi (Şekil 2.1) (Das 2006).

3.3. Ekokardiyografik İnceleme

Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının poliklinik başvuruları sırasından yapılan standart Ekokardiyografi (EKO) inceleme sonuçları karşılaştırıldı. Ekokardiyografi incelemeleri için General Electric Vivid T8 ekokardiyografi cihazı kullanıldı.

Hastaların EKO değerlendirmesi Pediatrik Kardiyoloji Uzmanı Prof. Dr. Mehmet Burhan Oflaz tarafından yapıldı.

Çalışmaya katılan bireylerin EKO incelemesi sırasında M mod yöntemiyle aort ve pulmoner velosite değerleri, ejeksiyon fraksiyonu (EF), fraksiyonel kısalma (FS), diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSd), sistol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSs), diyastol sonu sol ventrikül çapı (LVEDD), sistol sonu sol ventrikül çapı (LVESD), diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), sistol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWs), sistolik pulmoner arter basıncı (sPAB), stroke volume (SV) ölçümlerine ve yapısal bir anomali olup olmadığına bakıldı. Sonuçlar hastaların sistem dosyalarına kaydedildi.

Ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısalma ölçümleri yapılırken sol ventrikül sistol sonu ve diyastol sonu genişlik ölçümleri esas alınarak kayıtlar yapıldı. $EF (\%) = \frac{[\text{sol ventrikül diyastol sonu kavite genişliği}^3 - \text{sol ventrikül sistol sonu kavite genişliği}^3]}{[\text{sol}$

ventrikül diyastol sonu kavite genişliği³]X100 formülüyle; FS (%)=[sol ventrikül diyastol sonu kavite genişliği- sol ventrikül sistol sonu kavite genişliği] / [sol ventrikül diyastol sonu kavite genişliği]X100 formülüyle hesaplandı (Park 2014).

3.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada verilerin analizleri SPSS 25 (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.) program aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların farklı değişkenler açısından sıklıkları, oranları, ortalama ve standart sapmaları betimsel istatistikler olarak sunulmuştur.

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Versiyon 21.0 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro - Wilk testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler ortalama ± standart sapma, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler medyan (minimum-maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Bağımsız gruplar arası sayısal verilerin karşılaştırılması için, normal dağılım durumunda student's t testi, normal dağılım olmadığı durumlarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımsız gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılması için Chi-Square testi veya FischerExact testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık olarak p<0.05 kabul edildi.

Araştırma değişkenlerinin dağılımlarının normallik sayılığını karşılayıp karşılamadığı, çarpıklık ve basıklık değerleri, histogramlar ve Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testlerinin sonuçları ile değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonuçları, araştırma değişkenlerinin normallik sayılığını karşıladığını göstermektedir.

İki grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında, Bağımsız Gruplar için t-Testi yürütülmüştür ve grupların ortalama ± standart sapma değerleri, analiz sonucunda elde edilen t değerleri ve %95 güven aralığının alt sınır ve üst sınır değerleri rapor edilmiştir. Bu analizler için t testi anlamlılık düzeyi t>1,96 olarak kabul edilmiştir. Üç grubun ortalamalarının karşılaştırılmasında ise Tek Yönlü ANOVA yürütülmüştür ve ortalama ± standart sapma değerleri, analiz sonucunda elde edilen F değeri ve %95 güven aralığının alt sınır ve üst sınır değerleri rapor edilmiştir. Bu araştırma için anlamlılık düzeyi F>3,18 olarak kabul edilmiştir. Ayrıca gruplar arası karşılaştırmalarda, katılımcı sayısının yetersizliğinden dolayı ANOVA yürütülemeyen durumlarda parametrik olmayan testlerden Kruskal Wallis uygulanmıştır ve kritik χ^2 değeri 7,82 olarak kabul edilmiştir. Kategorik değişkenlerin farklı gruplara dağılımlarının oranları arasındaki farklılaşmaları incelemek için Ki-kare analizi yürütülmüştür. Ayrıca bazı değişkenler arasındaki ilişkileri

incelemek amacıyla Pearson korelasyon katsayısı (r) kullanılmıştır. Korelasyon incelemeleri sırasında $r < 0,2$ ise çok zayıf korele ya da korelasyon yok r: 0,20-0,40 arasında zayıf, r:0,40-0,60 arasında orta, r:0,60-0,80 arasında yüksek, $r > 0,80$ ise çok yüksek korelasyon olduğu kabul edilmiştir. Bütün analiz sonuçları için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.



4.BULGULAR

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji polikliniğine Nisan 2019 ile Nisan 2021 tarihleri arasında başvuran ve Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE) tanısı alan 27 hasta dahil edilmiştir. Hastalarımızın dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Ayrıca elde ettiğimiz sonuçlarımızı karşılaştırmak için yaş ve cinsiyet açısından benzer nitelikte olan 26 sağlıklı çocuktan oluşan bir kontrol grubu oluşturulmuştur.

4.1 Genel Özellikler

Bu çalışmanın hasta grubunu yaşları 8,17 ile 18 (Ort. = 15,80 ± 2,63) arasında değişen 8'i (%29,6) kız, 19'u (%70,4) erkek olmak üzere toplam 27 sistemik lupus eritamatozus (SLE) hastası, kontrol grubunu yaşları 8 ile 18(Ort. = 14,42 ± 3,67) arasında değişen 8'i (%30,8) kız, 18'i (%69,2) erkek olmak üzere toplam 26 sağlıklı çocuk oluşturmaktadır. Hastaların 9'u (%33,3) f-QRS pozitif, 18'i (%66,7) ise f-QRS negatiftir. Vakalara ilişkin betimsel bulgular Tablo 4.1'de sunulmuştur.

4.2 Risk Faktörleri

Fragmente QRS (+) ve Fragmente QRS (-) olan hasta gruplarının vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik kan basıncı, LDL, TG düzeyleri arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını test etmek amacıyla bir dizi Mann Whitney-U testi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar, söz konusu değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığını göstermektedir, $p > .05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 5 incelenebilir. Ayrıca grupların cinsiyetlere göre dağılımları açısından anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını incelemek için yapılan Ki-kare analizi sonucunda da anlamlı bir fark olmadığı görülmektedir, ($p > 0,05$).

Tablo 4.5Fragmente QRS pozitif ve negatif olan hasta gruplarının vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi, sistolik ve diastolik kan basıncı, LDL, TG düzeyleri

Değişkenler	Grup	n	Sıra Ort.	Medyan	P
Boy	f-QRS(+)	9	12,11	154	0,383

	f-QRS(-)	18	14,94	160	
Kilo	f-QRS(+)	9	12,39	60	0,455
	f-QRS(-)	18	14,81	55	
VKİ	f-QRS(+)	9	12,56	,022	0,504
	f-QRS(-)	18	14,72	,002	
Sistolik TA	f-QRS(+)	9	12,67	120	0,516
	f-QRS(-)	18	14,67	120	
Diastolik TA	f-QRS(+)	9	14,44	80	0,832
	f-QRS(-)	18	13,78	70	
LDL	f-QRS(+)	8	13,63	92,85	0,246
	f-QRS(-)	14	10,29	72,70	
TG	f-QRS(+)	9	11,83	145	0,722
	f-QRS(-)	15	12,90	134	

Fragmente QRS(+) ve Fragmente QRS(-) olan hasta gruplarında cinsiyet, ailede kalp hastalığı öyküsü, HT, diyabet varlığı ve sigara kullanımı oranları arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını incelemek için bir dizi Ki-kare analizi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar söz konusu değişkenlerin oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığını göstermektedir, ($p > 0,05$). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.6 incelenebilir.

Tablo 4.6 Fragmente QRS pozitif ve negatif olan hasta gruplarında cinsiyet, ailede kalp hastalığı öyküsü, hipertansiyon, diyabet varlığı ve sigara kullanımı oranları

Değişkenler	Grup		Toplam		
	fQRS(+)	fQRS(-)			
Cinsiyet	Kız	n	1	7	8
		%	11,1	38,9	29,6
	Erkek	n	8	11	19
		%	88,9	61,1	70,4
Koroner Arter Hastalık Öyküsü	Yok	n	7	15	22
		%	77,8	83,3	81,5

	Var	n	2	3	5
		%	22,2	16,7	18,5
Hipertansiyon	Var	n	7	15	22
		%	77,8	83,3	81,5
	Yok	n	2	3	5
		%	22,2	16,7	18,5
Diyabet	Var	n	0	0	0
		%	0	0	0
	Yok	n	9	18	27
		%	100	100	100
Sigara	Var	n	0	0	0
		%	0	0	0
	Yok	n	9	18	27
		%	100	100	100
Toplam	n	9	18	27	
	%	100	100	100	

4.3 Şikâyet, Bulgu ve Sistem Tutulumları

Hastalarımızın ilk başvuru şikayetlerini değerlendirdiğimizde en sık olarak 11 hastada cilt bulguları olduğu görülmüştür. Bu hastaların 3 tanesinde malar rash vardır. Hastalarımızın 5 tanesi ateş şikayetiyle gelmiş olup bunlardan 1 tanesinde plevral efüzyona bağlı solunum sıkıntısı olduğu tespit edilmiştir. 6 hastamızın ilk başvurusu eklem şikayetleri, 1 hastamızın ise oral aft nedeniyle olmuştur. 6 hastamızın ilk başvurusunda anemi, trombositopeni veya pansitopeni gibi hematolojik bozukluklar olup bu hastaların 3 tanesinin ekimoz, 2 tanesinin burun kanaması ile başvurduğu görüldü. Bu hastaların 2 tanesi başlangıçta İTP 2 tanesi başlangıçta OİHA olarak takip edilmiş olup daha sonra SLE tanısı almıştır. Ayrıca üveit 2 hastamızın, böbrek yetmezliği 1 hastamızın ilk başvurusundaki şikayetlerinin nedeniydi.

Çalışmamızda hastalarımızın fizik muayene ve laboratuvar sonuçları değerlendirilerek sistem tutulumlarına bakılmıştır. Bu sonuçlara göre hastalarımızda en sık cilt bulguları daha sonra hematolojik ve renal bulguların olduğu görülmüştür.

Kardiyovasküler tutulumu olan 5 hastamızın 3 tanesinde fragmente QRS pozitif idi. Bu 3 hastamızın 1 tanesinde Libman Sachs endokarditi, 1 tanesinde pulmoner hipertansiyon, 1 tanesinde geçirilmiş pulmoner emboli ve antifosfolipid antikor sendromu öyküsü bulunmaktaydı.

Hastalardaki sistem tutulum oranları incelendiğinde elde edilen sonuçlara göre; 5 (%18,5) hastanın KVS bulgusu, 13 (%48,1) renal bulgusu, 15 (%55,6) hematolojik bozukluğu, 19 (%69,4) hastanın cilt bulgusu, 14 (%41,9) hastanın artrit bulgusu, 6 (%22,2) hastanın ise nörolojik bozukluğu vardır.

Fragmente QRS(+) ve fragmente QRS (-) tanılı vakaların kalp, renal, hematolojik, cilt, artrit, nörolojik tutulum oranları arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını test etmek için yapılan bir dizi Ki-kare analizi sonucunda hematolojik bozukluk ve nörolojik bozukluk oranlarında anlamlı bir farklılaşma olduğu görülmektedir, sırasıyla; $\chi^2(1) = 6,08$, $p < .05$, $\chi^2(1) = 3,86$, $p = 0,05$. Diğer değişkenler açısından anlamlı bir fark elde edilmemiştir, ($p > 0,05$). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.7 incelenebilir.

Tablo 4.7 Hastalarda kalp, renal, hematolojik, cilt, artrit, nörolojik tutulum oranları

Değişkenler		fQRS(+)		fQRS(-)		Tüm Örneklem		p
		n	%	n	%	n	%	
KVS bulgusu	Yok	6	66,7	16	88,9	22	81,5	0,161
	Var	3	33,3	2	11,1	5	18,5	
Renal bulgu	Yok	4	44,4	10	55,6	14	51,9	0,586
	Var	5	55,6	8	44,4	13	48,1	
Hematolojik bulgu	Yok	1	11,1	11	61,1	12	44,4	0,014
	Var	8	88,9	7	38,9	15	55,6	
Cilt bulgusu	Yok	2	22,2	6	33,3	8	29,6	0,551
	Var	7	77,8	12	67,7	19	69,4	
Eklem bulguları	Yok	4	44,4	9	50	13	48,1	0,785
	Var	5	55,6	9	50	14	41,9	

Nörolojik bulgular	Yok	5	55,6	16	88,9	21	77,8	0,05
	Var	4	44,4	2	11,1	6	22,2	

4.4 LaboratuvarBulguları

Çalışmamızdaki hasta grubunun laboratuvar bulguları incelendiğinde f-QRS pozitif 1 hastada lökositoz (%11,1), 1 hastada lökopeni (%11,1), 2 hastada anemi (%22,2), 6 hastada trombositopeni (%66,6) olduğu; f-QRS negatif hastaların ise 2 tanesinde lökositoz (%11,1), 1 tanesinde lökopeni (%5,5), 5 tanesinde trombositopeni (%27,7) olduğu görülmüştür.

Fragmente QRS(+) ve fragmente QRS(-) olan hasta grupları ve bütün örneklem için WBC, hemoglobin, PLT, CRP, sedimantasyon, üre, kreatinin, AKŞ (açlık kan şekeri), LDL, TG ortalamaları Tablo 4.8’de sunulmuştur.

Tablo 4.8WBC, hemoglobin, platelet, CRP, sedimantasyon hızı, üre, kreatinin, AKŞ, LDL ve TG Ortalamaları

Değişkenler	fQRS(+)	fQRS(-)	Tüm Örneklem
WBC	6043,33 ± 1622,57	7331,11 ± 4034,95	6901,85 ± 3440,63
HGB	11,19 ± 2,34	12,0356 ± 2,65	11,7537 ± 2,54
PLT	271555,56 ± 110205,62	149822,22 ± 135921,79	190400 ± 138695,39
CRP	11,97 ± 18,40	12,26 ± 33,62	12,16 ± 29,04
Sedim	35,33 ± 38,79	21,89 ± 20,71	26,37 ± 28,01
Üre	24,18 ± 8,25	32,25 ± 34,79	29,56 ± 28,76
Cr	0,48 ± 0,119	0,82 ± 0,76	0,71 ± 0,64
AKŞ	81,56 ± 7,07	91,93 ± 14,99	88,47 ± 13,68
LDL	92,20 ± 38,47	82,14 ± 37,31	85,80 ± 37,14
TG	169,8 ± 146,24	163,4 ± 97,09	165,80 ± 114,84

Fragmente QRS(+) ve Fragmente QRS(-) olan hasta gruplarının WBC, hemoglobin, PLT, CRP, sedimantasyon, ÜRE, kreatinin, AKŞ (açlık kan şekeri), LDL ve TG değerlerinin sıra ortalamalarının anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadıklarını incelemek için bir dizi Mann Whitney-U testi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar, PLT değerinin sıra ortalamasının f-QRS(+) olan vakalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, AKŞ değeri sıra ortalamasının ise f-QRS(-) olan vakalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir. Diğer değişkenler açısından anlamlı bir fark elde edilmemiştir, $p > .05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.9 incelenebilir.

Tablo 4.9 WBC, hemoglobin, platelet, CRP, sedimantasyon hızı, üre, kreatinin, AKŞ, LDL, TG değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	n	Sıra Ort.	Medyan	<i>p</i>
WBC	fQRS(+)	9	13,11	5800	,681
	fQRS(-)	18	14,44	6250	
HGB	fQRS(+)	9	11,56	11,50	,258
	fQRS(-)	18	15,22	12,60	
PLT	fQRS(+)	9	18,28	308000	,048
	fQRS(-)	18	11,86	86000	
CRP	fQRS(+)	9	16,00	2	,353
	fQRS(-)	18	13,00	2	
SEDİM	fQRS(+)	9	15,44	14	,503
	fQRS(-)	18	13,28	15,50	
ÜRE	fQRS(+)	9	15,28	23,80	,554
	fQRS(-)	18	13,36	18,90	
CRE	fQRS(+)	9	10,33	0,51	,089
	fQRS(-)	18	15,83	0,58	
AKŞ	fQRS(+)	9	9,33	81	,031
	fQRS(-)	18	16,33	91	
LDL	fQRS(+)	9	13,63	92,85	,267
	fQRS(-)	18	10,29	72,7	
TG	fQRS(+)	9	11,83	145	,726
	fQRS(-)	18	12,90	134	

ANA, Anti DS DNA, ENA Profili pozitif olma yüzdeleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre ANA değeri hem f-QRS(+) hem de f-QRS(-) olan hastaların tamamında pozitiftir. Anti DS DNA değeri f-QRS(+) hastaların 8'inde (%88,9), f-QRS(-) olan hastaların ise 12'sinde (%66,7) pozitiftir. Ayrıca ENA değeri f-QRS(+) hastaların 6'sında, f-QRS(-) olan hastaların da benzer şekilde 9'unda (%56,3) pozitiftir. Gruplardaki dağılım oranları arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını test etmek için yapılan Ki-kare analizi sonucunda gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir, ($p>0,05$).Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.10 incelenebilir.

Tablo 4.10ANA, Anti ds DNA, ENA profili pozitif olma oranları

Grup		fQRS(+)		fQRS(-)		Tüm Grup		<i>p</i>
		Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	Pozitif	
ANA	n	0	9	0	18	0	27	1,000
	%	0	100	0	100	0	100	
Antids DNA	n	1	8	6	12	7	20	,214
	%	11,1	88,9	33,3	66,7	25,9	74,1	
ENA	n	3	6	7	9	10	15	,610
	%	33,3	66,7	43,8	56,3	40	60	

4.5 Elektrokardiyografi Bulguları

Fragmente QRS (+) ve fragmente QRS (-) olan hasta gruplarının kalp hızı (/dk), PR süresi (ms), Pmin (ms), Pmak (ms), Pd (ms), QTmin (ms),QTmak (ms) QTd (ms),QTcmin (ms),QTcmak (ms), QTcd (ms),QRS süresi(ms) ortalamaları, ST-T değişikliği varlığı Tablo 4.11'de sunulmuştur.

Tablo 4.11 Hastaların elektrokardiyografi bulguları

Değişkenler	fQRS(+)	fQRS(-)	Tüm Örneklem
Hız	81,78 ± 17,56	93,78 ± 12,7	89,78 ± 15,28
PR	0,18 ± 0,03	0,18 ± 0,031	0,18 ± 0,03
P max	0,12 ± 0,027	0,11 ± 0,025	0,11 ± 0,026
Pmin	0,06 ± 0,017	0,06 ± 0,019	0,06 ± 0,018
P dispersiyonu	0,06 ± 0,021	0,05 ± 0,02	0,05 ± 0,02
QT max	0,37 ± 0,03	2,33 ± 8,4	1,68 ± 6,86
QT min	0,31 ± 0,03	0,3 ± 0,018	0,3 ± 0,025
QT dispers	0,058 ± 0,03	0,06 ± 0,018	0,056 ± 0,02
QTcMax	428,89 ± 36,71	438,61 ± 33,98	435,37 ± 34,51
QTc Min	362,11 ± 39,52	368,17 ± 28,91	366,15 ± 32,18
QTcDispers	66,78 ± 32,17	70,44 ± 22,7	69,22 ± 25,66
QRS süresi	0,09 ± 0,011	0,13 ± 0,17	0,11 ± 0,14

Fragmente QRS(+) ve Fragmente QRS(-) olan hasta gruplarının kalp hızı (/dk), PR süresi (ms), Pmin (ms), Pmak (ms), Pd (ms), QTmin (ms), QTmak (ms), QTd (ms), QTcmin (ms), QTcmak (ms), QTcd (ms), QRS süresi (ms) ortalamaları, ST-T değişikliği varlığı sıra ortalamaları açısından anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek için bir dizi Mann Whitney-U analizi sonucunda grupların sıra ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığı bulunmuştur, ($p>0,05$). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.12 incelenebilir.

Tablo 4.12 Hastaların elektrokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	n	Sıra Ort.	Medyan	p
Hız	fQRS(+)	9	10,00	75	.062
	fQRS(-)	18	16,00	93	
PR	fQRS(+)	9	13,06	,16	,651
	fQRS(-)	18	14,47	,18	
P max	fQRS(+)	9	16,28	,12	,270

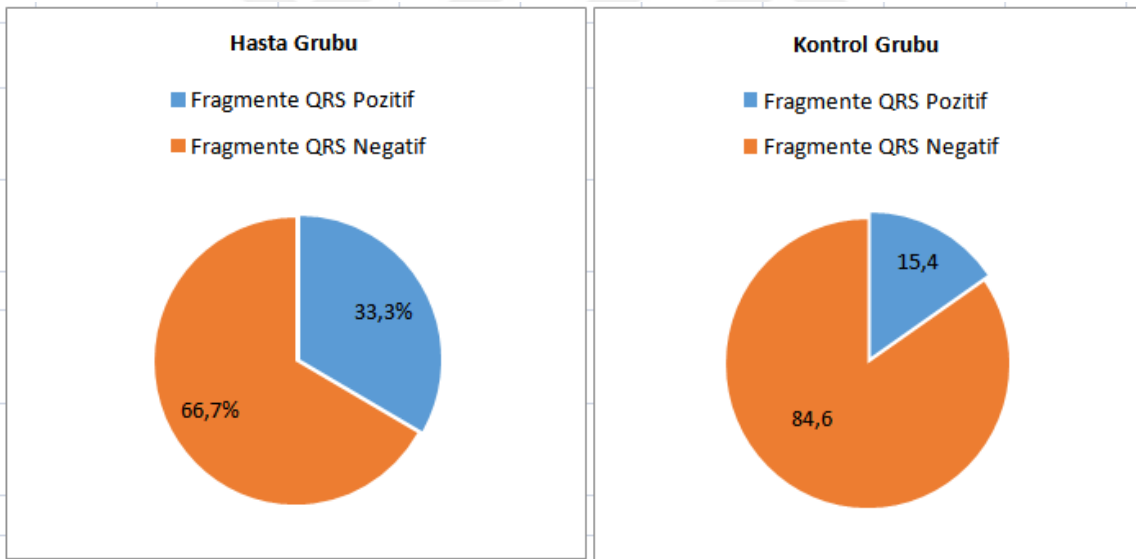
	fQRS(-)	18	12,86	,12	
Pmin	fQRS(+)	9	14,44	,06	,823
	fQRS(-)	18	13,78	,07	
P dispersiyonu	fQRS(+)	9	16,61	,06	,194
	fQRS(-)	18	12,69	,04	
QT max	fQRS(+)	9	16,50	,36	,215
	fQRS(-)	18	12,75	,36	
QT min	fQRS(+)	9	16,72	,32	,178
	fQRS(-)	18	12,64	,29	
QT dispers	fQRS(+)	9	13,67	,06	,870
	fQRS(-)	18	14,17	,05	
QTcMak	fQRS(+)	9	12,28	439	,425
	fQRS(-)	18	14,86	435	
QTc Min	fQRS(+)	9	12,94	361	,624
	fQRS(-)	18	14,53	367	
QTcDispers	fQRS(+)	9	13,28	57	,738
	fQRS(-)	18	14,36	61,50	
QRS süresi	fQRS(+)	9	13,83	,08	,940
	fQRS(-)	18	14,08	,09	

Hastaların ve kontrol grubundaki vakaların elektrokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması amacıyla bir dizi Bağımsız Gruplar için t-Testi analizi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar, PR, P mak, P dispersiyonu, QT dispersiyonu ve QTcmak değerlerinde hasta grubun ortalamalarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.13 ve Şekil 4.1, 4.2, 4.3, 4.4 incelenebilir.

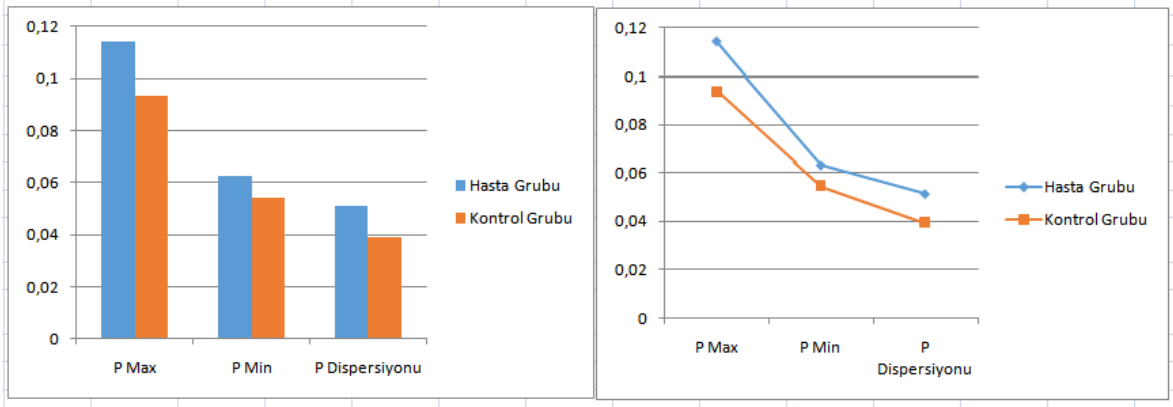
Tablo 4.13 Hastaların ve kontrol grubunun elektrokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	Ort.	S	t	p
Hız	Hasta Grubu	89,78	15,283	1,620	,111
	Kontrol Grubu	83,00	15,174		
PR	Hasta Grubu	,1778	,03004	4,849	,000
	Kontrol Grubu	,1438	,01961		
P mak	Hasta Grubu	,1141	,02591	3,116	,003
	Kontrol Grubu	,0938	,02099		
Pmin	Hasta Grubu	,0630	,01815	1,795	,079

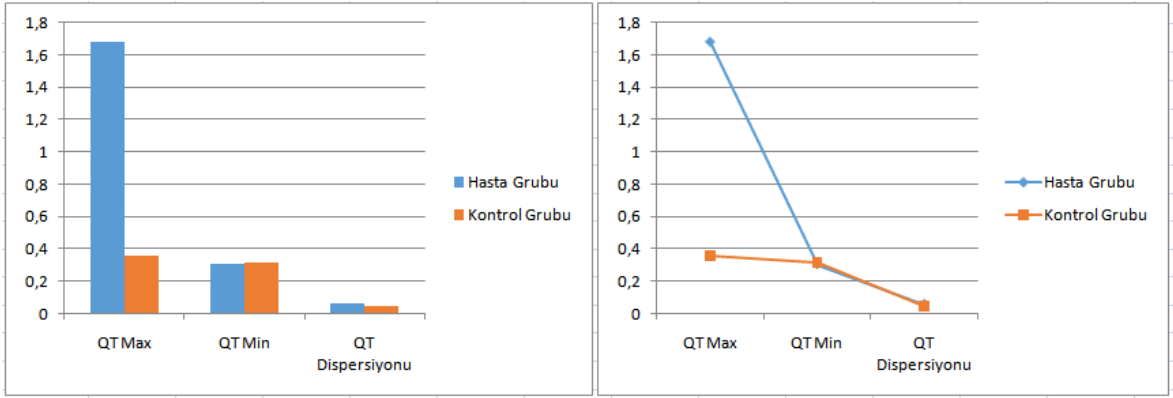
	Kontrol Grubu	,0546	,01555		
P dispersiyonu	Hasta Grubu	,0511	,02025		
	Kontrol Grubu	,0392	,01831	2,237	,030
QT mak	Hasta Grubu	1,6785	6,85927		
	Kontrol Grubu	,3585	,03146	,981	,331
QT min	Hasta Grubu	,3015	,02476		
	Kontrol Grubu	,3123	,02776	-1,500	,140
QT dispers	Hasta Grubu	,0570	,02198		
	Kontrol Grubu	,0446	,01726	2,282	,027
QTcMak	Hasta Grubu	435,37	34,517		
	Kontrol Grubu	417,46	26,242	2,120	,039
QTc Min	Hasta Grubu	366,15	32,182		
	Kontrol Grubu	364,08	29,794	,243	,809
QTcDispers	Hasta Grubu	69,22	25,660		
	Kontrol Grubu	53,38	20,355	2,483	,016
QRS süresi	Hasta Grubu	,1148	,13771		
	Kontrol Grubu	,0815	,01666	1,223	,227



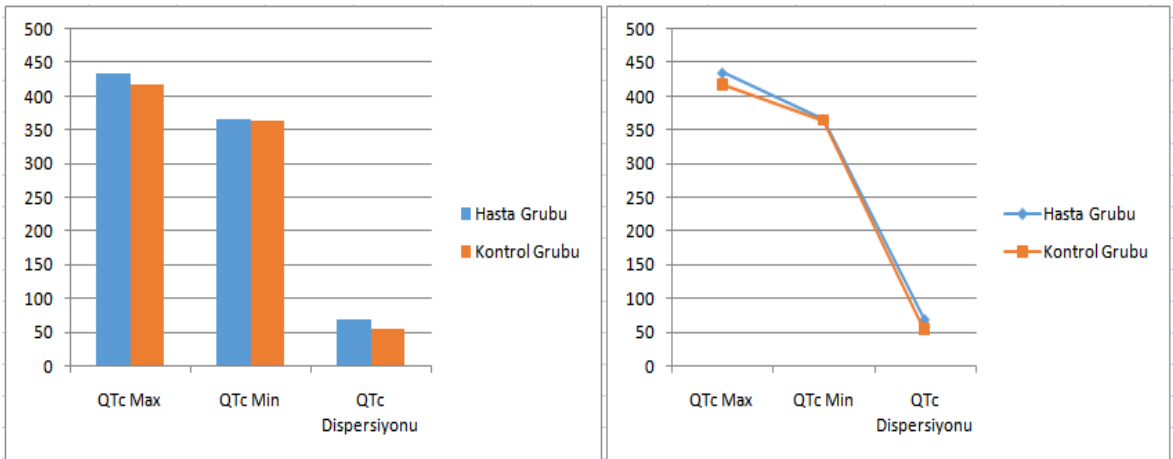
Şekil 4.1Hasta ve kontrol gruplarının fragmente QRS oranları



Şekil 4.2 Hasta ve kontrol gruplarında P minimum (Pmin), P maksimum (Pmak) ve Pdispersiyonu (Pd) ortalama değerleri



Şekil 4.3 Hasta ve kontrol gruplarında QT minimum (QTmin), QT maksimum (QT mak) ve QT dispersiyonu ortalama değerleri



Şekil 4.4 Hasta ve kontrol gruplarında QTc minimum (QTc min), QTc maksimum (QTc mak) ve QTc dispersiyonu ortalama değerleri

EKG parametrelerinin birbiriyle ilişkisi incelendiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

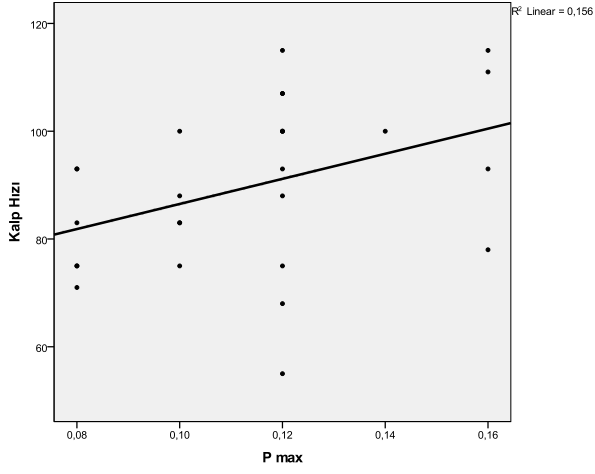
- Kalp hızı; P max, QTc min ve QTc max ile pozitif yönde ve anlamlı düzeyde, QT min ile negatif yönde ve anlamlı düzeyde ilişkilidir (Şekil 4.5, 4.6, 4.7, 4.8).
- P max değeri; P min ve P Dispers değeri ile pozitif yönde ve anlamlı düzeyde ilişkilidir.
- P min değeri; QTC max ve QTC min değeri ile pozitif yönde ve anlamlı düzeyde ilişkilidir (Şekil 4.9).
- QT min değeri, QTc min ile pozitif, QTC dispers ile negatif yönde ilişkilidir.
- QT dispers değeri QTc min ile negatif, QTc Dispers değeri ile pozitif yönde ilişkilidir.
- QTC max değeri QTc min veQTc Dispers ile pozitif yönde ilişkilidir.

Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.14 incelenebilir.

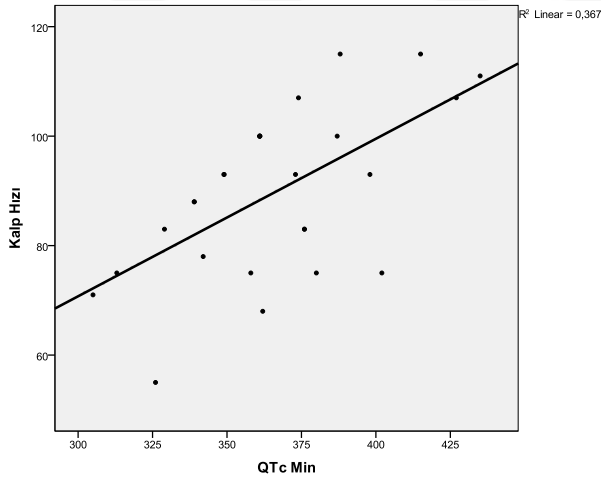
Tablo 4.14EKG parametreleri arasındaki ilişkiler

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1.Hız	1										
2.PR	,366	1									
3.P max	,395*	,338	1								
4.Pmin	,316	,154	,628**	1							
5.P Dispers	,222	,295	,717***	-,093	1						
6.QT max	,223	,147	,045	,188	-,111	1					
7.QT min	-,446*	-	-,034	,093	-,126	,152	1				
8.QT dispers	-,149	-	-,167	,023	-,234	-,153	-,359	1			
9.QTcMax	,625***	,211	,254	,428*	-,059	,265	,069	,301	1		
10.QTc Min	,606***	,214	,332	,396*	,071	,378	,435*	-,451*	,706***	1	
11.QTc dispers	,080	,016	-,075	,079	-,168	-,117	-,453*	,970***	,460*	-,304	1
12.QRS süresi	,358	,185	,355	,185	,289	-,037	-,174	-,168	,067	,164	-,115

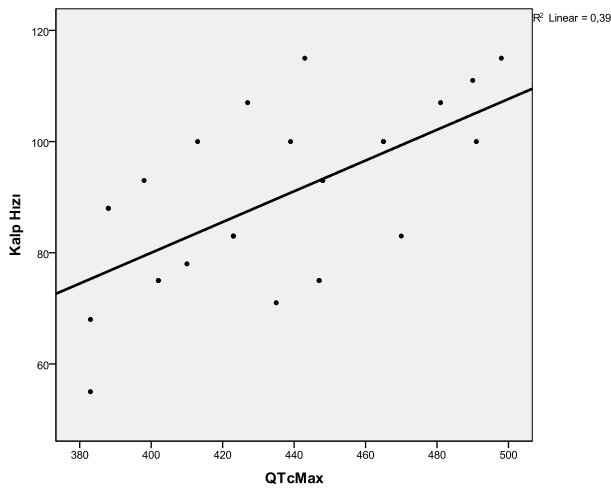
* $p < ,05$, ** $p < ,01$, *** $p < ,001$



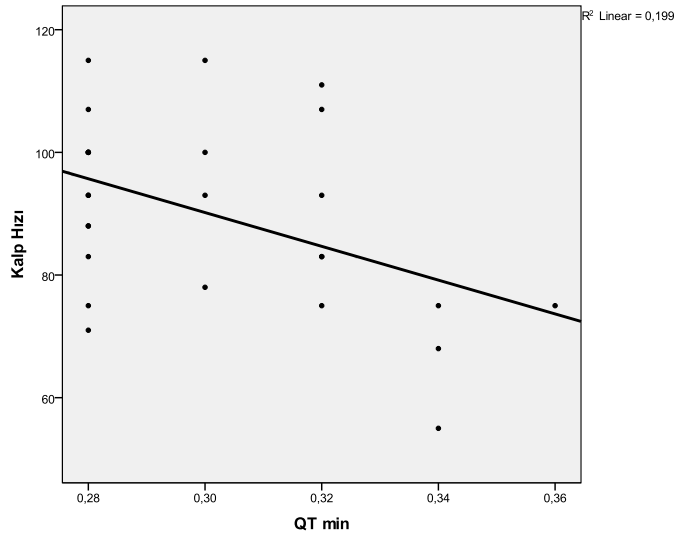
Şekil 4.5 Kalp hızı ve Pmax ilişkisi



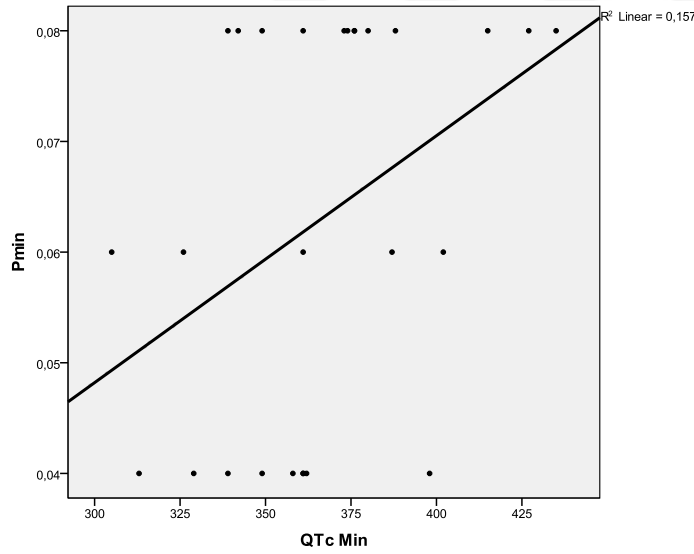
Şekil 4.6 Kalp hızı ve QTc min ilişkisi



Şekil 4.7 Kalp hızı ve QTc max ilişkisi



Şekil 4.8 Kalp hızı ve QT min ilişkisi



Şekil 4.9 Pmin ve QT min ilişkisi

Lokalizasyona göre f-QRS yüzdeleri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre 1 vakanın lokalizasyonu inferior, 2 vakanınki ise anteriordür. Kalan 6 vakanı ikişer tanesi de sırayla inferior, anterior; inferior, lateral ve lateral, anteriordür. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.15 incelenebilir.

Tablo 4.15 Lokalizasyona göre f-QRS oranları

Lokalizasyon	n	%
İnferior	1	11,1
Anterior	2	22,2
İnferior, Anterior	2	22,2
İnferior, Lateral	2	22,2
Lateral, Anterior	2	22,2
Total	9	100

Hasta ve kontrol grubunda fragmente QRS(+) ve fragmente QRS (-) tanılı vakaların oranları arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını incelemek için yapılan Fisher's exact testi sonucunda anlamlı bir farklılaşma olmadığı bulunmuştur, $p > .05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.16 incelenebilir.

Tablo 4.16 Hasta ve kontrol grubunda fragmente QRS pozitif ve negatif vakaların oranları

Gruplar	Grup			<i>p</i>
	Fragmente QRS Pozitif	Fragmente QRS Negatif	Toplam	
Hasta Grubu	n	9	18	,202
	%	33,3	66,7	
Kontrol Grubu	n	4	22	
	%	15,4	84,6	
Toplam	n	13	40	
	%	24,5	75,5	

4.6 Ekokardiyografi Bulguları

Fragmente QRS(+) ve Fragmente QRS(-) olan hastalar ve tüm örneklem için sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD), diyastol sonu interventrikülerseptum kalınlığı (IVSd), sistol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSs), diyastol sonu sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWd), sistol sonu sol

ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWs), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS), aort velosite, pılmoner velosite, strokevolüm (SV), pulmoner arter sistolik basıncı (SPAB) ortalamaları Tablo 4.17’de sunulmuştur.

Tablo 4.17 Hastaların ekokardiyografi bulguları

Değişkenler	fQRS(+)	fQRS(-)	Tüm Örneklem
Pulm Velosite (m/sn)	1,08 ± 0,1	1,044 ± 0,1	1,06 ± 0,1
Aort Velosite (m/sn)	1,03 ± 0,05	1,01 ± 0,04	1,02 ± 0,04
EF (%)	69,33 ± 2,87	70,44 ± 2,99	70,04 ± 2,94
FS (%)	38,78 ± 2,64	39,56 ± 2,71	39,28 ± 2,65
IVSd (mm)	9,23 ± 1,8	8,49 ± 1,12	8,77 ± 1,42
IVSs (mm)	11,59 ± 1,6	12,86 ± 1,75	12,36 ± 1,78
LVIDd (mm)	42,96 ± 6,19	44,86 ± 4,95	44,18 ± 5,38
LVIDs (mm)	26,27 ± 3,36	26,99 ± 3,37	26,73 ± 3,31
LVPWd (mm)	8,53 ± 0,843	8,13 ± 1,34	8,28 ± 1,17
LVPWs (mm)	12,4 ± 2,57	11,3 ± 1,48	11,73 ± 2
SPAB (mmHg)	26,44 ± 5	24,31 ± 2,96	25,08 ± 3,86
SV (ml)	59,44 ± 21,05	67,5 ± 17,14	64,35 ± 18,73

Fragmente QRS(+) ve Fragmente QRS(-) olan hasta gruplarının ekokardiyografi değerlerinin sıra ortalamalarının anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek için yürütülen bir dizi Mann Whitney-U analizi sonucunda, grupların sıra ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığı bulunmuştur, ($p >0,05$). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.18 incelenebilir.

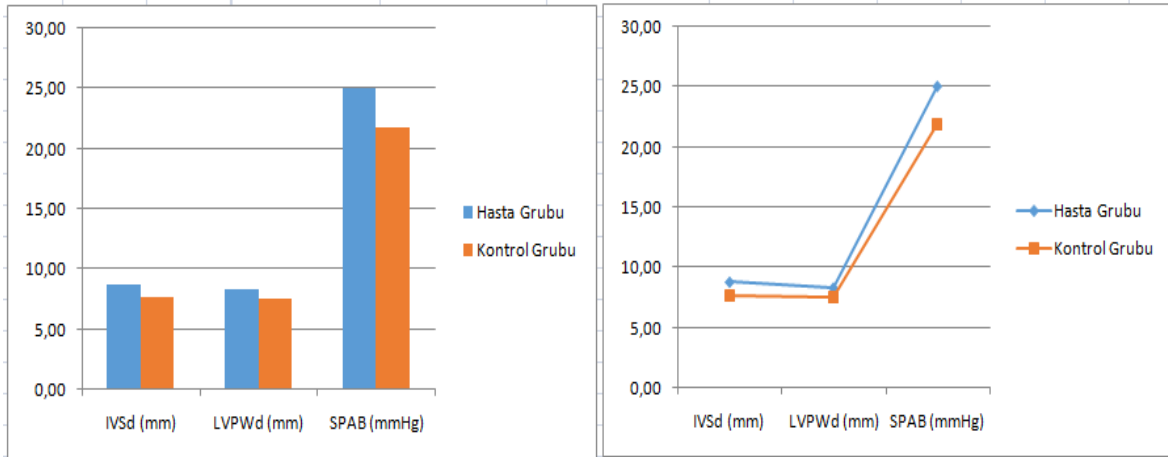
Tablo 4.18Hastaların ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Grup	n	Sıra Ortalaması	Medyan	<i>p</i>
Pulm Velosite (m/sn)	fQRS(+)	9	14,72	1,00	,265
	fQRS(-)	18	12,03	1,00	
Aort Velosite (m/sn)	fQRS(+)	9	15,00	1,00	,171
	fQRS(-)	18	11,88	1,00	
EF (%)	fQRS(+)	9	11,11	68	,328
	fQRS(-)	18	14,06	71	
FS (%)	fQRS(+)	9	10,78	38	,251
	fQRS(-)	18	14,25	40	
IVSd (mm)	fQRS(+)	9	14,44	9,01	,295
	fQRS(-)	18	11,33	8,00	
IVSs (mm)	fQRS(+)	9	9,28	11,26	,122
	fQRS(-)	18	13,75	12,26	
LVIDd (mm)	fQRS(+)	9	11,33	40,98	,396
	fQRS(-)	18	13,94	44,54	
LVIDs (mm)	fQRS(+)	9	11,83	25,58	,552
	fQRS(-)	18	13,66	26,00	
LVPWd (mm)	fQRS(+)	9	14,06	8,38	,402
	fQRS(-)	18	11,57	8,00	
LVPWs (mm)	fQRS(+)	9	13,33	12,67	,449
	fQRS(-)	18	11,14	11,35	
SPAB (mmHg)	fQRS(+)	9	14,00	24,00	,606
	fQRS(-)	18	12,44	24,50	
SV (ml)	fQRS(+)	9	9,89	50,00	,230
	fQRS(-)	18	13,36	66,50	

Hastaların ve kontrol grubundaki vakaların ekokardiyografi değerlerinin karşılaştırılması amacıyla bir dizi Bağımsız Gruplar için t-Testi analizi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar, IVSd (mm), LVPWd (mm) ve SPAB (mmHg)değerlerinde hasta grubun ortalamalarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.19 ve Şekil 4.10 incelenebilir.

Tablo 4.19Hasta ve kontrol grubunun ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler		Ort.	S	t	p
Pulm Velosite (M/Sn)	Hasta Grubu	1,06	,10	-1,810	,076
	Kontrol Grubu	1,11	,12		
Aort Velosite (M/Sn)	Hasta Grubu	1,02	,04	-1,504	,139
	Kontrol Grubu	1,05	,08		
EF (%)	Hasta Grubu	70,04	2,94	-,330	,743
	Kontrol Grubu	70,35	3,63		
FS (%)	Hasta Grubu	39,28	2,65	-,597	,553
	Kontrol Grubu	39,77	3,17		
IVSd (mm)	Hasta Grubu	8,77	1,42	3,081	,003
	Kontrol Grubu	7,68	1,07		
LVIDd (mm)	Hasta Grubu	44,18	5,38	1,062	,294
	Kontrol Grubu	42,63	5,03		
LVIDs (mm)	Hasta Grubu	26,73	3,31	1,221	,228
	Kontrol Grubu	25,69	2,76		
LVPWd (mm)	Hasta Grubu	8,28	1,17	2,342	,023
	Kontrol Grubu	7,53	1,09		
SPAB (mmHg)	Hasta Grubu	25,08	3,86	3,874	,000
	Kontrol Grubu	21,85	1,76		



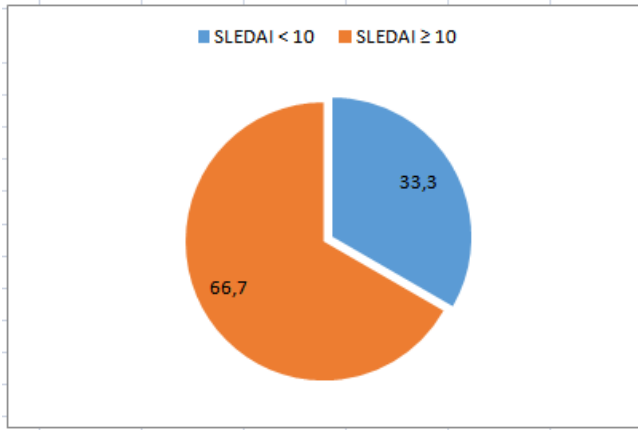
Şekil 4.10Hasta ve kontrol gruplarında interventriküler septum uzunluğu (IVSD), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVPWD), pulmoner arter sistolik basıncı (SPAB) ortalama değerleri

4.7 SLEDAI Skoruna Göre İncelenmesi

SLEDAI skorlaması; sinir sistemi, kas iskelet sistemi, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, renal, mukokutanöz, hematolojik ve immünolojik açıdan SLE hastalarının hastalık aktivitesi için kullanılan global bir indekstir. 24 parametreden oluşan ve en yüksek puanı 105 olan bu skora sistemi 1992 yılında tanımlanmıştır (Bombardier ve ark 1992)

Yaklaşık 10 yıl sonra ise bu sistem modifiye edilerek Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi-2K (SLEDAI-2K) oluşturulmuştur. Önceki indekste alopesi, raş, mukozal lezyonlar ve proteinüri sadece yeni oluştuğunda veya tekrar ettiğinde puanlanırken, SLEDAI-2K'da ne zaman oluştuğuna bakılmaksızın bu bulgular puanlamaya dahil edilir (Gladman ve ark 2000)

Çalışmamızda hastalarımızın aktivite düzeylerini belirlemek için SLEDAI-2K skora sistemi kullanılmıştır. Bu skora sonuçlarına göre 0 puan aktivitenin olmadığını, 1-5 arası puan hafif aktiviteyi, 6-10 arası puan orta aktiviteyi, 10 puan üzeri ise yüksek aktiviteyi göstermektedir. Hastalarımız yüksek aktiviteye sahip olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırılarak karşılaştırılmıştır. Ayrıntılı bilgi için Şekil 4.11 incelenebilir.



Şekil 4.11 SLEDAI skoruna göre hasta yüzdeleri

SLEDAI skoru 10'un altında ve üzerinde olan hastaların laboratuvar değerlerinin sıra ortalamalarının anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadıklarını incelemek için yürütülen bir dizi Mann Whitney-U testi analizi sonucunda, HGB, CRP, SEDİM ve TG değerleri sıra ortalamalarında gruplar arasında anlamlı farklılaşmalar olduğu

bulunmuştur. SLEDAI skoru 10'un üzerinde olan hastaların HGB değeri anlamlı olarak daha düşük, söz konusu olan diğer değerleri ise anlamlı olarak daha yüksektir. Diğer değişkenlerin değerlerinde, grupların sıra ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma yoktur, $p > .05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.20 incelenebilir.

Tablo 4.20 SLEDAI skoru 10'un altında ve üzerinde olan hastaların laboratuvar değerleri

Değişkenler	SLEDAI < 10		SLEDAI ≥ 10		p
	Ort.	S	Ort.	S	
WBC	6513,33	1142,68	7096,11	4167,82	,607
HGB	13,34	1,64	10,96	2,56	,027
PLT	175888,89	174691,47	197655,56	122033,53	,607
CRP	,96	,84	17,76	34,49	,005
SEDİM	7,78	6,70	35,67	30,08	,003
ÜRE	22,56	5,97	33,06	34,78	,571
CRE	,57	,15	,78	,77	,938
AKŞ	91,64	19,28	86,89	10,17	,959
LDL	72,36	28,64	93,48	40,16	,133
TG	87,58	45,76	204,91	119,78	,006

SLEDAI skoru 10'un altında ve üzerinde olan hastaların ekokardiyografi değerlerinin sıra ortalamalarının anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek için yürütülen bir dizi Mann Whitney-U analizi sonucunda, grupların sıra ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığı bulunmuştur, $p > .05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.21 incelenebilir.

Tablo 4.21 SLEDAI skoru 10'un altında ve üzerinde olan hastaların ekokardiyografi bulguları

Değişkenler	SLEDAI < 10		SLEDAI ≥ 10	
	Ort.	S	Ort.	S

Pulm Velosite (m/sn)	1,00	,00	1,08	,11
Aort Velosite (m/sn)	1,00	,00	1,03	,05
EF (%)	70,14	3,08	70,00	2,97
FS (%)	39,14	3,58	39,33	2,34
IVSd (mm)	8,46	1,66	8,87	1,37
IVSs (mm)	13,72	2,11	11,99	1,53
LVIDd (mm)	44,91	6,08	43,89	5,25
LVIDs (mm)	27,19	3,80	26,56	3,21
LVPWd (mm)	8,20	1,94	8,31	,87
LVPWs (mm)	11,13	1,23	11,89	2,17
SPAB (mmHg)	23,86	3,58	25,56	3,96
SV (ml)	71,60	23,07	62,33	17,58

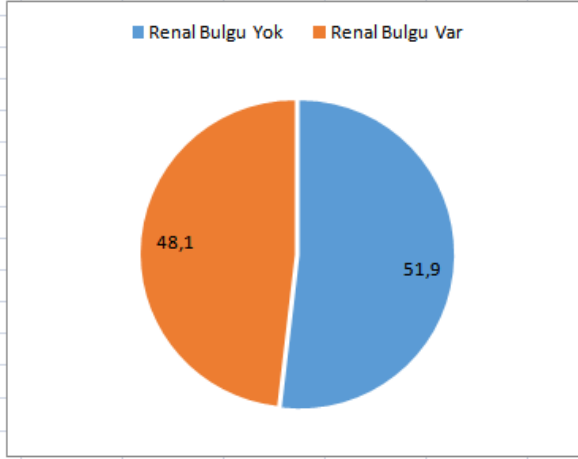
SLEDAI skoru 10'un altında ve üzerinde olan hastaların elektrokardiyografi değerleri sıra ortalamalarının anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek için yürütülen bir dizi Mann Whitney-U analizi sonucunda, grupların sıra ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığı bulunmuştur, $p > .05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.22 incelenebilir.

Tablo 4.22SLEDAI skoru 10'un altında ve üzerinde olan hastaların elektrokardiyografi bulguları

Değişkenler	SLEDAI < 10		SLEDAI ≥ 10	
	Ort.	S	Ort.	S
Hız	91,00	15,51	89,17	15,58
PR	,18	,04	,17	,03
P max	,10	,019	,12	,03
Pmin	,06	,019	,07	,02
P dispersiyonu	,05	,017	,05	,02
QT max	,35	,028	2,34	8,40
QT min	,29	,015	,31	,03
QT dispers	,06	,028	,053	,02
QTcMax	432,89	42,76	436,61	30,94
QTc Min	354,56	35,01	371,94	30,01
QTcDispers	78,33	30,95	64,67	22,14
QRS süresi	,09	,017	,13	,17

4.8 Renal Tutulumu Olan Hastaların İncelenmesi

Bu bölümde hastalarımız renal bulgusu olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırılarak detaylı şekilde incelenmiştir. Hastalarımızın buna göre dağılımını Şekil 4.12’de verilmiştir.



Şekil 4.12 Hastaların renal tutulum oranları

Renal tutulumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar değerlerinin sıra ortalamalarının anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadıklarını incelemek için yürütülen bir dizi Mann Whitney-U testi analizi sonucunda, grupların sıra ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığı bulunmuştur, ($p>0,05$). Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.23 incelenebilir.

Tablo 4.23 Renal tutulumu olan ve olmayan hastaların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Renal Tutulumu Olmayanlar		Renal Tutulumu Olanlar	
	Ort.	S	Ort.	S
WBC	6362,14	2981,85	7483,08	3912,89
HGB	11,64	2,80	11,87	2,33
PLT	233214,29	144647,15	144292,31	120709,89
CRP	3,15	3,78	21,86	40,18
SEDİM	29,79	29,36	22,69	27,18

ÜRE	29,95	28,22	29,14	30,49
CRE	,66	,40	,76	,84
AKŞ	90,14	17,58	86,77	8,01
LDL	93,08	39,50	77,07	34,01
TG	135,79	74,28	195,81	141,74

Renal tutulumu olan ve olmayan hastaların elektrokardiyografi değerlerinin sıra ortalamalarının anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek için yürütülen bir dizi Mann Whitney-U analizi sonucunda, grupların sıra ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığı bulunmuştur, $p > .05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.24 incelenebilir.

Tablo 4.24 Renal tutulumu olan ve olmayan hastaların hastaların elektrokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Renal Tutulumu Olmayanlar		Renal Tutulumu Olanlar	
	Ort.	S	Ort.	S
Hız	92,29	13,94	87,08	16,75
PR	,18	,030	,17	,030
P max	,11	,030	,12	,02
Pmin	,06	,018	,06	,019
P dispersiyonu	,05	,020	,054	,02
QT max	2,90	9,53	,36	,02
QT min	,30	,025	,30	,025
QT dispers	,05	,02	,06	,019
QTcMax	435,14	34,44	435,62	36,01
QTc Min	370,71	38,22	361,23	24,71
QTcDispers	64,43	25,98	74,38	25,29
QRS süresi	,14	,19	,09	,02

Renal tutulumu olan ve olmayan hastaların ekokardiyografi değerlerinin sıra ortalamalarının anlamlı olarak farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek için yürütülen bir dizi Mann Whitney-U analizi sonucunda, grupların sıra ortalamaları arasında anlamlı bir farklılaşma olmadığı bulunmuştur, $p > .05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.25 incelenebilir.

Tablo 4.25 Renal tutulumu olan ve olmayan hastaların ekokardiyografi bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Renal Tutulumu Olmayanlar		Renal Tutulumu Olanlar	
	Ort.	S	Ort.	S
Pulm Velosite (m/sn)	1,06	,11	1,045	,08
Aort Velosite (m/sn)	1,02	,044	1,02	,04
EF (%)	69,86	2,38	70,27	3,64
FS (%)	39,29	1,77	39,27	3,58
IVSd (mm)	9,02	1,64	8,47	1,12
IVSs (mm)	12,86	1,91	11,71	1,43
LVIDd (mm)	44,46	5,31	43,82	5,71
LVIDs (mm)	26,67	3,39	26,82	3,37
LVPWd (mm)	8,34	,98	8,20	1,41
LVPWs (mm)	11,11	1,52	12,53	2,34
SPAB (mmHg)	24,64	2,31	25,64	5,32
SV (ml)	64,23	18,87	64,50	19,56

Fragmente QRS(+) ve Fragmente QRS(-) olan hasta gruplarında renal bulgu oranları ve arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur, $p > .05$. Ayrıca SLEDAI değeri 10'un altında olanlar ve 10 ve üzerinde olanların dağılımları arasında da anlamlı bir farklılaşma elde edilmemiştir, $p > .05$. ayrıntılı bilgi için Tablo 4.26 incelenebilir.

Tablo 4.26 Renal bulgu ve SLEDAI skoruna göre hastalarda f-QRS varlığı

Değişkenler		Grup		Toplam	p	
		f-QRS(+)	f-QRS(-)			
Renal Bulgu	Yok	n	4	10	14	0,445
		%	44,4	55,6	51,9	
	Var	n	5	8	13	
		%	55,6	44,4	48,1	
SLEDAI	SLEDAI < 10	n	2	7	9	0,339
		%	22,2	38,9	33,3	
	SLEDAI ≥ 10	n	7	11	18	
		%				

%	77,8	61,1	66,7
---	------	------	------

4.9 Tedavi İle İlgili Bulguların İncelenmesi

Fragmente QRS (+) ve Fragmente QRS (-) olan hasta gruplarının aldıkları tedavilerin karşılaştırılması amacıyla bir dizi Ki-kare analizi yürütülmüştür. Elde edilen sonuçlar incelendiğinde sadece hidrosiklorokin tedavisi alma oranları arasında anlamlı bir fark elde edilmiştir. Ancak aldıkları diğer tedaviler bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktur, $p > .05$. Ayrıntılı bilgi için Tablo 4.27 incelenebilir.

Tablo 4.27 Fragmente QRS pozitif ve negatif hasta gruplarının aldıkları tedavilerin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup		Toplam		
	fQRS(+)	fQRS(-)			
Prednisolon	Yok	n	0	3	,194
		%	0	16,7	
	Var	n	9	15	24
		%	100	83,3	88,9
Hidrosiklorokin	Yok	n	2	12	,029
		%	22,2	66,7	
	Var	n	7	6	13
		%	77,8	33,3	48,1
Azotioprin	Yok	n	5	13	,386
		%	55,6	72,2	
	Var	n	4	5	9
		%	44,4	27,8	33,3
Metotreksat	Yok	n	8	18	,150
		%	88,9	100	
	Var	n	1	0	1
		%	11,1	0	3,7
Siklofosamid	Yok	n	8	14	,484
		%	88,9	77,8	

Aspirin	Var	n	1	4	5	,573
		%	11,1	22,2	18,5	
	Yok	n	5	12	17	
		%	55,6	66,7	63	
Diğer Tedavi	Var	n	4	6	10	,166
		%	44,4	33,3	37	
	Yok	n	2	9	11	
		%	22,2	50	40,7	
Toplam	Var	n	7	9	16	
		%	77,8	50	59,3	
	Yok	n	9	18	27	
		%	100	100	100	

5.TARTIŞMA

Sistemik Lupus Eritamatozus bağ dokusu ve damarların yaygın inflamasyonu ile seyreden otoimmün multisistemik bir hastalıktır (Sadun ve ark 2019). Başlıca deri, böbrekler, serozal membranlar, eklemleri ve kalbi tutar (Levy ve Kamphuis 2012). Çocukluk çağında başlayan SLE olgularında kardiyovasküler tutulum riski erişkinlere göre daha fazladır (Tucker ve ark 1995). Bu kardiyovasküler tutulum; perikard, miyokard, koroner arterler, kalp kapakları ve ileti sistemi gibi kalbin tüm yapılarını etkileyebilir. (Miner ve Kim 2014, Moder ve ark 1999). Fakat bu geniş tutulum yelpazesine rağmen SLE tanılı çocuklardaki kalp tutulumu sessiz seyredebilir. Erişkin dönemde ortaya çıkabilecek iskemik kalp hastalıklarının daha erken tanınmasını sağladığı için hastalığın sessiz seyreden döneminde erken tanı konulması önemlidir (Gazarian ve ark 1998). SLE hastalığının seyrindeki herhangi bir dönemde kardiyak komplikasyonlar meydana gelebilir, bu durumda morbidite ve mortaliteyi arttırabilir. Bu nedenle SLE tanılı hastalarda rutin EKO kontrolleri yapılmalıdır (Zhang ve ark 2020)

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji polikliniğine Nisan 2019-Nisan 2021 tarihleri arasında başvuran Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE) tanısı nedeniyle takip edilen 27 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından benzer nitelikte olan 26 sağlıklı çocuktan oluşan kontrol grubu dahil edilmiştir. SLE hastalarımız hem kardiyovasküler tutulum açısından fragmente QRS varlığı hem de sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

SLE'nin de dahil olduğu tüm otoimmün hastalıklar, dünya nüfusunun %10' unu etkilemekte ve genellikle kadınlarda çok daha sık görülmektedir. Çocukluk döneminde östrojen seviyeleri cinsiyetler arasında farklı olmadığından, çocukluk çağında başlayan otoimmün hastalıklarda, cinsiyet oranındaki fark erişkinlere göre daha azdır. Bu nedenle

çocuklarda kız/erkek oranı 3-5:1 iken, erişkinlerde bu oran 10-15:1'i bulabilmektedir. (Cattalini ve ark 2019). Hiraki ve arkadaşlarının yaptığı 256 pediatrik yaş grubundan hastanın dahil edildiği çalışmada kız/erkek oranı 4,7:1, Şahin ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları 92 hastanın dahil edildiği çalışmada kız/erkek oranı 3,4:1 bulunmuştur. (Hiraki ve ark 2008, Şahin ve ark 2018) 2005 yılında Bader-Meunier ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran 4,5:1 dir.Çalışmamızakız/erkek oranı yapılan çalışmalardan farklı olarak 1:2,37 bulunmuştur. Bu durumun hasta sayımızın az olmasına ve çocukluk çağında başlayan SLE olgularında cinsiyet oranındaki farklılığın belirgin olmamasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

SLE tanısı hemen her yaşta konulmasına rağmen hastaların yaklaşık %20'si yaşamın ilk 2 dekadında tanı almaktadır (Klein-Gitelman ve ark 2002). 16 yaşından önce SLE tanısı almış 155 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ortalama tanı alma yaşı 11,5 (+-2,5), Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama tanı alma yaşı 13 olarak saptanmıştır. (Bader-Meunier ve ark 2005). Birleşik krallıktan 14 farklı merkezden 192 juvenil SLE tanılı hastanın dahil edildiği kohort çalışmasında ortalama tanı alma yaşının 12,6 yıl olduğu ve erkek hastaların kadın hastalardan daha erken tanı aldığı tespit edilmiştir. (Watson ve ark 2012). Çalışmamızda tanı alma yaş ortalaması bu çalışmalarla benzer olduğu görülmüştür. Hastalarımızdan fragmente QRS pozitif olanların, negatif olanlara göre tanı alma yaşının daha erken, hastalık süresinin daha uzun olduğu görülmüştür ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumun hastalığa bağlı kardiyak tutulumun göstergesi olduğunu düşünmekteyiz ancak hasta sayımızın az olması nedeniyle istatistiksel olarak desteklenememiştir. Çocuk yaş grubunda yapılacak daha fazla hastayı içeren çalışmaların bu durumu aydınlatacağını umuyoruz.

SLE hastalarında fazla kilo, artan klinik aktivite ve demir, çinko, folik asit gibi temel besin maddelerinde eksikliklerin varlığı ile ilişkili bulunmuştur. (meza-meza ve ark 2019). Aynı zamanda, obezitenin, TNF- α , IL-6 ve akut faz proteinleri (CRP) gibi proinflamatuvar sitokinlerin dolaşımdaki düzeylerinin artmasıyla karakterize, inflamatuvar bir süreç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Rodríguez-Hernández ve ark 2013). Ayrıca TNF- α ve IL-6 gibi sitokinler, primer olarak aterosklerozla sonuçlanan inflamatuvar yanıtın erken aşamalarında rol oynadığı bilinmektedir (Luz ve Favarato 1999, Wykretowicz ve ark 2004). Sinicato ve arkadaşları SLE tanılı obezitesi olan çocuk hastalarda TNF- α düzeyinin arttığını göstermişlerdir (sinicato ve ark 2013). Yapılan bir çalışma SLE hastalarında obezitenin hastalık aktivitesi (SLEDAI skoru) ve steroid

tedavisiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Teh ve ark 2019). Çalışmamızda hasta grupta ağırlık ortalamasının kontrol gruba göre yüksek olmasının SLE’de görülen sistemik inflamasyona ve steroid kullanımına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

SLE tanılı hastalarda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedeni olan koroner arter hastalığının en önemli risk faktörleri arasında hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara, ailede koroner arter hastalık öyküsü bulunmaktadır. (Bruce 2005, Schoenfeld ve ark 2013). Bu risk faktörleri SLE hastalarında da koroner arter hastalığı riskini artırmakla birlikte hastalık süresi ve aktivitesi, psikososyal faktörler, ilaçlar, genetik varyantlar ve immünolojik mekanizmalar gibi hastalığa özgü faktörler de iskemik olay riskinde artışa neden olmaktadır. (Giannelou ve Mavragani 2017). SLE olan kadınların, genel popülasyondaki kadınlara göre koroner kalp hastalığı geliştirme olasılığı 5-8 kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Erişkin yaş grubundan 250 SLE tanılı kadın hasta ve 250 sağlıklı bireyin dahil edildiği SLE hastalarında koroner arter hastalığı risk faktörleri değerlendirilmiş, mevcut risk faktörleri çalışmamıza benzer şekilde, ailede koroner arter hastalığı varlığı, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, düşük HDL düzeyi, sigara, diyabet olarak belirlenmiş, hipertansiyon ve diyabetin SLE hastalarında daha yaygın olduğu görülmüştür (Bruce ve ark 2003). Demir ve arkadaşları SLE tanılı erişkin hastalarda fragmente QRS varlığı ve koroner arter hastalığı risk faktörlerini incelemişler, anlamlı ilişki bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda da koroner arter hastalığı için risk faktörleri değerlendirildi, fragmente QRS varlığı ile anlamlı ilişki bulunamadı. Çalışmamızda diyabet tanılı hastamız yoktu, AKŞ değeri sıra ortalamasının f QRS negatif olan vakalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu ancak bu veri klinik olarak anlamlı bulunmadı. Risk faktörlerinin kız hastalarda daha yaygın görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edilemedi. Mevcut sonuçların hasta sayımızın az ve hastalık sürelerinin erişkin gruba göre daha kısa olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Şahin ve arkadaşlarının 92 juvenil SLE hastasını dahil etikleri kohortta hastaların %97,8’inde mukokutanöz belirtiler, %81,5’inde konstutisyonel semptomlar, %59,8’inde hematolojik tutulum, %56,5’inde kas-iskelet sisteminde tutulum, %38’inde renal tutulum, %16,3’ünde nörolojik tutulum, %2,2’sinde kardiyak tutulum saptamışlardır. Gülay ve arkadaşlarının juvenil SLE hastalarını inceledikleri çalışmada mukokutanöz organ tutulumunu (%92,3) ilk sırada yer almakta, sırasıyla renal tutulum (%71,7), hematolojik tutulum(69,2), kas iskelet tutulumu (%53,8), nöropsikiyatrik tutulum(%32), pulmoner tutulum (%21,7), kardiyak tutulum(%21,7) görülmekteydi. Watsons ve arkadaşlarının

İngiltere kohortunda da en sık mukokutanöz tutulum görülmekteydi. Bizim çalışmamızda da mukokutanöz tutulum ilk sırada yer almaktaydı, karyak tutulum çalışmamızda %18,2 olup Gülay ve arkadaşlarının çalışmasına benzer oranda, diğer sistem tutulumları Şahin ve arkadaşlarının çalışmasına benzer oranlarda saptandı. Fragmente QRS pozitif hastalarda hematolojik ve nörolojik tutulum anlamlı olarak daha yüksek görüldü.

Harrison ve arkadaşlarının Güney Afrika kohortunda pediatrik SLE hastalarında %47 oranında kardiyak ve/veya vasküler tutulum saptamışlar, bu hastalarda en sık görülen kardiyak belirtileri perikardiyal effüzyon ve kalp yetmezliği; en yaygın vasküler belirtileri serebral vaskülit, inme ve pulmoner emboli olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grubunun EKG parametreleri, frgamnete QRS varlığı ve EKOparametreleri incelendi.Kardiyaktutulumu olan hastalarda en sık kapak yetmezlikleri daha az sıklıkta pulmoner hipertansiyon, perikardiyal effüzyon, libman saks endokarditi görüldü, bir hastamızda pulmoner emboli öyküsü vardı.

Das ve arkadaşları 2006 yılında miyokardiyal skar nedeniyle değişen ventriküler depolarizasyonun belirteci olarak fragmente QRS'i tanımlamışlardır. Daha sonra birçok kardiyak ve sistemik hastalıkta bu EKG bulgusu üzerinde çalışılmıştır. Kong ve arkadaşları 63 idiyopatik dilate kardiyomyopaitisi olan çocuk hastada fQRS varlığını ventriküler artimi ve ECMO gibi ileri tedavi gereksimi gerektiren kardiyak olaylar ile ilişkili bulmuşlardır. Ferrero ve arkadaşları miyokarditli çocuk hastalarda fragmente QRS bulunan derivasyonlara ait bölgelerin MR görüntülemelerinde geç gadolinum kontrastlanması gösteren bölgelerle uyumlu olduğunu göstermişlerdir. Cho ve arkadaşları Fragmente QRS'in Duchenne musküler distrofisi (DMD) olan hastalarda ventriküler disfonksiyon, fibrozis veya ventriküler aritmi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Demir ve arkadaşları erişkin SLE hastalarında fragmente QRS varlığını incelemişler, EKG ve EKO parametreleriyle anlamlı ilişki saptamamışlar, hastalık süresinin uzunluğu ve CRP yüksekliği ile ilişkili bulmuşlardır. Literatürde SLE tanılı çocuk hastalarda fragmente qrs incelemesi yapılmış bir çalışma bulunamadı. Bu nedenle verilerimizi erişkin grupta SLE tanılı hastalarda, çocuk yaş grubunda farklı hastalık gruplarında fragmente qrs incelemesi yapılmış çalışmalar ile kıyasladık. Bizim çalışmamızda hasta grupta sağlıklı kontrol grubuna göre frgamnete QRS pozitifliği daha yüksek oranda görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grubumuzda f-QRS pozitif ve negatif hastalar incelendiğinde EKG ve EKO parametreleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı; hastalık süresi ve tanı yaşı medyan değeri fQRS pozitif olgularda daha küçük bulundu ancak

istatistiksel olarak anlamlı değildi. SLE tanılı çocuklarda frgmente QRS incelemesinin ilk kez yapılması nedeniyle çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını, daha geniş hasta grupları üzerinde yapılacak çalışmalara yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

SLE'de hızlanmış ateroskleroz, vaskülit veya otoantikörlerin neden olduğu miyokardit nedeniyle iletim anormalliklerine neden olabilir. Kardiyak ileti anormallikleri sinüs taşikardisi, sinüs bradikardisi, uzun QT aralıkları, atriyal fibrilasyon veya atriyoventriküler (AV) nodal bloklar oluşturabilir. Neonatal lupus bazen anti-Ro / SSA ve anti-La / SSB antikörleri ile ilişkilendirilir, ancak yetişkinlerde rolleri tartışmalıdır (Butt ve ark 2020). Literatürde erişkin grupta yapılan çalışmalarda bu antikörlerin PR mesafesi, av blok üzerine etkisi olmadığını bildiren yayınlar (O'Neill ve ark 1993, Costa ve ark 2008) bulunmakla birlikte, bu antikörlerin AV blok ile ilişkilendirildiği yayınlar da bulunmaktadır (Edwards ve ark 2004, Martinez-Costa ve ark 1991). Bizim çalışmamızda av bloğu olan hastamız yoktu ancak hasta grupta PR aralığı kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek bulundu, bu durum hasta grupta gelişen iletime defektlerinin ve gelişebilecek av blokların bir göstergesi olabileceğini düşünmekteyiz.

P dalga dispersiyonu, invazif olmayan bir elektrokardiyografik (EKG) belirteçtir; 12 EKG derivasyonundan kaydedilen en geniş ve en dar P dalgası süresi arasındaki fark olarak tanımlanır (Pérez-Riera ve ark 2016). Pd homojen olmayan atriyal iletiyi yansıtır bu yönüyle intraatriyal ve interatriyal iletim süresinin uzaması ve sinüs uyarılarının homojen olmayan yayılımı sonu gelişen atriyal fibrilasyon için prediktördür (Aytemir ve ark 2000). Literatürde SLE tanılı hastalarda atriyal fibrilasyonun incelendiği çalışma bulunamadı ancak 2021 yılında yapılan metaanalizde inflamatuvar artritli hastalarda, muhtemelen altta yatan kronik inflamasyona bağlı olarak artmış atriyal fibrilasyon riski bildirilmiştir (Ma ve ark 2021). Çalışmamızda hasta grupta P dalga süresi, P dispersiyonu artmış olduğu görülmektedir. SLE'de de artmış kronik inflamasyona bağlı atriyal fibrozise, elektriksel iletimde heterojeniteye ve ileti bozukluklarına, atriyal fibrilasyona neden olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha geniş hasta kitleleri üzerinde yapılacak çalışmaların konuyu daha iyi aydınlatmasını temenni ediyoruz.

QT aralığı, ventriküllerin depolarizasyon ve repolarizasyon süresini gösterir; kalp hızından etkilenen bir parametre olduğundan, düzeltilmiş (QTc) terimi ortaya çıkmış ve daha yaygın kullanılmaya başlanmıştır. QT uzamasına ilaçlar, elektrolit dengesizlikleri, hormonal etki ve komorbit hastalıklar neden olabilir (Castiglione ve Odening 2020) Son dönemde uzun QT sendromlarında inflamasyon ve otoimmünite dikkat çekmektedir.

İnflamasyon sitokinler aracılığıyla doğrudan kardiyomyositin iyon kanallarının ekspresyonu ve işlevi üzerine eder, dolaylı olarak da sempatik aktiviteyi artırarak kalp üzerinde artmış bir uyarı oluşturur. Otoimmünite, otoantikörlerin, kardiyomyosit ile doğrudan çapraz reaksiyona girerek ve moleküler taklit mekanizmalarının bir sonucu olarak spesifik iyon akımlarına müdahale ederek miyokardiyal elektrik özelliklerini etkiler (Lazzerini ve ark 2015). Bienias ve arkadaşları 2020 yılında, avcı ve arkadaşları 2014 yılında, cardaso ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları çalışmalarda SLE hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında artmış QTc sürelerini ortaya koymuşlardır. Kardiyak tutulumun yanı sıra tedavide kullanılan hidrosiklorokin de QT uzamasına neden olduğu bilinmektedir (Chen ve ark 2006, O'Laughlin ve ark 2016). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde SLE hastalarının maximum QTc değerleri sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulundu.

QT dispersiyonu, QTmax QT min arasındaki farkla ölçülür, kardiyak repolarizasyon ve otonom fonksiyonun homojenliğini değerlendirmek için kullanılan aritmojenik bir parametredir (zabel ve ark 1995). Erişkin hasta grubunda yapılan çalışmalarda artmış QTd, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve SLE hastalarında gösterilmiş, sistemik hastalıkların kardiyak tutulumu ile ilişkilendirilmiştir. (yildirir ve ark 2000, pırıldar ve arkadaşları 2003, cindas ve ark 2002,yavuz ve ark 2007) Kojuri ve arkadaşları erişkin SLE hastalarında artmış hastalık aktivitesi ve SLEDAI skoruyla artmış QTd arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir. Avcı ve arkadaşları erişkin SLE hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlar, hasta grupta artmış QTc, QTd sürelerini ortaya koymuşlardır. Bornau ve arkadaşları inflamatuvar barsak hastalığı olan çocuklarda, Çetin ve arkadaşları psöriazisli çocuklarda sistemik inflamasyon sonucu gelişen uzamış QTd, Pd sürelerinin sürelerinin artmış aritmi riski ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir(Çetin ve ark 2020). Moghadam ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları çalışmada Kawasaki hastalığı olan çocuklarda artmış QTd süresini koroner arter tutulumu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Literatürde çocuk yaş grubunda SLE hastalarında QT dispersiyonu, incelenmiş çalışma bulunamadı ancak çocukluk çağında farklı inflamatuvar hastalıklarda, yetişkin yaş grubunda SLE hastalarında yapılan çalışmalar incelendiğinde çalışmamızda hasta grupta artmış QT dispersiyonunun sistemik inflamasyonun sonucu oluşan miyokard heterojenitesini gösterdiğini bu durumun aritmi gelişmesine zemin hazırladığını düşünmekteyiz, çalışmamızın bu konuda yapılacak çalışmalara temel oluşturmasını ümit ediyoruz.

SLE'nin kardiyak belirtileri genel olarak perikardiyal tutulum, miyokardit ve Libman-Sacks endokarditi olarak bilinirken, SLE'li hem çocuklarda hem de erişkinlerde diğer subklinik ekokardiyografik bulgulara ilişkin farkındalık son yıllarda artmıştır. Çocuk ve erişkin grupta yapılan 9 çalışmanın dahil edildiği metaanalizde SLE tanılı hastalarda sağ ve sol kalp fonksiyonlarının bozulduğu kanıtlanmıştır (minno ve ark 2020). SLE de görülen kardiyak disfonksiyon etiyolojisinde kardiyovasküler risk faktörlerinin yüksek prevalansı, kronik ilaç maruziyet ve hastalığa sekonder gelişen diğer durumlar yer almaktadır. Chang ve arkadaşları 85 SLE tanılı çocuk ve 85 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları ekokardiyografik değerlendirme çalışmasında hasta grubun daha düşük E/A, e', daha yüksek E/e' ve daha uzun izovolumetrik gevşeme süresine sahip olduğunu, diastolik fonksiyonların kontrol gruba göre daha kötü olmasına rağmen hasta grupta sistolik fonksiyonların korunduğunu göstermişlerdir (Chang ve ark 2019). Leal ve ark 35 SLE tanılı çocuk hastada yaptıkları ekokardiyografik incelemede sağlıklı kontrol grubuna göre hasta grupta sağ ventrikül diastolik çapı, tei indeksinde, LVPWD, IVSD kalınlıklarında artma, triküspit anulusda s dalga velositesinde azalma tespit edilmiştir (Leal ve ark 2015). Dedeoğlu ve ark (2018) SLE tanılı çocuklarda yaptıkları ekokardiyografi çalışmasında hasta grupta LVEDd ve LVESd anlamlı olarak yüksek, EF hasta grupta sağlıklı kontrollere göre daha düşük olmasına karşın normal aralıkta saptanmıştır. Demir ve arkadaşları erişkin SLE hasta grubunda yaptıkları çalışmada, SLE hastalarının sağlıklı kontrollere göre artmış IVS, LWP, LVMI (sol ventriküler kitle indeksi)'ne sahip olduğunu ancak, hasta grupta fragmente QRS pozitif ve negatif hastaların EKO parametreleri arasında anlamlı farklılık bulmadıklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda daha çok elektrokardiyografik bulgular üzerinde inceleme yapıldığı için standart EKO incelemesi, yapılmış, detaylı EKO parametreleri (Doku Doppler, strain, strain rate vb) yapılmamıştır. Çalıştığımız EKO parametrelerinde literatüre benzer şekilde hasta grubumuzda LVPWD ve IVSD anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çocuk yaş grubunda SLE'li hastalarda fragmente QRS ile yapılmış çalışma yoktu ancak sonuçlarımız Demir ve arkadaşlarının yaptığı erişkin çalışmasına benzer şekilde fragmente qrs pozitif ve negatif hastaların EKO parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Glukokortikoid kullanımı, sıvı retansiyonu, erken aterosklerotik hastalık ve aritmiler dahil olmak üzere çeşitli kardiyovasküler yan etkilere neden olmaktadır. Glukokortikoidlerin kalp üzerindeki etkisine, kardiyomiyositlerdeki glukokortikoid

reseptörü (GR) ve mineralokortikoid reseptörü (MR) aracılık eder. Kardiyomiyositlerdeki GR sinyali, kalbin normal gelişimi ve işlevi için önemlidir ve kalbin kasılma performansını iyileştirir. Aksine, kardiyomiyositlerdeki MR sinyali, kalp atış hızında azalma, kardiyak hipertrofi, hipertansiyon ve metabolik sendrom ile sonuçlanır (Oakley ve Cidlowski 2015). Normalde hem GR hem de MR, dolaşımdaki glukokortikoidlerin daha fazla biyoyararlanımı nedeniyle glukokortikoidler tarafından uyarılır (Gray ve ark 2017). Hatta MR'nin glukokortikoidler tarafından antagonize edildiği ve böylece kalbi koruduğu varsayılmaktadır (Minette ve ark 2017). Kronik glukokortikoid maruziyeti kardiyomiyosit GR'nin sürekli uyarılması ve/veya kardiyomiyosit MR'nin duyarlılığının artmasıyla istenmeyen kardiyak yan etkilere neden olur (Richardson ve ark 2017). Amr ve arkadaşları 2020 yılında konjenital drenal hiperlazili çocuklarda kronik glukokortikoid kullanımının kardiyak fonksiyonlara etkisini incelemişler, bu tedavilerin kalp fonksiyonlarını olumsuz etkilediğini, yapılan ekokardiyografilerde kontrol grubuna göre hasta grupta anlamlı şekilde daha geniş LVEDd, LVESd, daha kalın LVPW, IVST ölçüldüğünü bildirmişlerdir (Amr ve ark 2020). Bizim çalışmamızda da hasta grupta IVSd (mm), LVPWd kontrol grubuna göre daha kalın olmasını, hasta grupta SLE kalp tutulumunun yanı sıra yaygın kullanılan steroid tedavisinin kardiyomiyositler üzerindeki etkisine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

SLE hastalarında laboratuvar bulguları hastalığın tanısında ve sınıflandırmasında önemlidir (Choi ve Fritzler 2019). Bu bulgular arasında; lökosit, hemoglobin ve trombosit değerleri, atak sırasında artan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP), hücre içi ve hücre dışı bileşenlere karşı gelişen otoantikolar (ANA, Anti-ds DNA ve ENA profilinde bulunan otoantikolar) ve hastalık aktivitesi ile ilişkili olan düşük kompleman düzeyleri bulunmaktadır (Ramos-Casals ve ark 2004, Littlejohn ve ark 2018, Choi ve Fritzler 2019). Gülay ve arkadaşları, Hoffman ve arkadaşları lenfopeniyi, şahin ve arkadaşları lökopeniyi en sık hematolojik bulgu olarak saptamışlardır. Çalışmamızda sağlıklı kontrollerin kan değerleri incelenmedi, labratuvar değerleri hasta grupta fragmente QRS pozitif ve negatif hastalar arasında karşılaştırma yapıldı. Hastalarımızın tam kan sayımı incelendiğinde en sık trombositopeni görüldü. Ayrıca trombosit değerlerinin sıra ortalamasının f-QRS pozitif olanlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir fakat bu veri klinik olarak anlamlı görülmemiştir

SLE otoimmün bir hastalıktır, otoantikör ve immün kompleksi oluşumu sonucu gelişen inflamasyonla organ hasarı gelişir. Bu nedenle SLE aktivitesini değerlendirirken

inflamasyon belirteçleri olan eritrosit sedimentasyon hızı, CRP göz önüne alınır. Direkt olarak immün kompleksler tarafından indüklenen sitokinlerden tip I interferonlar, interlökin-18 (IL-18) ve tümör nekroz faktörü (TNF), enflamatuvar hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Ancak kesin ve zamanında ölçüm olanakları kısıtlı olduğundan rutinde kullanılmamaktadır (Aringer 2020). Demir ve arkadaşları erişkin SLE'li hastalarda, Çetin ve arkadaşları erişkin anjina pectorisli hastalarda fragmente QRS pozitifliğinde CRP değerlerini yüksek saptamışlardır. Çalışmamızda hastaların ESH, CRP ortalamaları hastanemiz labratuvarı referans değerlerine göre yüksek bulunmuş olup, fragmente QRS pozitif ve negatif hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum hasta sayımızın az olması, hastalık aktivitesinin çocuk yaş grubunda düşük olması ile ilişkilili olabilir.

Antinükleer antikorların belirlenmesi, SLE, sjögren sendromu, skleroderma, polimiyozit, dermatomyozit gibi sistemik otoimmün hastalıkların teşhisi ve ayırcı tanısı için önemlidir. Bu organ spesifik olmayan oto-antikorlar, esas olarak hücrenin çekirdeğinde bulunan hücre içi antijenlere yöneliktir. Önemli bir antinükleer antikor grubu, ENA (ekstrakte edilebilir nükleer antijenler)'ya karşı antikorları temsil eder, bunlar: SS-A / Ro, SS-B / La, Sm/RNP, histon, Scl-70 ve Jo-1'dir.

ANA pozitifliğini Şahin ve arkadaşları %97,8, Gulay ve ark. %98,5, Hiraki ve ark. %100, Massias ve arkadaşları (2020) juvenil SLE hastalarında prepubertal dönemde %86,0, peripubertal dönemde %92,9 bildirmişlerdir. Antids-DNA pozitifliğini Şahin ve arkadaşları %84,8, Hoffman ve arkadaşları %60,7 oranında saptamışlar ve renal tutulum ile ilişkilendirmişler, Jurencák ve arkadaşları (2009) farklı ırklardan hasta grubundaki çalışmada en yüksek oranda siyahi ırkta saptamakla birlikte ortalama değeri %76,3 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda hastalarımızın tümünde ANA pozitifliği mevcuttu. Hastalarımızın %74'nde anti-dsDNA pozitif, %62'sinde ENA profili pozitif olarak bulundu. Çalışmamızda otoantikor pozitiflik oranları literatüre benzerlik gösterdiği görülmektedir. Fragmente QRS pozitif ve negatif hastalarımızı, otoantikor sonuçları ile karşılaştırdığımızda ise anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Hasta sayımızın kısıtlı olması, her hastada ENA profili bakılmamış olması, ENA profilindeki antikor çeşitliliğinin az sayıda hasta grubunda değerlendirilememiş olması nedeniyle bu sonuçları elde ettiğimizi, daha geniş hasta grubunda yapılan çalışmalarda otoantikor ve fragmente QRS incelemesi yapılmasının literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

SLEDAI skorlaması; sinir sistemi, kas iskelet sistemi, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, renal, mukokutanöz, hematolojik ve immünolojik açıdan SLE

hastalarının hastalık aktivitesi için kullanılan global bir indekstir. 24 parametreden oluşan ve en yüksek puanı 105 olan bu skorlama sistemi 1992 yılında tanımlanmıştır (Bombardier ve ark 1992). Yaklaşık 10 yıl sonra ise bu sistem modifiye edilerek Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite İndeksi-2K (SLEDAI-2K) oluşturulmuştur. Önceki indekste alopesi, raş, mukozal lezyonlar ve proteinüri sadece yeni oluştuğunda veya tekrar ettiğinde puanlanırken, SLEDAI-2K'da ne zaman oluştuğuna bakılmaksızın bu bulgular puanlamaya dahil edilir (Gladman ve ark 2002).

Dedeoğlu ve arkadaşları (2018) çocuk yaş grubunda SLE tanılı çocukların SLEDAI skoru <8 ve ≥ 8 olarak 2 gruba ayırarak ekokardiyografik verilerini karşılaştırmışlar, SLEDAI skoru yüksek olan grupta kalp fonksiyonlarının daha fazla etkilendiğini bildirmişlerdir. Harrison ve arkadaşları (2019) SLE tanılı çocuklarda SLEDAI-2K ortalama değerleri ve kardiyak tutulum arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır. Çalışmamızda hastalar hastalık aktivitesini değerlendiren SLEDAI-2K skoru <10 ve ≥ 10 olarak gruplanarak incelendiğinde skorlamada kullanılan labratuvar parametrelerinde skora uygun değerler saptandı ancak hastaların EKG, EKO parametreleri ve fragmente QRS pozitiflikleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

SLE'de böbrek tutulumu sonucu gelişen hiperlipidemi, hipertansiyonun yanı sıra tedavide kullanılan steroidlerin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir (Drakoulogkona ve ark 2011). Bizim çalışmamızda renal tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında labratuvar, EKG ve EKO parametreleri, f-QRS varlığı açısından anlamlı farklılık görülmedi. Bu durum hastalarımızın çocukluk döneminde olması nedeniyle hastalık sürelerinin nispeten kısa olması, hasta sayımızın az olması ile ilişkili olabilir.

SLE tedavisinde steroidler, immunmodulator ilaçlar (hidroksiklorokin), sistemik immunsupresyon yapan ilaçlar (azotiyopurin, metotreksat, mikofenolat mofetil, kalsinörin inhibitörleri, siklofosfamid), biyolojik ajanlar (ritüksimab, belimumab) kullanılır. Literatürde çocukluk yaş grubunda yapılan çalışmalar incelendiğinde en yüksek oranda (%84-%97,4) steroid tedavisi kullanıldığı bunu hidroksiklorokin tedavisinin takip ettiği görülmektedir (Gülay ve ark 2003, Şahin ve ark 2018, Watson ve ark 2018, Chang ve ark 2019). Bizim hasta grubumuzda da literatüre benzer oranlarda en sık kullanılan tedavi steroid olup bunu hidroksiklorokin izlemekteydi.

Sistemik lupus eritematozus alevlenmelerini önlemede antimalaryaların, özellikle hidroksiklorokin etkinliği gösterilmiştir. Hidroksiklorokin, plazmasitoid dendritik hücrelerde toll benzeri reseptör 7 ve 9'u bloke ederek, SLE patogeneğinde önemli bir rol

oynayan interferon-alfa üretimini inhibe eder. SLE hastalarında organ hasarı azaltmanın yanı sıra, diyabet, trombotik olaylar ve dislipideminin oluşumuna karşı koruma sağlamaktadır ancak retinal toksisite önemli bir yan etkisidir, bu nedenle uzun süreli hidrosiklorokin kullanımı olanlara düzenli oftalmolojik muayne yapılmalıdır (Costedoat-Chalumeau ve ark 2014). Hidrosiklorokin'in kardiyak yan etkileri olduğu da bilinmektedir. Chatre ve arkadaşları 2018 yılında bağ doku hastalıklarında klorokin ve hidrosiklorokin tedavisi kullanımının kardiyak yan etkileri üzerine yaptıkları literatür çalışmasında ileti bozukluklarını hastaların %85'inde tespit etmişler ve temel kardiyak yan etki olarak değerlendirmişlerdir. Daha az sıklıkta görülen yan etkiler ventriküler hipertrofi (% 22), hipokinezi (% 9,4), kalp yetmezliği (% 26,8), pulmoner arteriyel hipertansiyon (% 3,9) ve kapak disfonksiyonu (% 7,1) olarak bildirilmiştir (chatre ve ark 2018). COVID-19 pandemisi nedeniyle tüm dünyada ve ülkemizde hidrosiklorokin yaygın kullanılmaya başlanmış, hidrosiklorokin yan etkileri üzerine yapılan çalışmalar artmış, kardiyak yan etkileri dikkat çekmiştir. Ramireddy ve arkadaşları (2020) COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hidrosiklorokin kullanan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, hidrosiklorokin QTc uzaması ve ölümcül aritmi riskini artırdığını göstermişlerdir. 41 SLE tanılı çocuk hasta üzerinde yapılan çalışmada hastaların klorokin kullanımının EKG değişiklikleri üzerine ilişkisini değerlendirmişler, kalp hızı ve QT süresinin hidrosiklorokinden etkilenebileceğini öngörmüşler ancak istatistiksel olarak kanıtlayamamışlardır (Aitwajery ve ark 2018). Literatürde fragmente QRS ve hidrosiklorokin kullanımı ilişkisine dair çalışma bulunamadı. Bizim çalışmamızda f-QRS pozitif hastalardaki yüksek hidrosiklorokin kullanımı, hidrosiklorokin neden olduğu ileti bozukluğunun göstergesi olabileceğini, bununla birlikte organ tutulumu olan, daha ağır seyreden SLE hastalarında hidrosiklorokin tedavisi verilmesi nedeniyle hastalık aktivitesi ile ilgili olarak bu durumun gelişebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın gelecek çalışmalara öncülük etmesini ve daha geniş hasta grupları üzerinde değerlendirilmesini temenni ediyoruz.

6.SONUÇLAR

1. Çalışmaya hasta grubu olarak alınan SLE tanılı 27 çocuk hastanın 8'i (%29,6) kız, 19'u (%70,4) erkek ve ortalama yaşları $15,80 \pm 2,63$ yıldır. Kontrol grubu olarak alınan 26 sağlıklı çocuğun 8'i (%30,8) kız, 18'i (%69,2) erkek ve ortalama yaşları $14,42 \pm 3,67$ yıldır. Hasta grubunun (n:27) 9'u (%33,3) f-QRS pozitif, 18'i (%66,7) ise f-QRS negatiftir. Fragmante QRS pozitif olan hastaların 1'i (%11,11) kız, 8'i (%88,88) erkek ve ortalama yaşları $15,75 \pm 3,41$ yıldır. Fragmante QRS negatif olan hastaların 7'si (%38,88) kız, 11'i (%61,11) erkek ve ortalama yaşları $15,82 \pm 2,25$ yıldır. Hasta ve kontrol grubu arasında f QRS pozitifliği açısından anlamlı farklılık yoktur. Fragmante QRS pozitif ve negatif grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

2. Hasta grubunun (n:27) vücut ağırlıkları ortalaması $62,74 \pm 26,06$ kg, boy ortalaması $155,48 \pm 24,95$ cm bulundu. Kontrol grubunun (n:26) vücut ağırlıkları ortalaması $44,85 \pm 16,99$ kg, boy ortalaması $149,73 \pm 14,99$ cm bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında boy ölçümleri açısından anlamlı fark saptanmamış ($p>0,05$) iken hasta grubunun vücut ağırlığı kontrol grubundan istatistiksel olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0,005$).

3. Hasta grubundaki f-QRS pozitif olanların vücut ağırlıkları ortalaması $54,56 \pm 16,79$ kg, boy ortalaması $155,33 \pm 16,99$ cm, sistolik kan basıncı ortalaması $110,11 \pm 13,64$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması $72,22 \pm 14,81$ mmHg bulundu. f-QRS negatif olanların vücut ağırlıkları ortalaması $44,85 \pm 16,99$ kg, boy ortalaması $149,73 \pm 14,99$ cm, sistolik kan basıncı ortalaması $116,39 \pm 15,70$ mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması $71,67 \pm 11,11$ mmHg bulundu. Gruplar arasında vücut ağırlığı, boy, sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

4. Hasta grubundaki f-QRS pozitif olanların 2 tanesinde koroner arter hastalık öyküsü, 2 tanesinde ise hipertansiyon vardı. f-QRS negatif olanların 3 tanesinde koroner arter hastalık öyküsü, 3 tanesinde ise hipertansiyon vardı. Hastalarımızın hiçbirinde diyabet ve sigara kullanımı yoktu. Gruplar arasında koroner arter hastalığı risk faktörleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

5. Hastalardaki sistem tutulum oranları incelendiğinde elde edilen sonuçlara göre; 3 tanesi f-QRS pozitif olmak üzere 5 (% 18,5) hastanın KVS bulgusu olduğu, 5 tanesi f-QRS pozitif olmak üzere 13 (% 48,1) hastanın renal bulgusu olduğu, 8 tanesi f-QRS pozitif olmak üzere 15 (% 55,6) hastanın hematolojik bozukluğu olduğu, 5 tanesi f-QRS pozitif olmak üzere 19 (% 69,4) hastanın cilt bulgusu olduğu, 5 tanesi f-QRS pozitif

olmak üzere 14 (% 41,9) hastanın artriti olduğu ve 4 tanesi f-QRS pozitif olmak üzere 6 (%22,2) hastanın da nörolojik bozukluğu vardır. Bu gruplar arasında hematolojik bozukluk ve nörolojik bozukluk oranlarında anlamlı bir farklılaşma olduğu görülmektedir (sırasıyla; $\chi^2(1) = 6,08$, $p < . 05$; $\chi^2(1) = 3.86$, $p = . 05$). Her iki grup arasında kalp, renal, cilt ve eklem tutulum oranları arasında ise anlamlı bir farkelde edilmemiştir ($p >0,05$).

6. Hasta grubundaki f-QRS pozitif olanların poliklinik başvuruları sırasında bakılan laboratuvar parametrelerinden ortalama WBC, Hgb, Plt, üre, kreatinin, AKŞ değerleri normal aralıkta, CRP, sedim, LDL, TG değerleri labratuvarımızın sınır değerleri üzerinde görüldü. F-QRS negatif olanların poliklinik başvuruları sırasında bakılan laboratuvar parametrelerinden ortalama WBC, Hgb, üre, kreatinin değerleri normal aralıkta, CRP, sedim, LDL, TG, AKŞ değerleri labratuvarımızın sınır değerleri üzerinde, Plt ortalaması sınır değeri altında görüldü. Her iki grup arasında platelet değerinin sıra ortalamasının fQRS(+) olan vakalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmış olup diğer labortauvar değerleri arasında ise anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p >0,05$). Kontrol grubundan kan tetkikleri alınmadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

7.Hasta grubunun tamamında ANA değeri pozitiftir. Anti DS DNA değeri fQRS(+) hastaların 8'inde (% 88,9), fQRS(-) olan hastaların ise 12'sinde (% 66,7) pozitiftir. Ayrıca ENA değeri fQRS(+) hastaların 6'sında, fQRS(-) olan hastaların da benzer şekilde 9'unda (% 56,3) pozitiftir. Bu parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark elde edilmemiştir ($p > 0,05$).

8. Fragmente QRS (+) ve Fragmente QRS(-) olan hasta gruplarının kalp hızı, PR süresi, Pmin, Pmaks , Pd, QTmin, QTmaks, QTd, QTcmin, QTcmaks, QTcd, QRS süresi ortalamaları, ST-T değişikliği varlığı açısından anlamlı bir farklılaşma olmadığı bulunmuştur, ($p >0,05$).

9. Hasta grupta lokalizasyona göre f-QRS yüzdeleri incelendiğinde %11,1 inferior, %22,2 anterior, %22,2 inferior ve anterior, %22,2 inferior ve lateral, %22,2 lateral ve anterior olduğu görülmüştür.

10. Hastaların ve kontrol gruplarının elektrokardiyografi değerlerinin karşılaştırıldığında PR, P maks, Pd, QTd ve QTc maks değerlerinde hasta grubun ortalamalarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur ($p <0,05$).

11. Hasta grubun EKG parametrelerinin birbiriyle ilişkisi incelendiğinde kalp hızı; P max, QTc min ve QTc maks ile pozitif yönde ve anlamlı düzeyde, QT min ile negatif yönde ve anlamlı düzeyde; P maks değeri; P min ve P Dispers değeri ile pozitif yönde ve

anlamli düzeyde; P min değeri; QTC maks ve QTC min değeri ile pozitif yönde ve anlamli düzeyde; QT min değeri, QTc min ile pozitif, QTcd ile negatif yönde; QTd değeri QTc min ile negatif, QTcd değeri ile pozitif yönde; QTc maks değeri QTc min ve QTc d ile pozitif yönde ilişkili bulunmuştur.

12. Fragmente QRS (+) ve Fragmente QRS (-) olan hastaların LVEDD, LVESD, IVSd, IVSs, LVPWd, LVPWs, EF ve FS, aort velosite, pılmoner velosite, SV, SPAB ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamli fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

13. Hasta ve kontrol gruplarının ekokardiyografi incelemelerini değerlendirdiğimizde IVSd, LVPWd ve SPAB değerlerinde hasta grubun ortalamalarının anlamli olarak daha yüksek olduğunu saptadığ ($p<0,05$).

14. Çalışmamızda SLEDAI skoru 10'un altında olan hastaların oranı %66,7sini, 10'un üzerinde olan hastaların oranı %33,3'd. SLEDAI skoru 10'un altında ve üzerinde olan hastaların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında HGB, CRP, SEDİM ve TG değerleri sıra ortalamalarının SLEDAI skoru 10'un üzerinde olan hastalarda anlamli olarak yüksek, HGB değerinin bu grupta anlamli olarak daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

15. Çalışmamızda SLEDAI skoru 10'un altında ve üzerinde olan hastaların EKG parametreleri, fragmente QRS varlığı, EKO parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

16. SLE hastalarında renal tutulumunkardiyovaskler hastalık üzerine etkisi bilinmektedir. Çalışmamızda renal tutulumu olan ve olmayan hastaların labratuvar değerleri, EKG parametreleri, fragmente QRS varlığı, EKO parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamli fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

17. Hastaların tedavileri incelendiğinde fQRS pozitif hastaların tamamı prednizolon, %77,8'i hidroklorokin, %44,4' azotiyopürin, %11,1'i metotreksat, %11,1'i siklofosfamid, %44,4' aspirin kullandığı; fQRS negatif hastaların %83,3' prednol, %33,3' hidroklorokin, %27,8'i azotiyopürin, , %22,2'sinin siklofosfamid, %33,3' aspirin kullandığı, metotreksat kullanan hasta olmadığı görülmüştür. Fragmente QRS (+) hastaların yüksek oranda hidroklorokin tedavisi alması istatistiksel olarak anlamli bulunmuştur ($p<0,05$).

18. Sonuç olarak alışmamızda SLE tanılı hastalarda kalp fonksiyonlarının etkilendiğini, fQRS'in nörolojik ve hematolojik tutulumu olan hastalarda,

hidroksiklorokin tedavisi alan hastalarda daha sık görüldüğünü tespit ettik. Bu bağlamda SLE tanılı hastaların düzenli kardiyolojik muaynesinin önemini bir kez daha vurgulamış olduk. SLE tanılı çocuklarda daha önce çalışılmamış bir konu olan fragmente QRS incelemesinin, daha fazla hasta içeren çalışmalara konu olmasını ve çalışmamızın literatüre katkı sağlamasını diliyoruz.



7. KAYNAKLAR

- Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 May 8;12(5):825-835
- Al-Nokhatha SA, Khogali HI, Al Shehhi MA, Jassim IT. Myocarditis as a lupus challenge: two case reports. *J Med Case Rep*. 2019 Nov 20;13(1):343.
- AlTwejery M, AlMane W, Al-Mayouf SM. Electrocardiographic disturbances in children with systemic lupus erythematosus. *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2018 Dec;5(4):127-130. doi: 10.1016/j.ijpam.2018.12.002. Epub 2018 Dec 13. PMID: 30805547; PMCID: PMC6363268.
- Amr NH, Mahmoud RAA, Youssef O, Toaima NN, Elsedfy H. Effect of long-term glucocorticoid therapy on cardiac functions in children with congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021 Feb;94(2):210-8.
- Ansari A, Larson PH, Bates HD. Cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus: current perspective. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985 May-Jun;27(6):421-34.
- Ardoin SP, Schanberg LE, Sandborg C, Yow E, Barnhart HX, Mieszkalski KI et al.; APPLE investigators. Laboratory markers of cardiovascular risk in pediatric SLE: the APPLE baseline cohort. *Lupus*. 2010 Oct;19(11):1315-25.
- Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Sep;78(9):1151-1159.
- Aringer M, Leuchten N, Johnson SR. New Criteria for Lupus. *Curr Rheumatol Rep*. 2020 May 13;22(6):18. doi: 10.1007/s11926-020-00896-6. PMID: 32405775; PMCID: PMC7220972.
- Aringer M. EULAR/ACR classification criteria for SLE. *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3S):p.14-7.
- Avci A, Demir K, Altunkeser BB, Yilmaz S, Yilmaz A, Ersecgin A, et al. Assessment of inhomogeneities of repolarization in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014 Jul;19(4):374-82.
- Aytemir K, Ozer N, Atalar E, Sade E, Aksöyek S, Ovünç K, et al. P wave dispersion on 12-lead electrocardiography in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2000 Jul;23(7):1109-12.
- Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut I, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr*. 2005 May;146(5):648-53.

- Balbi VA, Montenegro B, Pitta AC, Schmidt AR, Farhat SC, Coelho LP et al. Autoimmune hepatitis in 847 childhood-onset systemic lupus erythematosus population: a multicentric cohort study. *Adv Rheumatol.* 2018 Dec 13;58(1):43.
- Barış S, Karakoç-aydiner E, Özen A, Kaçmaz M, Namar M, Yıldız N et al. Early-onset neurolupus: A challenge for pediatricians. *Marmara Med J.* 2015; 28(2): 105-108.
- Bernstein D. Kardiyovasküler Sistem. Editörler: Kilegman R.M, Stanton B.F, Schor N.F, St.Geme JW, Behrman R.E., Akçay T.Nelson Peditri 19.baskı Nobel tıp kitabevleri in collaboration with ELSEİVER; 2015 p.1537-43
- Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C et al. Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):195-205
- Bienias P, Ciurzyński M, Kisiel B, Chrzanowska A, Kalińska-Bienias A, Ciesielska K, et al. Influence of disease severity and cardiac autonomic tone on ventricular repolarization and dispersion in electrocardiographic assessment of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2020 Jul;29(8):913-23.
- Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Banchereau J. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science.* 2001 Nov 16;294(5546):1540-3.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum.* 1992 Jun;35(6):630-40.
- Bonagura JD, Blissitt KJ. Echocardiography. *Equine Vet J Suppl.* 1995 Sep;(19):5-17
- Bornaun HA, Yılmaz N, Kutluk G, Dedeoğlu R, Öztarhan K, Keskindemirci G, et al. Prolonged P-Wave and QT Dispersion in Children with Inflammatory Bowel Disease in Remission. *Biomed Res Int.* 2017;2017:6960810.
- Botto M, Walport MJ. C1q, autoimmunity and apoptosis. *Immunobiology.* 2002 Sep;205(4-5):395-406. doi: 10.1078/0171-2985-00141. PMID: 12396002.
- Brewer BN, Kamen DL. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018 Feb;44(1):165-175.
- Bruce IN, Urowitz MB, Gladman DD, Ibañez D, Steiner G. Risk factors for coronary heart disease in women with systemic lupus erythematosus: the Toronto Risk Factor Study. *Arthritis Rheum.* 2003 Nov;48(11):3159-67.
- Bruce IN. 'Not only...but also': factors that contribute to accelerated atherosclerosis and premature coronary heart disease in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*

(Oxford). 2005 Dec;44(12):1492-502.

Buğra Z. Two-dimensional echocardiography. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2005;1(42):26-36

Butt S, Kiran S, Qadir N, Menghani D, Tanzeem H. Cardiac Conduction Defects in Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus.* 2020 Oct 10;12(10):e10882.

Cardoso CR, Sales MA, Papi JA, Salles GF. QT-interval parameters are increased in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus.* 2005;14(10):846-52.

Castiglione A, Odening K. QT-Zeit – Was fange ich eigentlich damit an? [QT Interval and Its Prolongation - What Does It Mean?]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020 Apr;145(8):536-42.

Cattalini M, Soliani M, Caparello MC, Cimaz R. Sex Differences in Pediatric Rheumatology. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2019 Jun;56(3):293-307.

Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT et al.; Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Arthritis Rheum.* 2002 Apr;46(4):1019-27.

Cetin M, Kocaman SA, Canga A, Durakoglugil ME, Erdogan T, Satiroglu O, et al. The independent relationship between systemic inflammation and fragmented QRS complexes in patients with stable angina pectoris. *Kardiol Pol.* 2012;70(7):668-75.

Chang A, Stolin G, Fan J, Larreta BR, Fishbein GA, Wallace WD et al. Hypertrophic cardiomyopathy in a lupus patient: a case of hydroxychloroquine cardiotoxicity. *ESC Heart Fail.* 2019 Dec;6(6):1326-1330.

Chang JC, White BR, Elias MD, Xiao R, Knight AM, Weiss PF, et al. Echocardiographic Assessment of Diastolic Function in Children with Incident Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatr Cardiol.* 2019 Jun;40(5):1017-25

Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac Complications Attributed to Chloroquine and Hydroxychloroquine: A Systematic Review of the Literature. *Drug Saf.* 2018 Oct;41(10):919-31.

Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. *Clin Toxicol (Phila).* 2006;44(2):173-5.

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

Cho MJ, Lee JW, Lee J, Shin YB, Lee HD. Relationship Between Fragmented QRS

- Complexes and Cardiac Status in Duchenne Muscular Dystrophy: Multimodal Validation Using Echocardiography, Magnetic Resonance Imaging, and Holter Monitoring. *Pediatr Cardiol.* 2017 Jun;38(5):1042-8.
- Choi MY, Fritzler MJ. Autoantibodies in SLE: prediction and the p value matrix. *Lupus.* 2019 Oct;28(11):1285-1293.
- Ciftçi E, Yalçinkaya F, Ince E, Ekim M, Ileri M, Orgerin Z et al. Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a report of five cases. *Rheumatology (Oxford).* 2004 May;43(5):587-91.
- Cindas A, Gökçe-Kutsal Y, Tokgözoğlu L, Karanfil A. QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2002;31(1):22-6.
- Costa M, Gameiro Silva MB, Silva JA, Skare TL. Anti-RO anti-LA anti-RNP antibodies and electrocardiogram's PR interval in adult patients with systemic lupus erythematosus. *Acta Reumatol Port.* 2008 Apr-Jun;33(2):173-6
- Costedoat-Chalumeau N, Dunogué B, Morel N, Le Guern V, Guettrot-Imbert G. Hydroxychloroquine: a multifaceted treatment in lupus. *Presse Med.* 2014 Jun;43(6 Pt 2):e167-80.
- Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr;56(4):1251-62.
- Cronin ME. Musculoskeletal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 1988 Apr;14(1):99-116
- Cross LS, Aslam A, Misbah SA. Antinuclear antibody-negative lupus as a distinct diagnostic entity--does it no longer exist? *QJM.* 2004 May;97(5):303-8.
- Çetin M, Yavuz İH, Gümüştaş M, Yavuz GÖ. P wave dispersion, Tpeak-Tend interval, and Tp-e/QT ratio in children with psoriasis. *Cardiol Young.* 2020 Mar;30(3):318-22.
- Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2006 May 30;113(21):2495-501.
- Das MK, Suradi H, Maskoun W, Michael MA, Shen C, Peng J et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2008 Oct;1(4):258-68.
- Dedeoğlu R, Şahin S, Koka A, Öztunç F, Adroviç A, Barut K, et al. Evaluation of cardiac functions in juvenile systemic lupus erythematosus with two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Clin Rheumatol.* 2016 Aug;35(8):1967-75.

- Demir S, Özen S. Sistemik Lupus Eritamatozus. *Katkı Pediatri Dergisi* 2020; 41(2):117-36
- Devarajan P. Multisystem Disease Associated With Hematuria. In:Kliegman RM, St.Geme JW, Shan SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elseiver; 2019 p.1274-9
- Di Minno MND, Forte F, Tufano A, Buonauro A, Rossi FW, De Paulis A, et al. Speckle tracking echocardiography in patients with systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020 Mar;73:16-22.
- Dima A, Opris D, Jurcut C, Baicus C. Is there still a place for erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in systemic lupus erythematosus? *Lupus*. 2016 Oct;25(11):1173-9.
- Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(9):683-6.
- Drakoulogkona O, Barbulescu AL, Rica I, Musetescu AE, Ciurea PL. The outcome of patients with lupus nephritis and the impact of cardiovascular risk factors. *Curr Health Sci J*. 2011 Apr;37(2):70-4.
- Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol*. 2011 May-Jun;45(5):436-41.
- Edwards CS, Mootoo R, Bhanji A. High grade heart block in association with SLE. *Ann Rheum Dis*. 2004 May;63(5):606.
- Egner W. The use of laboratory tests in the diagnosis of SLE. *J Clin Pathol*. 2000 Jun;53(6):424-32.
- Evangelopoulos ME, Alevizaki M, Toumanidis S, Sotou D, Evangelopoulos CD, Koutras DA et al. Mitral valve prolapse in systemic lupus erythematosus patients: clinical and immunological aspects. *Lupus*. 2003;12(4):308-11.
- Farzaneh-Far A, Roman MJ, Lockshin MD, Devereux RB, Paget SA, Crow MK et al. Relationship of antiphospholipid antibodies to cardiovascular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2006 Dec;54(12):3918-25.
- Fawzy M, Edrees A, Okasha H, El Ashmaui A, Ragab G. Gastrointestinal manifestations in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2016 Nov;25(13):1456-1462.
- Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, Danda D, James JA, Stafford HA et al. Haematological manifestations of lupus. *Lupus Sci Med*. 2015 Mar 3;2(1):e000078
- Ferraria N, Rocha S, Fernandes VS, Correia T, Gonçalves E. Juvenile systemic lupus erythematosus with primary neuropsychiatric presentation. *BMJ Case Rep*. 2013 Jan 25;2013:bcr2012008270.

- Ferrero P, Piazza I. QRS fragmentation in children with suspected myocarditis: a possible additional diagnostic sign. *Cardiol Young*. 2020 Jul;30(7):962-6.
- Gatto M, Iaccarino L, Zen M, Doria A. When to use belimumab in SLE. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Aug;13(8):737-740.
- Gatto M, Zen M, Ghirardello A, Bettio S, Bassi N, Iaccarino L et al. Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus. *Autoimmun Rev*. 2013 Feb;12(4):523-36.
- Gazarian M, Feldman BM, Benson LN, Gilday DL, Laxer RM, Silverman ED. Assessment of myocardial perfusion and function in childhood systemic lupus erythematosus. *J Pediatr*. 1998 Jan;132(1):109-16.
- Giannouli S, Voulgarelis M, Ziakas PD, Tzioufas AG. Anaemia in systemic lupus erythematosus: from pathophysiology to clinical assessment. *Ann Rheum Dis*. 2006 Feb;65(2):144-8.
- Gilliam JN, Sontheimer RD. Distinctive cutaneous subsets in the spectrum of lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 1981 Apr;4(4):471-5.
- Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol*. 2002 Feb;29(2):288-91.
- Gomard-Mennesson E, Ruivard M, Koenig M, Woods A, Magy N, Ninet J et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus*. 2006;15(4):223-31.
- Gono T. [Anti-NMDA receptor antibody in systemic lupus erythematosus]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi*. 2013 Nov;33(5-6):225-30.
- Goswami RP, Sircar G, Ghosh A, Ghosh P. Cardiac tamponade in systemic lupus erythematosus. *QJM*. 2018 Feb 1;111(2):83-87.
- Gray GA, White CI, Castellan RF, McSweeney SJ, Chapman KE. Getting to the heart of intracellular glucocorticoid regeneration: 11 β -HSD1 in the myocardium. *J Mol Endocrinol*. 2017 Jan;58(1):R1-R13.
- Grossman JM. Lupus arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009 Aug;23(4):495-506.
- Guevara JP, Clark BJ, Athreya BH. Point prevalence of cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2001 Apr;28(4):854-9.
- Gulay CB, Dans LF. Clinical presentations and outcomes of Filipino juvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2011 Feb 9;9:7.
- Günel N, Kara N, Akkök N, Cakar N, Kahramanyol O, Akalin N. Cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *Turk J Pediatr*. 2003 Oct-Dec;45(4):301-5.

- Hanly JG. Diagnosis and management of neuropsychiatric SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Jun;10(6):338-47.
- Harrison MJ, Zühlke LJ, Lewandowski LB, Scott C. Pediatric systemic lupus erythematosus patients in South Africa have high prevalence and severity of cardiac and vascular manifestations. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Nov 26;17(1):76.
- Hersh AO, von Scheven E, Yazdany J, Panopalis P, Trupin L, Julian L et al. Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009 Jan 15;61(1):13-20.
- Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *J Pediatr*. 2008 Apr;152(4):550-6.
- Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F, Huizinga TW, Isenberg D, Cebecauer L, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2009 Mar;68(3):412-5.
- Hosonuma M, Yajima N, Takahashi R, Yanai R, Matsuyama TA, Toyosaki E et al. Fragmented QRS complex in patients with systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis and its relationship with disease activity. *PLoS One*. 2020 Jan 2;15(1):e0227022.
- Hughes GC, Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Dec;10(12):740-51.
- Isenber DA, Snaith ML. Muscle Disease in systemic lupus erythematosus: a study of its nature, frequency and cause. *J Rheumatol*. 1981 Nov-Dec;8(6):917-24.
- James JA, Kaufman KM, Farris AD, Taylor-Albert E, Lehman TJ, Harley JB. An increased prevalence of Epstein-Barr virus infection in young patients suggests a possible etiology for systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest*. 1997 Dec 15;100(12):3019-26
- Jeffries M, Hamadeh F, Aberle T, Glenn S, Kamen DL, Kelly JA et al. Haemolytic anaemia in a multi-ethnic cohort of lupus patients: a clinical and serological perspective. *Lupus*. 2008 Aug;17(8):739-43.
- Jurencák R, Fritzler M, Tyrrell P, Hiraki L, Benseler S, Silverman E. Autoantibodies in pediatric systemic lupus erythematosus: ethnic grouping, cluster analysis, and clinical correlations. *J Rheumatol*. 2009 Feb;36(2):416-21.
- Katsuyama T, Tsokos GC, Moulton VR. Aberrant T Cell Signaling and Subsets in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2018 May 17;9:1088.

- Kennedy A, Finlay DD, Guldenring D, Bond R, Moran K, McLaughlin J. The Cardiac Conduction System: Generation and Conduction of the Cardiac Impulse. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2016 Sep;28(3):269-79.
- Kim HY, Im JG, Goo JM, Lee JK, Song JW, Kim SK. Pulmonary tuberculosis in patients with systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol.* 1999 Dec;173(6):1639-42.
- Kim SJ, Lee K, Diamond B. Follicular Helper T Cells in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol.* 2018 Aug 3;9:1793
- Klein-Gitelman M, Reiff A, Silverman ED. Systemic lupus erythematosus in childhood. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002 Aug;28(3):561-77
- Kojuri J, Nazarinia MA, Ghahartars M, Mahmood Y, Rezaian Gr, Liaghat L. QT dispersion in patients with systemic lupus erythematosus: the impact of disease activity. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012 Feb 27;12:11.
- Koller SR, Johnston CL Jr, Moncure CW. Lupus erythematosus cell preparation-antinuclear factor incongruity. A review of diagnostic tests for systemic lupus erythematosus. *Am J Clin Pathol.* 1976 Sep;66(3):495-505.
- Kong Y, Song J, Kang IS, Huh J. Clinical Implications of Fragmented QRS Complex as an Outcome Predictor in Children with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol.* 2021 Feb;42(2):255-63.
- Kronbichler A, Brezina B, Gauckler P, Quintana LF, Jayne DRW. Refractory lupus nephritis: When, why and how to treat. *Autoimmun Rev.* 2019 May;18(5):510-518.
- Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, Miyazaki H, Ikeda Y. Two types of autoantibody-mediated thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jul;45(7):851-4.
- Lahita RG, Bradlow HL, Kunkel HG, Fishman J. Alterations of estrogen metabolism in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1979 Nov;22(11):1195-8.
- Lazzerini PE, Capocchi PL, Laghi-Pasini F. Long QT Syndrome: An Emerging Role for Inflammation and Immunity. *Front Cardiovasc Med.* 2015 May 27;2:26.
- Leal GN, Silva KF, Lianza AC, Giacomini MF, Andrade JL, Kozu K, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a two-dimensional speckle-tracking echocardiographic study. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(3):202-9.
- Lederman YS, Balucani C, Steinberg LR, Philip C, Lazar JM, Weedon J et al. Does the Magnitude of the Electrocardiogram QT Interval Dispersion Predict Stroke Outcome? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019 Jan;28(1):44-48
- Lee HJ, Sinha AA. Cutaneous lupus erythematosus: understanding of clinical features,

- genetic basis, and pathobiology of disease guides therapeutic strategies. *Autoimmunity*. 2006 Sep;39(6):433-44
- Lee LA. Transient autoimmunity related to maternal autoantibodies: neonatal lupus. *Autoimmun Rev*. 2005 Apr;4(4):207-13.
- Lefkowitz JB, Gilkeson GS. Nephritogenic autoantibodies in lupus: current concepts and continuing controversies. *Arthritis Rheum*. 1996 Jun;39(6):894-903.
- Lehman TJ, McCurdy DK, Bernstein BH, King KK, Hanson V. Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics*. 1989 Feb;83(2):235-9.
- Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am*. 2012 Apr;59(2):345-64.
- Lieberman LA, Tsokos GC. The IL-2 defect in systemic lupus erythematosus disease has an expansive effect on host immunity. *J Biomed Biotechnol*. 2010;2010:740619. doi: 10.1155/2010/740619. Epub 2010 Jun 6. PMID: 20625413; PMCID: PMC2896881.
- Littlejohn E, Marder W, Lewis E, Francis S, Jackish J, McCune WJ et al. The ratio of erythrocyte sedimentation rate to C-reactive protein is useful in distinguishing infection from flare in systemic lupus erythematosus patients presenting with fever. *Lupus*. 2018 Jun;27(7):1123-1129.
- Lo MS. Insights Gained From the Study of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol*. 2018 Jun 5;9:1278
- Lu L, Kaliyaperumal A, Boumpas DT, Datta SK. Major peptide autoepitopes for nucleosome-specific T cells of human lupus. *J Clin Invest*. 1999 Aug;104(3):345-55.
- Luz PL, Favarato D. Chronic coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 1999 Jan;72(1):5-38.
- Ma Y, Pan Z, Fan D, Xu S, Pan F. The increased risk of atrial fibrillation in inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Immunol Invest*. 2021 Feb 10:1-13.
- Maddison PJ, Provost TT, Reichlin M. Serological findings in patients with "ANA-negative" systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 1981 Mar;60(2):87-94.
- Magder LS, Petri M. Incidence of and risk factors for adverse cardiovascular events among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Epidemiol*. 2012 Oct 15;176(8):708-19.
- Mahmoud I, Jellouli M, Boukhris I, Charfi R, Ben Tekaya A, Saidane O et al. Efficacy

- and Safety of Rituximab in the Management of Pediatric Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. *J Pediatr.* 2017 Aug;187:213-19.
- Martinez-Costa X, Ordi J, Barberá J, Selva A, Bosch J, Vilardell M. High grade atrioventricular heart block in 2 adults with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1991 Dec;18(12):1926-8.
- Mason LJ, Isenberg DA. Immunopathogenesis of SLE. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1998 Aug;12(3):385-403.
- Massias JS, Smith EMD, Al-Abadi E, Armon K, Bailey K, Ciurtin C, et al. Clinical and laboratory characteristics in juvenile-onset systemic lupus erythematosus across age groups. *Lupus.* 2020 Apr;29(5):474-81.
- Mavrogeni S, Bratis K, Markussis V, Spargias C, Papadopoulou E, Papamentzelopoulos S et al. The diagnostic role of cardiac magnetic resonance imaging in detecting myocardial inflammation in systemic lupus erythematosus. Differentiation from viral myocarditis. *Lupus.* 2013 Jan;22(1):34-43.
- McKinley PS, Ouellette SC, Winkel GH. The contributions of disease activity, sleep patterns, and depression to fatigue in systemic lupus erythematosus. A proposed model. *Arthritis Rheum.* 1995 Jun;38(6):826-34.
- Meek S, Morris F. ABC of clinical electrocardiography. Introduction. I-Leads, rate, rhythm, and cardiac axis. *BMJ.* 2002 Feb 16;324(7334):415-8.
- Meroni PL, Penatti AE. Epigenetics and Systemic Lupus Erythematosus: Unmet Needs. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016 Jun;50(3):367-76
- Mevorach D, Trahtemberg U, Krispin A, Attalah M, Zazoun J, Tabib A et al. What do we mean when we write "senescence," "apoptosis," "necrosis," or "clearance of dying cells"? *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Oct;1209:1-9
- Meza-Meza MR, Vizmanos-Lamotte B, Muñoz-Valle JF, Parra-Rojas I, Garaulet M, Campos-López B, et al. Relationship of Excess Weight with Clinical Activity and Dietary Intake Deficiencies in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Nutrients.* 2019 Nov 6;11(11):2683.
- Middleton GD, McFarlin JE, Lipsky PE. The prevalence and clinical impact of fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1994 Aug;37(8):1181-8.
- Miner JJ, Kim AH. Cardiac manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am.* 2014 Feb;40(1):51-60
- Minette MS, Hoyer AW, Pham PP, DeBoer MD, Reller MD, Boston BA. Cardiac function in congenital adrenal hyperplasia: a pattern of reversible cardiomyopathy. *J Pediatr.* 2013 Jun;162(6):1193-8,

- Mochizuki T, Aotsuka S, Satoh T. Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary disease. *Respir Med.* 1999 Feb;93(2):95-101.
- Moder KG, Miller TD, Tazelaar HD. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Mayo Clin Proc.* 1999 Mar;74(3):275-84.
- Moghadam EA, Hamzehlou L, Moazzami B, Mehri M, Ziaee V. Increased QT Interval Dispersion is Associated with Coronary Artery Involvement in Children with Kawasaki Disease. *Oman Med J.* 2020 Jan 19;35(1):e88.
- Mok CC, Lau CS, Lee KW, Wong RW. Hyperprolactinemia in males with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1998 Dec;25(12):2357-63.
- Mok CC, Lau CS. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Clin Pathol.* 2003 Jul;56(7):481-90. sa
- Mok CC. Current role of rituximab in systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis.* 2015 Feb;18(2):154-63.
- Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM. Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *Am J Med.* 2007 Jul;120(7):636-42.
- Muñoz LE, Janko C, Grossmayer GE, Frey B, Voll RE, Kern P et al. Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2009 Jun;60(6):1733-42
- Murdaca G, Tonacci A, Negrini S, Greco M, Borro M, Puppo F et al. Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev.* 2019 Sep;18(9):102350.
- Nelson Pediatri Chapter 538 Multisystem Disease Associated With Hematuria –Prasad Devarajan**
- Newman K, Owlia MB, El-Hemaidi I, Akhtari M. Management of immune cytopenias in patients with systemic lupus erythematosus - Old and new. *Autoimmun Rev.* 2013 May;12(7):784-91
- Oakley RH, Cidrowski JA. Glucocorticoid signaling in the heart: A cardiomyocyte perspective. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015 Sep;153:27-34.
- O'Flynn J, Flierman R, van der Pol P, Rops A, Satchell SC, Mathieson PW et al. Nucleosomes and C1q bound to glomerular endothelial cells serve as targets for autoantibodies and determine complement activation. *Mol Immunol.* 2011 Oct;49(1-2):75-83.
- O'Laughlin JP, Mehta PH, Wong BC. Life Threatening Severe QTc Prolongation in

Patient with Systemic Lupus Erythematosus due to Hydroxychloroquine. Case Rep Cardiol. 2016;2016:4626279.

O'Neill TW, Mahmoud A, Tooke A, Thomas RD, Maddison PJ. Is there a relationship between subclinical myocardial abnormalities, conduction defects and Ro/La antibodies in adults with systemic lupus erythematosus? Clin Exp Rheumatol. 1993 Jul-Aug;11(4):409-12.

Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, Pardo V, Contreras GN. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. Lupus. 2010 Apr;19(5):557-74.

Oshiro AC, Derbes SJ, Stopa AR, Gedalia A. Anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies associated with cardiac involvement in childhood systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 1997 Apr;56(4):272-4.

Otten MH, Cransberg K, van Rossum MA, Groothoff JW, Kist-van Holthe JE, Ten Cate R et al. Disease activity patterns in juvenile systemic lupus erythematosus and its relation to early aggressive treatment. Lupus. 2010 Nov;19(13):1550-6.

Özen S. Sistemik Lupus Eritamatozus. Editörler: Poyrazoğlu H, Sözeri B. Çocuk Romatoloji Kitabı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri; 2018. p.119-55

Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009 Aug;23(4):469-80.

Pérez-Riera AR, de Abreu LC, Barbosa-Barros R, Grindler J, Fernandes-Cardoso A, Baranchuk A. P-wave dispersion: an update. Indian Pacing Electrophysiol J. 2016 Jul-Aug;16(4):126-33.

Perzanowski C, Ho AT, Jacobson AK. Increased P-wave dispersion predicts recurrent atrial fibrillation after cardioversion. J Electrocardiol. 2005 Jan;38(1):43-6

Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2012 Aug;64(8):2677-86.

Pirildar T, Sekuri C, Utük O, Tezcan UK. QT dispersion in rheumatoid arthritis patients with and without Sjögren's syndrome. Clin Rheumatol. 2003 Sep;22(3):225-8.

Pisetsky DS. Evolving story of autoantibodies in systemic lupus erythematosus. J Autoimmun. 2020 Jun;110:102356.

Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). Expert Opin Drug Saf. 2017 Mar;16(3):411-9.

Pope J. An update in pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus - do we

- need to know about it? *Lupus*. 2008 Apr;17(4):274-7.
- Quevedo-Abeledo JC, Rúa-Figueroa Í, Sánchez-Pérez H, Naranjo A, de Armas-Rillo L, Tejera-Segura B et al. Comparable effects of traditional cardiovascular risk factors on subclinical atherosclerosis in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 Sep-Oct;38(5):917-924.
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008 Feb 28;358(9):929-39
- Ramanujam M, Davidson A. BAFF blockade for systemic lupus erythematosus: will the promise be fulfilled? *Immunol Rev*. 2008 Jun;223:156-74.
- Ramireddy A, Chugh H, Reinier K, Ebinger J, Park E, Thompson M, et al. Experience With Hydroxychloroquine and Azithromycin in the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: Implications for QT Interval Monitoring. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jun 16;9(12):e017144.
- Ramírez Gómez LA, Uribe Uribe O, Osio Uribe O, Grisales Romero H, Cardiel MH, Wojdyla D, et al. Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus*. 2008 Jun;17(6):596-604.
- Ramos-Casals M, Campoamor MT, Chamorro A, Salvador G, Segura S, Botero JC et al. Hypocomplementemia in systemic lupus erythematosus and primary antiphospholipid syndrome: prevalence and clinical significance in 667 patients. *Lupus*. 2004;13(10):777-83.
- Richardson RV, Batchen EJ, Denvir MA, Gray GA, Chapman KE. Cardiac GR and MR: From Development to Pathology. *Trends Endocrinol Metab*. 2016 Jan;27(1):35-43.
- Rodríguez-Hernández H, Simental-Mendía LE, Rodríguez-Ramírez G, Reyes-Romero MA. Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:678159.
- Rodríguez-Jiménez AE, Cruz-Inerarity H, Negrín-Valdés T, Fardales-Rodríguez R, Chávez-González E. Corrected QT-Interval Dispersion: An Electrocardiographic Tool to Predict Recurrence of Myocardial Infarction. *MEDICC Rev*. 2019 Apr-Jul;21(2-3):22-25.
- Roldan CA, Qualls CR, Sopko KS, Sibbitt WL Jr. Transthoracic versus transesophageal echocardiography for detection of Libman-Sacks endocarditis: a randomized controlled study. *J Rheumatol*. 2008 Feb;35(2):224-9.
- Rosenbaum E, Krebs E, Cohen M, Tiliakos A, Derk CT. The spectrum of clinical manifestations, outcome and treatment of pericardial tamponade in patients with systemic lupus erythematosus: a retrospective study and literature review. *Lupus*. 2009 Jun;18(7):608-12.
- Rubin RL. Drug-induced lupus. *Expert Opin Drug Saf*. 2015 Mar;14(3):361-78.

- Ruiz-Irastorza G, Danza A, Khamashta M. Glucocorticoid use and abuse in SLE. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jul;51(7):1145-53.
- Sabato LA, Mendes LA, Cox ZL. Restrictive Cardiomyopathy Associated With Long-Term Use of Hydroxychloroquine for Systemic Lupus Erythematosus. *J Pharm Pract*. 2017 Oct;30(5):571-575.
- Sadun RE, Ardoin SP, Schanberg LE. Systemic Lupus Erythematosus In: Kliegman RM, St. Geme JW, Shan SS, Tasker RC, Wilson KM, Behrman RE, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 21st ed. Philadelphia: Elsevier; 2019 p.1274-9
- Salmon JE, Roman MJ. Subclinical atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2008 Oct;121(10 Suppl 1):S3-8.
- Sarı RA. Systemic Lupus Erythematosus; Treatment and Prognosis. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005;1(8):73-82
- Schoenfeld SR, Kasturi S, Costenbader KH. The epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease among patients with SLE: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Aug;43(1):77-95.
- Schreiber K, Sciascia S, de Groot PG, Devreese K, Jacobsen S, Ruiz-Irastorza G et al. Antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jan 11;4:17103.
- Scott JS, Maddison PJ, Taylor PV, Esscher E, Scott O, Skinner RP. Connective-tissue disease, antibodies to ribonucleoprotein, and congenital heart block. *N Engl J Med*. 1983 Jul 28;309(4):209-12.
- Seaman DE, Londino AV Jr, Kwok CK, Medsger TA Jr, Manzi S. Antiphospholipid antibodies in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatrics*. 1995 Dec;96(6):1040-5.
- Silver EM, Ochoa W. Glucocorticoid-Induced Myopathy in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Case Report and Review of the Literature. *Am J Case Rep*. 2018 Mar 11;19:277-283.
- Sinicato NA, Postal M, Peres FA, Peliçari Kde O, Marini R, dos Santos Ade O, et al. Obesity and cytokines in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *J Immunol Res*. 2014;2014:162047.
- Smulyan H. QT interval: Bazett's Correction corrected. *J Electrocardiol*. 2018 Nov-Dec;51(6):1009-10.
- Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M, Jordon RE, Stastny P, Gilliam JN. Serologic and HLA associations in subacute cutaneous lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1982 Nov;97(5):664-71.
- Sontheimer RD. The lexicon of cutaneous lupus erythematosus--a review and personal perspective on the nomenclature and classification of the cutaneous manifestations

of lupus erythematosus. *Lupus*. 1997;6(2):84-95.

Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts AC, Leufkens HG, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart*. 2004 Aug;90(8):859-65.

Sönmez HE, Karhan AN, Batu ED, Bilginer Y, Gümüş E, Demir H et al. Gastrointestinal system manifestations in juvenile systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2017 Jul;36(7):1521-6.

Stahl NI, Klippel JH, Decker JL. Fever in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1979 Dec;67(6):935-40.

Steger A, Sinnecker D, Berkefeld A, Müller A, Gebhardt J, Dommasch M et al. Fragmentierter QRS-Komplex. Bedeutung in der klinischen Praxis [Fragmented QRS. Relevance in clinical practice]. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol*. 2015 Sep;26(3):235-41.

Stern R, Fishman J, Brusman H, Kunkel HG. Systemic lupus erythematosus associated with klinefelter's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1977 Jan-Feb;20(1):18-22.

Stroobandt R.X., Barold S.S, Sinnaeve A.F. ECG from basics to Essentials: step by step. First edition. JohnWiley & Sons ltd. ;2016. p.1-20

Supreeth RN, Francis J. Fragmented QRS - Its significance. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2020 Jan-Feb;20(1):27-32.

Sahin S, Adrovic A, Barut K, Canpolat N, Ozluk Y, Kilicaslan I, et al. Juvenile systemic lupus erythematosus in Turkey: demographic, clinical and laboratory features with disease activity and outcome. *Lupus*. 2018 Mar;27(3):514-9.

Teh P, Zakhary B, Sandhu VK. The impact of obesity on SLE disease activity: findings from the Southern California Lupus Registry (SCOLR). *Clin Rheumatol*. 2019 Feb;38(2):597-600.

Teng YKO, Bruce IN, Diamond B, Furie RA, van Vollenhoven RF, Gordon D et al. Phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, 104-week study of subcutaneous belimumab administered in combination with rituximab in adults with systemic lupus erythematosus (SLE): BLISS-BELIEVE study protocol. *BMJ Open*. 2019 Mar 20;9(3):e025687.

The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):599-608.

Thomas G, Cohen Aubart F, Chiche L, Haroche J, Hié M, Hervier B et al. Lupus Myocarditis: Initial Presentation and Longterm Outcomes in a Multicentric Series

- of 29 Patients. *J Rheumatol*. 2017 Jan;44(1):24-32
- Tucker LB, Menon S, Schaller JG, Isenberg DA. Adult- and childhood-onset systemic lupus erythematosus: a comparison of onset, clinical features, serology, and outcome. *Br J Rheumatol*. 1995 Sep;34(9):866-72.
- van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertias G, Isenberg D, Kuhn A, Lerstrøm K et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jun;73(6):958-67.
- Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA. The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *J Autoimmun*. 2016 Nov;74:139-60.
- Vera-Recabarren MA, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients. *Br J Dermatol*. 2010 Jan;162(1):91-101.
- Vianna JL, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Font J, Cervera R, Lopez-Soto A et al. Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: a European Multicenter Study of 114 patients. *Am J Med*. 1994 Jan;96(1):3-9.
- Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10(6):365-81.
- Watson L, Leone V, Pilkington C, Tullus K, Rangaraj S, McDonagh JE, et al. UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Study Group. Disease activity, severity, and damage in the UK Juvenile-Onset Systemic Lupus Erythematosus Cohort. *Arthritis Rheum*. 2012 Jul;64(7):2356-65.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB et al; International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int*. 2004 Feb;65(2):521-30.
- Wei L, MacDonald TM, Walker BR. Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2004 Nov 16;141(10):764-70.
- West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med*. 1995 Aug;99(2):153-63
- Wijetunga M, Rockson S. Myocarditis in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2002 Oct 1;113(5):419-23.
- Wykretowicz A, Furmaniuk J, Smielecki J, Deskur-Smielecka E, Szczepanik A,

- Banaszak A, et al. The oxygen stress index and levels of circulating interleukin-10 and interleukin-6 in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2004 Apr;94(2-3):283-7.
- Yavuz B, Atalar E, Karadag O, Tulumen E, Ozer N, Akdogan A, et al. QT dispersion increases in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2007 Mar;26(3):376-9.
- Yildirir A, Aksoyek S, Calguneri M, Aytemir K, Kabakci G, Ovunc K, et al. QT dispersion as a predictor of arrhythmic events in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford).* 2000 Aug;39(8):875-9.
- Yolbaş S, Yıldırım A, Düzeci D, Karakaya B, Dağlı MN, Koca SS. QT dispersion and P wave dispersion in patients with fibromyalgia. *Eur J Rheumatol.* 2016 Dec;3(4):165-168.
- Zabel M, Portnoy S, Franz MR. Electrocardiographic indexes of dispersion of ventricular repolarization: an isolated heart validation study. *J Am Coll Cardiol.* 1995 Mar 1;25(3):746-52.
- Zhang H, Zhang L, Guo N. Pediatric-onset systemic lupus erythematosus with coronary artery dilation: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jan;99(5):e18946.
- Zuily S, Regnault V, Selton-Suty C, Eschwège V, Bruntz JF, Bode-Dotto E et al. Increased risk for heart valve disease associated with antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: meta-analysis of echocardiographic studies. *Circulation.* 2011 Jul 12;124(2):215-24.