

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATUZUS HASTALARININ
KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN GERİYE DÖNÜK ANALİZİ**

DR. MUSTAFA BULUT

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2018

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTALARININ
KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN GERİYE DÖNÜK ANALİZİ**

DR. MUSTAFA BULUT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DOÇ. DR. BÜLENT ATAŞ

KONYA, 2018

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam boyunca bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaőan değerli tez hocam sayın Doç. Dr. Bülent ATAŞ' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her zaman destek olan, sayın Prof. Dr. Dursun ODABAŐ' a ve klinikteki tüm değerli hocalarıma,

Hem iç hem de özel hayatımda her zaman yanımda olan sevgili eőim Dr. Rukiyye BULUT' a,

Berber alıőtıęım tüm sevgili asistan arkadaşlarıma, hemőirelere ve hastane personeline,

Anlayıő ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen anne ve babama çok teşekkür ederim.

TEMMUZ, 2018

Dr. Mustafa BULUT

ÖZET

ÇOCUKLUK ÇAĞI SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS HASTALARININ KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN GERİYE DÖNÜK ANALİZİ

DR. MUSTAFA BULUT

UZMANLIK TEZİ, KONYA, 2018

AMAÇ: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi (NEÜMTF) Pediatrik Nefroloji-Romatoloji bilim dalında, Jüvenil Sistemik Lupus Eritematozus (JSLE) tanısı ile izlenen olgularda, klinik özellikleri ve laboratuvar verilerini geriye dönük inceleyerek, klinik ve serolojik özelliklerini tanımlamak, hastalık aktivitesi ve organ tutulumlarının sıklığı ve şiddetini saptamak ve hastaların takiplerinde morbidite ve mortalite sebeplerini analiz etmeyi planladık.

YÖNTEM: Çalışmamızda, polikliniğimize 2007-2018 yılları arasında başvuran, 18 yaş altında olan 32 olguyu değerlendirmeye aldık. Bu hastaların dosyalarını tarayarak; kimlik bilgilerini, aile hikayelerini, başvuru sırasındaki yaşlarını, şikayetlerini ve şikayetlerin başlama zamanını, ilk başvuru sırasındaki fizik muayene bulgularını, laboratuvar tetkiklerini, varsa organ ve sistem tutulumlarını, varsa cilt ve/veya renal biyopsi sonuçlarını, takibi sırasında görülen komplikasyonları, tedavi ve prognoza ait verileri kaydetmeyi planladık. Hastaların tanı ve takibi sırasında kayıt edilen bilgiler ve laboratuvar sonuçlarını dikkate alarak verileri elde ettik.

BULGULAR: Çalışmaya dahil edilen 32 hastanın 25' i (% 78,1) kızdı. Hastalarımızın % 18,75' inde anne-baba akrabalığı, % 15,6' sında ise ailede otoimmün hastalık öyküsü vardı. Polikliniğimize ilk başvuru sırasında bakılan verilerde, en sık şikayet sebepleri; % 78,1 eklem şikayetleri (23 hastada yalnızca artralji, 2 hastada aktif artrit şeklinde) ve % 43,75 ile iştahsızlık idi. En sık gözlemlenen muayene bulguları ise, peteşiyel döküntü %25, oral lezyonlar % 21,8 ve malar rash (%15,6) idi. Hastalarımızın tamamında (%100) ANA pozitifliği ve %97,1' inde Anti dsDNA pozitifliği mevcuttu. Diğer otoantikorlara baktığımızda ise antifosfolipid antikor pozitifliği %48,1 ile dikkat çekmekteydi. Hastaların takipleri sırasında gördüğümüz en sık organ tutulumu ve komplikasyonlar ise, hematolojik

anormallikler %78,1, böbrek fonksiyonlarında bozulma %37,5 ve biyopsi ile lupus nefriti teŖhisi %31,25 idi. En sık verdiğimiz tedaviler ise kortikosteroid ve hidrosiklorokin olup, hastalarımızın kliniğine göre basamak tedavisi Ŗeklinde monoklonal anti CD 20 antikoruna kadar tedavi verilen vakalarımız olmuŖtu. alıŖmamızın kapsadığı tarihler arasında ise 2 hastamız eksitus olmuŖtu.

SONUÇ: JSLE ocukluk çağının ciddi organ tutulumlarıyla birlikte giden, en sık görülen otoimmun hastalığıdır. Multistemik tutulum olması ve pek çok hastalığın ayırıcı tanısına girmesi nedeniyle ayrı bir önem taŖımaktadır. Hastalığın erken tanısı, tedavi ve daha sonra geliŖebilecek komplikasyonları önlemek açısından önemlidir. JSLE karakteristiğinin, yetiŖkin lupustan farklı olduğunun bilinmesi hasta takibinde önemli rol oynamaktadır.

Anahtar kelimeler: Sistemik Lupus Eritematozus, pediatrik nefroloji/romatoloji, Lupus nefriti

SUMMARY

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF CLINIC AND LABORATORY FINDINGS IN PEDIATRIC PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

DR. MUSTAFA BULUT

SPECIALTY THESIS, KONYA, 2018

OBJECTIVE: The aim of this retrospective study is clinical and laboratory evaluation of patients diagnosed as Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who applied to the Necmettin Erbakan University Meram Medical Faculty pediatric nephrology rheumatology clinic. We aimed to identify clinical and serological features, to determine the frequency and severity of disease activity and organ involvement, in patients responses and organ involvement, and to analyze the causes of patients' morbidity and mortality in their follow-up.

METHOD: In our study, 32 patients who were admitted to our outpatient clinic between 2007-2018, under the age of 18 years. By retrospectively scanning the files of these patients; all of our patients datas recorded about their identity, family history, age at the time of application, complaints and timing of complaints, findings and indications during initial examination, laboratory tests, if organs and system involvement, if any skin and / or renal biopsy results, and to gain prognostic data. In the examination of the files, data were obtained by taking into account the recorded information and the laboratory results of diagnosis and follow-up.

RESULTS: Of the patients evaluated in our study, 25 (78.1%) were female. 18.75% of our patients had a parental consanguinity, and 15.6% had a family history of rheumatologic disease. The most common complaints were arthralgia (78.1%) and malaise (43.75%) when the first patients were examined. The most frequent examination findings were petechial rash (25%), oral lesions (21.8%) and malar rash (15.6%). Our patients had, 100% ANA and %97.1 Anti dsDNA positivity. And the other autoantibodies, antiphospholipid antibody positivity was noted with 48.1%. When the most common organ involvement and complications were observed during follow-up of our patients, deterioration of kidney function was 37.5%, whereas lupus nephritis was 31.25%. The most common treatments were Hydroxychloroquine

and corticosteroids, in some of our patients we also gave rituximab and hemodialysis. During the study 2 patients were dead.

CONCLUSION: JSLE is the most common autoimmune disease in childhood with severe organ involvement. It is important because of multisystemic involvement, can be considered in the differential diagnosis of many diseases. Early diagnosis of the disease is important in terms of prevention of treatment and subsequent complications. Knowing that the character of childhood systemic lupus erythematosus differs from that of adult patients plays an important role in patient follow-up

Key Words: Systemic Lupus Erythematosus, pediatric nephrology / rheumatology, Lupus nephritis



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	13
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1. Tarihçe.....	14
2.2. Epidemiyoloji ve insidans.....	14
2.3. Etyoloji ve Patogenez.....	14
2.3.1. Genetik Faktörler.....	15
2.3.2. Çevresel Faktörler	15
2.3.3. Hormonal Faktörler	16
2.3.4. İmmunolojik Faktörler	17
2.4. Klinik Bulgular.....	19
2.4.1. Hematolojik Bulgular	20
2.4.2. Mukokütanöz Bulgular.....	21
2.4.3. Kas İskelet Sistemi Bulguları	22
2.4.4. Ateş.....	22
2.4.5. Nörolojik Tutulum.....	22
2.4.6. Renal Tutulum.....	23
2.4.7. Akciğer Tutulumu	26

2.4.7.1. Plörit.....	27
2.4.7.2. Pnömoni	28
2.4.8. Kardiyak Tutulum.....	28
2.4.9. Gastrointestinal Tutulum.....	30
2.5. Laboratuvar Bulguları	30
2.5.1. Otoantikolar	30
2.5.2. D vitamini.....	31
2.6. Tanı.....	31
2.6.1. Sınıflandırma kriterleri.....	32
2.7. Tedavi.....	35
2.7.1. Koruyucu Önlemler.....	36
2.7.2. Hafif SLE.....	36
2.7.3. Orta SLE.....	37
2.7.4. Şiddetli SLE.....	37
2.7.5. Spesifik organ/sistem tutulumlarının tedavisi.....	38
2.8. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi.....	40
2.9. Prognoz.....	40
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	41
3.1. Çalışma Şekli.....	41
3.2. İstatistiksel Analiz.....	42
3.3. Etik Kurul.....	42
4. BULGULAR.....	43
4.1.Genel Özellikler.....	43
4.2. Başvuru anındaki şikayet ve fizik muayene bulguları.....	44
4.3. Laboratuvar Bulguları.....	45

4.4. Otoimmün Profili Bulguları.....	46
4.5. Organ tutulumu ve komplikasyonlar ile ilgili sonuçlar.....	48
4.6. Hastalara uygulanan tedavi ile ilgili bulgular.....	50
5. TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ.....	61
7. KAYNAKLAR.....	64



TABLolar DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. SLE' de otoantikör sıklığı ve klinik ile ilişkisi.....	18
Tablo 2.2. 2002 ISN/RPS konsensus konferansına göre lupus nefriti sınıflaması.....	24
Tablo 2.3. ACR 1997 ve SLICC 2012 revizyonu kriterleri.	34
Tablo 4.1. JSLE hastalarının genel özellikleri ve aile hikayelerine ait bulgular.....	43
Tablo 4.2. JSLE hastalarının polikliniğe başvuru anındaki şikayet ve bulguları.....	45
Tablo 4.3. JSLE hastalarının hemogram, akut faz ve kompleman verileri	46
Tablo 4.4. JSLE hastalarının otoimmün ve immunglobulin profillerine ait veriler.....	47
Tablo 4.5. JSLE hastalarında görülen ve/veya takiplerinde gelişen organ tutulumları.....	50
Tablo 4.6. JSLE hastalarımızda kullanılan tedavilere ait veriler.	51
Tablo 5.1. Hastaların genel özelliklerinin kıyaslanması.	54
Tablo 5.2. Hastaların laboratuvar verilerini kıyaslanması	55
Tablo 5.3. Hastalarının kompleman düşüklüğünün kıyaslanması.....	56
Tablo 5.4. Hastaların otoantikör profilleri ve kıyaslanması.....	57
Tablo 5.5. Hastaların kullanılan tedaviler yönünden kıyaslanması.....	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALA	: Anti Lenfosit Antikor
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ANCA	: Anti Nötrofilik Antikor
Anti ds DNA	: Anti Çift Sarmal Deoksiribo Nükleik Asit
Anti RNP	: Anti Ribonükleoprotein
Anti Sm	: Anti Smith
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CRP	: C Reaktif Protein
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
EBV	: Ebstein Barr Virüs
GBM	: Glomerüler Bazal Membran
HSP	: Heat Shock Protein
Ig	: İmmun Globülin
IL	: İnterlökin
ITP	: İmmun Trombositik Purpura
İK	: İmmun Kompleks
JSLE	: Juvenil Sistemik Lupus Eritematozus
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LA	: Lupus Antikoagülanı
NK	: Natural Killer
NSAİD	: Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar
OİHA	: Otoimmün Hemolitik Anemi
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SLEDAI	: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura

1. GİRİŞ VE AMAÇ

GİRİŞ

Çocukluk çağı (jüvenil) sistemik lupus eritematozu (JSLE), yaşam kalitesini ve süresini azaltabilen, birçok organ ve sistemi tutabilen, kronik seyirli, inflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Hemen hemen bütün organ ve sistemleri tutabilmekle birlikte, sıklıkla cilt, eklemler, böbrekler, akciğerler, sinir sistemi ve seröz membranları tutmaktadır (Moorthy ve ark., 2007).

JSLE, patogenezi, klinik belirtiler ve laboratuvar bulgularıyla, yetişkinlerde görülen SLE ile temelde aynı hastalıktır. Bununla birlikte, JSLE'li çocukların ve ergenlerin bakımı, hastalığın etkisi, fiziksel ve psikolojik büyüme ve gelişmeye etkileri nedeniyle yetişkin SLE'ye göre farklılıklar göstermektedir.

SLE genellikle 20-40 yaş arasında tanı almaktadır ve hastaların yaklaşık %90' ı kadındır. Tüm hastaların yaklaşık %10-15' i çocukluk çağında tanı almaktadır. JSLE, sıklıkla atipik başlangıç seyri gösterir, bu nedenle hastaların tanı almaları da gecikebilmektedir. Yetişkin dönemine göre, hayatı tehdit eden komplikasyonlar daha sık görülebilmektedir. (Bader-Maunirer ve ark. 2005). Etyolojide; genetik, ırk, hormonlar ve çevre gibi birçok faktörler sorumlu tutulmaktadır (Cooper ve ark., 1998).

Bu çalışmamızda, polikliniğimize başvuran hastaların kayıtlarını inceleyerek klinik ve laboratuvar özelliklerine dikkat çekmek, mortaliteye kadar varan önemine vurgu yapmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

SLE' nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Başvuru şekli, hastalığın seyri ve prognozu bireyler arasında farklılık gösteren, multisistemik ve otoimmün bir hastalıktır. Hastaların %95-100' ünde anti-nükleer antikor (ANA), %50-80' inde anti-çift sarmal DNA (anti-dsDNA) pozitif olarak bulunmaktadır. JSLE, erişkin dönemi ile kıyaslandığında klinik olarak daha agresif seyretmektedir. Hastalar halsizlik, ateş, kilo kaybı, myalji gibi nonspesifik şikayetler ile başvurabilecekleri gibi, artrit, santral sinir sistemi tutulumu, serözit, nefrotik sendrom, deri bulguları gibi daha spesifik bulgularla da gelebilirler. Çoklu organ tutulumu olan, ANA pozitifliği ve tek organ tutulumu olan, anormal kan sayımı ve idrar analizi saptanan hastalarda SLE ayırıcı tanı olarak mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (Michet CJ ve ark., 1985).

2.1. Tarihçe

Lupus ile ilgili ilk yazılı bilgi 13.yy' a dayandırılmaktadır. Rogerius, 'kurt' kelimesinin latince karşılığı olan 'Lupus' kelimesi ile ilk olarak hastalığı tanımlamıştır. Hastalığın cilt bulgularını kurt ısırığına benzetmiştir (Marisa S Klein-Gitelman). Osler cilt tutulumu olmadan da sistemik belirtilerin oluşabileceğini fark eden ilk hekimdir. 1948 yılında ise bir hastanın kemik iliği örneklerinden lupus hücrelerinin tanımlanmasıyla tanı koymak daha da kolaylaşmıştır. 1957 ANA ve 1959 yılında ise anti-dsDNA antikorlarının varlığı gösterilmiştir (Kelley and Firestein's 2017:817).

2.2. Epidemiyoloji ve İnsidans

Birleşik Devletlerde 5.000-10.000 civarında jSLE tanısı ile takipli hasta olduğu tahmin edilmektedir (Pineles ve ark, 2011). JSLE de kızlarda erkeklere nazaran daha sık görülmektedir (8:1). Prepubertal dönemde ise bu oran yaklaşık olarak 4:1' e kadar gerilemektedir. Hastalık her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte, hastalar genellikle 5 yaşından sonra tanı almaktadır. Fransa, Kanada ve Birleşik krallık gibi ülkelerde yapılan retrospektif çalışmalarda, jSLE başlama yaşı ortalama 12-13 yıl olarak saptanmıştır (Bader-Meunier ve ark., 2005).

JSLE insidansı ırka göre değişmektedir. Asyalı, Afrika kökenli ve ya Latin Amerika kökenli hastaların daha sık etkilendiği belirtilmiştir (Lehman ve ark.,1989).

Lupus insidansının zamanla arttığı gözlemlenmiştir. 1950-1979 yılları arasında hastalık insidansı 100,000' de 1,51 iken, 1980-1992 yılları arasında 100.000'de 5,6 bulunmuş olup 3 katından fazla bir artış dikkat çekmiştir. Bu artışın hafif SLE vakalarının erken tanı alması nedeniyle gözlemlendiği düşünülmektedir (Uramoto ve ark., 1999).

2.3. Etyoloji ve Patogenez

jSLE' nin etyolojisi bilinmemekle birlikte genetik, hormonal, immünolojik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Klinik bulguların birçoğu doğrudan veya dolaylı olarak antikor ve immün komplekslerin oluşturulmasıyla ortaya çıkar.

2.3.1 Genetik Faktörler

Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, SLE gelişiminde de çok sayıda gen rol oynar. Monozigot ikizlerde (%14-57 birliktelik) hastalığın dizigotlara göre 10 kat fazla görülmesi, birinci derece akrabalarda daha sık olması, genetik faktörlerin etyolojide belirleyici olduğunu gösterir. Fakat monozigot ikizlerde en yüksek konkordansın %57 olması, genetik faktörler yanında çevresel faktörlerin de rol oynadığını gösterir (Harley ve ark., 2006).

SLE hastalarında yapılan bir çalışmada, çevresel etmenlerle tetiklenebilen ve hastalığa yol açabilen yaklaşık 50 gen lokusunun varlığı saptanmıştır. Bununla birlikte bu genetik faktörler, çevresel ve epigenetik etkilerin bileşimi ile hastaların yalnızca % 18' inde saptanabilmiştir (Boackle, 2013).

6. kromozom üzerindeki MHC-klass 2 genleri (17. kromozom üzerindeki HLA antijenleri ile benzer) ve diğer bazı kromozomların ilgili bölgelerinin hastalığa zemin hazırladığı bilinmektedir. Fas ve Fas-ligand' ı kodlayan genlerdeki mutasyonlar, apoptozis yolağını bloke etmekte ve otoreaktif T ve B hücre aktivasyonu, poliklonal B hücre proliferasyonuna yol açmaktadır (Barcellos ve ark., 2009).

Erken kompleman ürünlerinin (C1q, C2, C4) homozigot eksikliği veya inhibitör varlığı SLE için yüksek risk oluşturur. Bu proteinlerin tama yakın eksikliği SLE hastalarının %5' inde görülmüştür. Yapılan retrospektif çalışmalarda SLE grubunda C4 gen anormallliği %50 iken, sağlıklı kontrol grubunda bu oran %15 düzeyinde saptanmıştır. (Putterman ve ark., 2005).

Farklı kromozomlardaki genler ayrıca nefrit (2q34), hemolitik anemi (11q14), diskoit lupus, trombositopeni (11p13) ve vitiligo (17p12) gibi klinik alt gruplarla da ilişkilidir. Bazı otoantikörlerin üretimi (örn., anti-dsDNA [19p13.2]); son dönem böbrek yetmezliğinde riskin artmasına sebep olabilmektedir (Wong ve Tsao, 2006).

2.3.2 Çevresel Faktörler

SLE hastalarının çoğunda güneş ışığına maruz kalma ile hastalığın cilt bulgularının alevlendiği görülmüştür. Ultraviyole ışınları, timin dimerlerinin oluşumunu artırıp DNA' yı daha immunojenik hale getirmekte ve ayrıca keratinositlerde apoptozisi indüklemektedir. Ultraviyole ışınları ile hasar gören hücrede sentezi artan heat-shock proteinleri (HSP), otoreaktif T hücre aktivasyonunda rol oynar (Schultz ve ark., 1993).

Bazı enfeksiyonların da SLE oluşumunda ve hastalık aktivasyonunda rol oynadığı bilinmektedir. Bakteriyel lipopolisakkaritlerin hastalıklı farelere enjeksiyonunun hastalığı alevlendirdiği gösterilmiştir (Cavallo ve ark., 1990). Yapılan bir çalışmada SLE tanılı hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık persistan polyomavirus saptanmıştır (Sundsfjord ve ark., 1999). Çocuklarda yapılan bir diğer çalışmada ise hastalıklı grupta sağlıklı gruba göre daha sık Epstein-barr vürüs (EBV) enfeksiyonu görüldüğü saptanmıştır (Harley ve ark., 1999).

Bazı ilaçlar SLE benzeri tabloya yol açmaktadır; hidralazin, prokainamid, izoniazid, hidantoin, klorpromazin, metildopa, d-penisillamin, minosiklin başlıcalarıdır. İlaç ilişkili lupus hastalığı, gerçek lupusdan farklılık gösterir. Başlıca artrit, serozit, halsizlik ile klinik prezentasyon gösterirken, nefrit tablosu ve santral sinir sistemi (SSS) hastalığı nadirdir. Klinik bulgular ilacın bırakılmasından sonra birkaç haftada geriler ve ilaç tekrar alınmadıkça nüks etmez. Bütün hastalarda antinükleer antikor (ANA) pozitifliği görülürken, bazılarında anti-histon antikor pozitifliği görülür (Wallace ve Beyra, 1999).

Genetik yatkınlığı olan kişilerde diyetin de hastalığı tetiklediği bilinmektedir. Aromatik aminoasit içeren sebzeler, doymuş yağdan zengin gıdalar, yüksek kalorili diyet ve kilo alımı suçlanan faktörlerdendir (Jolly ve ark.2001).

2.3.3 Hormonal Faktörler

Prolaktin, östradiol, testosteron, progesteron, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve bazı hipofiz hormonlarının, immün sistemi regüle edici fonksiyonu nedeniyle, SLE insidansında ve ciddiyetinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Hastalığın diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi kadınlarda daha sık görülmesinde; sex hormonlarının metabolizmasındaki anormallikler rol oynayabilmektedir (Lahita RG, 1999).

SLE' li kadın ve erkeklerde testosteron katabolizması artmış olup serum düzeylerinde azalma görülür, ayrıca östrojen C-16 pozisyonunda hidrosillenip, yüksek östrojenik aktiviteye sahip 16 (OH)' li metabolitlerine dönüşür. Östrojen timositleri, CD8 + ve CD4 + T hücrelerini, B hücrelerini, makrofajları, bazı sitokinlerin salınmasını (örneğin IL-1) ve hem HLA hem de endotel hücresi adezyon moleküllerinin (VCAM, ICAM) ekspresyonunu uyarır (Cohen-Solal ve ark., 2008). Sonuç olarak, kadınlar spesifik otoantikörleri üretirler ve bu da sonunda klinik açıdan SLE' ye neden olur. Çalışmalarda; postmenapozal hormon replasman tedavisi alanlarda ve östrojen içerikli oral kontraseptif kullananlarda artmış risk olduğu belirtilmektedir.

Testosteron sentezinde bir ara bileşik olan DHEA' nın serum seviyeleri, SLE' li neredeyse tüm hastalarda düşüktür (Lee ve ark, 2014). Ayrıca progesteron ve prolaktin de immün aktiviteyi etkilemektedir. Progesteron, T hücre proliferasyonunu azaltır ve CD8 hücrelerinin sayısını artırır; lupus atakları hiperprolaktinemiyle ilişkilendirilir. Ek olarak, hem progesteron hem de yüksek östrojen seviyeleri, otoantikör üretimini destekleyen Th2 üretimini artırır (Blanco-Favela ve ark., 1999).

SLE' li hastalar arasında hipotalamus-pituiter-adrenal aks anormallikleri de bulunabilir (Glück ve ark., 2000).

2.3.4 İmmunolojik Faktörler

SLE patogeneğinde T ve B lenfositlerin poliklonal hiperaktivitesi ve bu aktivitenin yetersiz kontrolü sonucu gelişen immün yanıt rol oynar. Bu yanıtın self toleransın kaybolmasına ikincil olduğu düşünülmektedir; Böylece, etkilenen hastalar (hastalık gelişimi öncesinde veya sırasında) kendi antijenlerine artık tolerans göstermez ve dolayısıyla bir otoimmün yanıt gelişir (Rahman ve Isenberg, 2008).

SLE' de otoreaktif B hücrelerinde apoptozis fonksiyonunun bozulmasıyla otoantikor üretimi ve otoimmünite artar. Fas ve Fas-ligand genlerinde meydana gelen mutasyonlar apoptoziste defekte yol açmaktadır. Bildirilen sporadik Fas ve Fas-ligand mutasyonu olan olgularda lupus benzeri tablo bildirilmiştir. Östrojen veya prolaktin ile yapılan hormonoterapi ile anti-apoptotik özellikte olan Bcl-2 proteini ekspresyonunda artış ve otoreaktif B hücrelerinde apoptoziste bozukluk görülmüştür (Gatto ve ark., 2013).

SLE' de IL-6, IL-10 gibi proinflatuar sitokinleri sentezleyen hücrelerde artış mevcuttur, B hücre yüzeyindeki IL-6 reseptörleri de artar. IL-6, B lenfositlerden IgG ve anti DNA IgG sentezini artırır. IL-10' nun immunsupresif etkisinin de olduğu bildirilmiştir (Hahn, 2013).

Tablo 2.1. SLE' de otoantikor sıklığı ve klinik ile ilişkisi

Otoantikor Adı	Başvurudaki Sıklık (%)	Takibinde sıklık (%)	İlgili Klinik ve Özellik
Anti ds DNA	65-95	85-100	SLE için yüksek spesifite Aktif Glomerulonefrit
Anti-Histon antikor	-	30-40	İlaç ilişkili Lupus
Anti Ro antikor	27-33	38-54	Neonatal Lupus Subakut kutanöz Lupus Kardiyak tutulum (tek çalışma)
Anti La antikor	13-19	16-32	Neonatal Lupus Subakut kutanöz Lupus Kardiyak tutulum (tek çalışma)
Anti Sm antikor	32-34	23-48	SLE' ye spesifik
Anti RNP	27-35	31-62	SLE Mikst konnektif doku hastalığı
Anti Scl-70	-	15	Daha çok sistemik skleroz ile birliktelik

Textbook of Pediatric Rheumatology, Six Edition, Systemic Lupus Erythematosus, Earl Silverman; Chapter 21

Olgularda total T lenfosit sayısının, antilenfosit antikorların (ALA) etkisiyle azaldığı gözlenmiştir. ALA, spesifik olarak CD4 + T lenfositleri etkileyerek düzeyini azaltır. ALA düzeyindeki yükseklik hastalık aktivasyonu ve lenfopeni ile yakından ilişkilidir. Başka bir T lenfosit türü olan naturel killer hücreler (NK hücre) de periferik kanda azalmış görülebilir (Gerl ve ark.,2010).

Hastalık gelişiminde; otoantikor sentezleyen B hücrelerine yardım edip onları yönlendiren T hücrelerinin katkısı gereklidir. T hücre aktivasyonu ile birlikte, hücre yüzeyinde MHC-klass II moleküllerinin, IL-2 reseptörlerinin ve TNF reseptörlerinin de sentezinde artış bildirilmiştir (Wucherpfennig ve ark., 1995).

İmmunkompleksler (İK) dolaşımında özellikle eritrositler üzerindeki kompleman reseptörlerinde taşınmaktadır. SLE' li hastalarda eritrositler üzerindeki reseptör sayısında azalma olur, böylelikle İK' in mononükleer fagositer sisteme transportu engellenir, dolaşımdan optimal temizlenemez ve serumda düzeyi artan İK' ler çeşitli dokuların kapillerlerinde birikerek immun hasara yol açar.

2.4. Klinik Bulgular

SLE' nin çocukluk yaş grubunda ortaya çıkış şekli çok değişkendir, farklı organ ve sistemleri tutabilir. Bazı çocuklarda akut ve hatta hayatı tehdit eden belirtilere sahip olabilir. En yaygın görülen başlangıç belirtileri, ateş, kilo kaybı ve birkaç ay süren halsizlik ile genel durum bozulmasıdır. Çocuklarda ayrıca küçük eklem artrit ve böbrek hastalığı da başlangıçta olabilir, her ikisi de SLE tanısı konulmadan önce gözden kaçırılabilir (Stichweh ve ark., 2004).

Fransa ve Kanada' da yapılan bir çalışmaya göre; SLE' nin çocukluk yaş grubunda en sık prezentasyonu aşağıdaki gibidir;

- Hematolojik tutulum: Anemi, nötropeni, lenfopeni ve/veya trombositopeni
- Mukokütanöz tutulum: Malar raş ve/veya oral ülser
- Kas iskelet sistemi: Artralji ve/veya Artrit
- Ateş
- Böbrek tutulumu: Nefritik veya nefrotik sendrom

Bu belirtilere ilaveten nöbetler ve lenfadenopati çocukluk çağı lupusunda yetişkin lupusundan daha sık görülürken, raynaud fenomeni, plörit ve sjögren yetişkin hastalarda daha sık görülebilmektedir (Bader-Meunier ve ark., 2005).

2.4.1. Hematolojik Tutulum

Hematolojik anormallikler SLE' de görülen en sık sistem tutulumlarından biridir.

Lökopeni

Hastalığın seyri sırasında, herhangi bir zamanda lökopeni görülebilir. Amerikan Romatizma Koleji (ACR) kılavuzlarında, lökopeni, toplam beyaz kan hücresi sayısı (WBC) 4000/ μ l' den düşük olması olarak tanımlanmaktadır. Tipik olarak, SLE' li çocuklarda WBC sayısı 2000 ile 4000/ μ l arasındadır. WBC sayısındaki azalma, öncelikli olarak, mutlak lenfosit sayısındaki düşüğe, buna bağlı olarak granülosit yüzdesindeki bir artışa sebep olur. SLE' de nötropeni nadirdir. Eğer nötropeni varsa, ciddi enfeksiyon veya ilaç etkisi ekarte edilmelidir (örn: Siklofosfamid).

Anemi

Anemi, etkilenen çocukların %50-75' inde bulunur. Anemi, hemoglobin konsantrasyonu olarak yaş ve cinsiyete göre ortalamanın iki standart sapma altında olması şeklinde tanımlanmaktadır. SLE' li çocuklarda anemi sıklığı, kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi ve otoimmün hemolitik anemi (OIHA) şeklindedir. SLE' de aneminin diğer nedenleri nadirdir ve coombs pozitif hemolitik anemi, otoimmün hemoliz, aplastik anemi ve saf kırmızı hücre aplazisini içerebilir. Retikülosit sayısı artarken, coombs negatif ise devam eden bir kanama kaynağı aranmalıdır (Iqbal ve ark., 1999).

Kronik hastalık anemisi, SLE' de en sık görülen anemi türüdür. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Periferik kan yayması tipik olarak bir normokromik ve normositik karakterdedir, ancak hipokromik ve mikrositik olabilir. Serum demir konsantrasyonları genellikle azalır, ancak kemik iliği aspirasyonunda demir depolarının normal veya artmış olduğu görülür.

Demir eksikliği anemisi, üç nedenden dolayı özellikle SLE' li kadınlarda yaygındır. Vücut kütlesi genellikle artarken, demir depolarında artış olmaz. Diyet tercihleri demir

alımını azaltma eğilimindedir. Menarştan sonra ilk yıllardaki menstruasyon sık ve/veya ağır olup demir kayıplarını artırır (Voulqarelis ve ark., 2000).

Otoimmün hemolitik anemi (OIHA), SLE' li çocuk ve ergenlerde nispeten yaygın bir anemi nedenidir. OIHA, çocuklarda SLE' li erişkinlerde tarif edilenden yüzde 7-15 daha yaygın görülmektedir. İdiopatik OIHA' lı bazı hastaların takibinde aylar hatta yıllar sonra bile SLE tespit edilebilmektedir. SLE' li çocuklarda OIHA, tipik olarak hafif-orta derecelidir, ancak nadiren şiddetli olabilir (Miescher ve ark., 1992).

Birçok hastada nonsteroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAID) ve glukokortikoid tedavisine sekonder olarak hafif derecede gastrointestinal kanamaları meydana gelebilmektedir. Çoğu zaman, demir eksikliği anemisinin ve kronik hastalık anemisinin bir kombinasyonu vardır.

Trombositopeni

JSLE hastalarında bildirilen trombositopeni prevalansı %10 ile %50 arasında değişmektedir. Trombositopeni, ACR kılavuzlarında, platelet sayısı 100.000/ μ L' den düşük olması olarak tanımlanmaktadır. Genel bir kural olarak, trombositopeni derecesi hafiftir ve kanama nadir olarak görülmektedir. Bazı hastalarda >100,000/ μ L iken kanama olabilir, fakat diğerlerinde <50,000/ μ L olmasına rağmen kanama olmayabilir. Bu farklılıklar, SLE' nin diğer belirtilerinin şiddeti ve aktivitesiyle veya tedaviyle ilişkilidir. Trombositopeninin en yaygın klinik bulguları, özellikle alt kol ve bacaklardaki peteşi, purpura ve ekimozlardır. Dişeti, burun kanaması, olağandışı şiddetli menstrüel akıntı ve hatta kafa içi kanama da ortaya çıkabilir. Yenidoğanlarda trombositopeni, neonatal lupusta olduğu gibi maternal antikörlerin transplasental geçişine sekonder olarak ortaya çıkabilir (Schmugge ve ark., 2003).

İmmün trombositopeni, çocukluk çağı SLE' sinde ilk ortaya çıkan bulgu olabilir. Bu durum ITP' li hastaların %15' inde görülür. SLE ortaya çıkan, ITP' li hastaların büyük kısmında ANA pozitifliği görülmektedir. Bu nedenle, ITP hastalarında ANA pozitifliği olduğunda, klinisyen periyodik olarak diğer organ ve sistemleri de, SLE bulgularını açısından taraması önerilmektedir (Firkin ve ark., 1987).

Trombotik trombositopenik purpura (TTP) çocuklarda nadirdir ve SLE 'li çocuklarda da nadir görülen, akut ve yaşamı tehdit eden bir komplikasyondur. Hastalığın ilk ortaya çıkış kliniği olabilir. Ateş, trombositopeni, nörolojik tutulum, renal tutulum olduğunda ve mikroanjyopatik hemolitik anemi varlığında akla gelmelidir (Sakarcan ve ark., 2001).

2.4.2. Mukokütanöz Bulgular

Deri ve mukoza bulguları, kelebek (malar) döküntüsü, oral ve/veya burun ülserleri olabilir. Bununla birlikte, çocuklarda klasik deri bulguları başvuru esnasında genellikle yoktur. Çocuklarda deri tutulumunun daha nadir bulguları makülopapüler döküntü, diskoid lezyonlar, alopesi, kütanöz vaskülit ve raynaud fenomenidir. (Chiewchengchol ve ark., 2014)

2.4.3. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

SLE' li çocuklarda en sık görülen kas iskelet sistemi bulguları artralji ve artrittir. Hastaların %95' inde görülmektedir. Kemik anormallikleri arasında ise osteopeni ve osteonekroz vardır. Özellikle trabeküler kemik kaybı (osteoporoz) jSLE hastalarında önemli bir klinik sorundur. Kostalar ve vertebralar gibi trabeküler kemikler daha çok etkilenir. Fraktür oluşmadıkça klinik belirti vermeyebilir. Osteonekroz ise aseptik, iskemik veya avasküler nekroz olarak ta bilinir. En sık olarak femur başında görülmekle birlikte, humerus, tibia ve skafoid kemikler de etkilenebilir (Compeyrot-Lacassagne ve ark., 2007).

2.4.4. Ateş

Düşük dereceli ateş ve halsizlik, erken SLE' nin ve diğer sistemik hastalıkların ortak bulgularıdır. 38.6 ° C' nin üzerindeki ateşler de oluşabilir fakat bu vakalarda enfeksiyon her zaman ekarte edilmelidir.

2.4.5. Nörolojik Tutulum

SLE seyri sırasında çeşitli nöropsikiyatrik bulgularla ilişkilidir. Baş ağrısı sık görülen bir şikayettir. Ergenlerde ise, okul başarısında azalma, depresyon ve sosyal izolasyon ile kendini gösterir. Genellikle bu bulgular, gençlerin uyum problemleri olarak

düşünülmektedir. SLE' den, diğer klinik bulguların eklenmesiyle, fiziksel muayene ve uygun laboratuvar testleri yapıldığında şüphelenilir. SLE' nin daha ciddi ve nadir nörolojik tutulumu nöbetler, kore, paralizisi, demans ve koma şeklinde görülebilir. Bunlara kranial nöropatiler ve / veya serebrit bulguları eşlik edebilir.

Bazı SLE hastaları kan-beyin bariyerini etkileyebilecek bir vaskülopatiye sahip olabilir. Böylece antikörlerin sinir sistemine girmesine izin verilir. Bu vaskülopati kan damarlarında yıkım olmadan (örn: fibrinoid nekroz) mononükleer hücrelerin perivasküler birikimi ile karakterizedir. Luminal oklüzyona bağlı küçük enfarktlar olabilir.

Vaskülopati ve vaskülit patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bazı otoantikörler, merkezi sinir sistemi lupusunun farklı yönleriyle ilişkilidir ancak vasküler hastalığın kendisiyle ilişkili değildir. Ayrıca hızlanmış ateroskleroz jSLE' li hastalarda felç riskinde artışla ilgili olduğu düşünülmektedir (Brunner ve ark., 2007).

2.4.6. Renal Tutulum

SLE' de böbrek tutulumu rutin muayenede hematüri ve proteinüri saptanmasından, nefrotik sendrom ya da akut böbrek yetmezliğine kadar değişebilir. Bir seride, erken başlangıçlı SLE' de, lupus nefritinin erişkin hastalara göre daha yüksek oranda görüldüğü belirtilmiştir (Barsalou ve ark., 2013).

Lupus nefriti gelişen hastalarda en sık olarak proteinüri görülür. Çoğu hastada herhangi bir klinik şikayete sebep olmadan önemli patolojiler görülebileceğinden böbrek tutulumunun gerçek frekansı bilinmemektedir.

SLE' de görülen glomerüler tutulum şekli esas olarak anti-çift sarmal DNA kaynaklıdır (anti-dsDNA). Bu antikörler DNA' yı nükleozom formundaki DNA gibi çeşitli şekillerde bağlar. Bu DNA, bir çekirdek histon etrafında sarılmış dsDNA' dan oluşur. Bununla birlikte, immün komplekslerin bileşenleri olarak kromatin, C1q, laminin, Sm, La (SS-B), Ro (SS-A), ubikuitin ve ribozomlar da bulunabilir. DNA ile immün kompleks oluşturmanın yanı sıra, bazı anti-DNA antikörleri doğrudan glomerüler bazal membranın (GBM) ve mesangiumun bileşenlerini bağlayabilir. Lupus nefritinde immün birikintiler, glomerulusun mesangium, subendotelial ve/veya subepitelyal bölmelerinde oluşabilir

(Ortega ve ark., 2010). Sonuç olarak, komplemanın (klasik yolak aracılığıyla) aktive olması ile C3a ve C5a'nın aktivasyonu, nötrofillerin ve mononükleer hücrelerin akışı ile sonuçlanır. Bu değişiklikler mezangial, fokal veya yaygın proliferatif glomerulonefrit ve anormal bir idrar sedimenti, proteinüri ve genellikle böbrek fonksiyonlarında akut bir düşüş ile seyreder (Kashgarian 1994).

Lupus nefritinin gelişim riski, cinsiyete, yaşa ve etnisiteye göre değişir. Birleşik Devletlerdeki bir çalışmada, erkekler, daha genç yaşta hastalar (tanı anında 33 yaşından küçük olanlar) ve beyaz olmayan kişilerin hastalık seyrinde daha erken dönemde nefrit gelişme riski altında olduğunu göstermiştir (Seligman 2002).

Renal tutulum tespit edilen hastaların büyük bir kısmına biyopsi yapılması önerilmektedir. Özellikle, lupus nefriti açısından takip edilen hastalarda, protein atılımı 500 mg/gün üzerinde olan, direk mikroskopik bakıda özellikle dismorfik eritrosit görülen, altta yatan başka hastalığı olmamasına rağmen serum kreatinin düzeyleri yükselen hastalarda biyopsi önerilmektedir. Bununla birlikte, 500 mg / gün' den daha düşük proteinüri ve nadir hematüri olan hastalarda böbrek biyopsisi yapılması klinisyene bırakılmıştır (McMahon ve ark., 2012). Minimum mezangial veya mesangial proliferatif hastalıkları olabilir, bunların hiçbiri immünosupresif tedavi gerektirmez. Bu tür hastaların takibinde böbrek fonksiyonlarında azalma belirtilmediği sürece, immünosüpresif tedaviyi gerektirecek nefrit gelişme olasılığı düşüktür (Faurischou ve ark., 2006).

Lupus Nefriti Sınıflaması

Lupus Nefriti ilk kez Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 1974' de sınıflandırılmıştır (90). 2002' de International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/ RPS) tarafından revize edilmiştir (Weening ve ark., 2014).

Tablo 2.2. 2002 ISN/RPS Konsensus konferansına göre Lupus Nefriti Sınıflaması

Klass I: Minimal Mezengial Lupus Nefriti (LN)
Işık mikroskobu ile (İM) glomerüller normal, immunflorasan (İF) mikroskopta mezengial immunbirikimler gözlenir. (<%5)
Klass II: Mezengioproliferatif LN
İM' de mezengial immunbirikimler ile birlikte mezengial matriksde genişleme veya sadece mezengial hipersellülarite görülmesi. İM' de olmayan, İF ve elektron mikroskobunda (EM) izole birkaç subendotelial veya subepitelial birikimler görülmesi (%19-27)
Klass III: Fokal GN
Aktif veya inaktif, fokal, segmental veya global, endo veya ekstrakapiller glomerüllerin tutulumu tüm glomerüllerin %50' sinden azdır ve mezengial birikimden bağımsız olarak fokal subendotelial birikimleri tipiktir. (%15-24)
Klass IV: Diffüz LN
Aktif veya inaktif diffüz, segmental veya global, endo veya ekstrakapiller glomerüllerin tutulumu tüm glomerüllerin %50' sinden fazladır ve mezengial birikimden bağımsız olarak fokal subendotelial birikimler tipiktir. (%40-50)
Klass V: M embranöz LN
İM, İF ve EM' de mezengial birikimler olsun veya olmasın segmental veya global diffüz subepitelial immun birikimler gözlenir. İleri skleroze olabilir. Klass III veya IV ile veya her ikisi dile beraber olabilir. (%10-20)
Klass VI: İleri skleroze LN
Glomerüllerin %90' dan fazlası sklerozedir. (%<5)
<i>ISN/RPS; International Society of Nephrology/Renal Pathology Society</i>

Lupus ile ilişkili diğer renal hastalıklar

Glomerülopatilere ek olarak, lupus nefritinin farklı türleri de vardır:

Tubulointerstisyel nefrit - Tubulointerstisyel hastalık (interstisyel infiltrat, tübüler hasar), lupus nefritinde sık görülen bir bulgudur ve hemen hemen her zaman birlikte glomerüler hastalık eşlik eder. Tubulointerstisyel tutulumun şiddeti, hipertansiyon varlığı, artmış plazma kreatinin konsantrasyonu önemli prognostik işaretlerdir (Yu, F., Wu ve ark., 2010).

Vasküler hastalık - Lupus nefritinde renal vasküler tutulum nadir değildir ve varlığı böbrek hastalığının prognozunu olumsuz yönde etkileyebilir. En sık görülen bulgular; immün kompleks birikimi, immünoglobulin mikrovasküler "trombüs", trombotik

trombositopenik purpura (TTP), vaskülit veya ateroembolik hastalık ve trombotik mikroanjiyopati ve aterosklerozdur. Vasküler immün birikintiler genellikle intakt bir endotelin altında bulunur. Genellikle inflamasyon oluşturmazlar.

Hipertansiyonun vasküler yaralanmaya ve/veya vasküler daralmanın, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu yoluyla hipertansiyonu artırıp arttırmadığına katkısı belirsizdir. Patogenez ne olursa olsun, nekrotizan vaskülopati hastalarının izole glomerüler hastalığı olanlardan daha kötü renal prognoza sahip olma eğilimi vardır (Appel ve ark., 1994).

Trombotik mikroanjiyopati - Hastalarda glomerüler ve vasküler trombüs görülür ve genellikle lupus antikoagülan (LA) ve antikardiyolipin antikorları gibi antifosfolipid antikorları, ADAMTS13 birlikte bulunur "LA" ismi, fosfolipid bağımlı koagülasyon testlerini uzatan otoantikorlar olarak tanımlanır. İlk kez bir lupus hastasında tespit edildiği için bu isim verilmiştir. Lupus kelimesi ile SLE hastalığına özgü ve antikoagülan ismi nedeniyle hemorajik bir sürece neden olma gibi bir yanlış anlaşılmaya neden olmaktadır. Aslında bir kanama değil, trombofili veya tromboz gibi bir kliniğe sebep olabilmektedir.

İlaça bağlı lupus – Bir ilaca maruz kalma ile hastalık sürecinin tetiklendiği lupus formudur. Çeşitli ilaçlar neden olabilmektedir; minosiklin, hidralazin, izoniazid ve prokainamid gibi.

Olguların yaklaşık %80' inde myalji, artralji gibi kas iskelet sistemine ait şikayetler görülebilmektedir. Santral sinir sistemi ve böbrek tutulumu nadirdir. Ancak immunkompleks birikimine bağlı glomerulonefrit görülebilmektedir. Bu nedenle proteinüri görüldüğünde, hipertansiyon, diyabetes mellitus veya NSAİD ilaçların kullanımı sorgulanmalıdır (Hess E ve ark., 1998).

2.4.7. Akciğer tutulumu

Akciğer hastalığı, çocuklarda nadir de olsa ciddi bir organ tutulumu şeklindedir ve hastalığın başlangıcını gösterebilir. Çocuklar nadiren nefes darlığı şikayetleriyle başvururlar ancak bazen göğüs ağrısı da olabilir. Çalışmaların çoğu, olguların yüzde 30 ila 50' sinde solunum şikayetlerinin olduğunu bildirir. Plörit en sık görülen bulgudur. Test

edilen hastaların % 60-70' inde subklinik akciğer hastalığı bulunur. Akut pulmoner kanama ve pulmoner hipertansiyon, lupuslu çocuklarda nadiren görülen, lupus ile ilişkili pulmoner tutulumun en şiddetli formlarıdır. Pulmoner kanama acil müdahale gerektiren bir durumdur (Al Abbad ve ark., 2001).

2.4.7.1. Plörit

Akciğerin parietal ve visseral plevrasının iltihabıdır. SLE' li çocukların yaklaşık yüzde 30-35' inde görülür. Plörit, hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda görülebilir (Delgado ve ark., 1990).

Plevra ve plevral efüzyon aynı zamanda enfeksiyonlar, nefrit ve nökseden pulmoner emboli nedeniyle de görülebilir.

Plöritik göğüs ağrısı, parietal plevra sinir uçlarının tahrişlerinden kaynaklanır. Plöriti olan çocuklar tipik olarak keskin göğüs ağrısından yakınır ve sıklıkla şiddetli olup, solunum ile değişir ve genellikle lokalizedir. Plevradan gelen ağrı, interkostal sinirler tarafından innerve edilen cilt bölgelerinde anterior veya posterior olarak hissedilebilir. Ağrı aralıklı olabilir ve derin solunum ile daha da şiddetlenir. Göğüs ağrısına öksürük, düşük dereceli ateş ve halsizlik eşlik edebilir. Pnömoni ve perikardit benzer bulgulara sahip olabilir.

Fizik muayenede taşipne ve taşikardi ateşli veya ateşsiz bulunur. Çocuklar genelde endişeli görünür (Mochizuki ve ark., 1999).

SLE' li bir çocukta plörit tanısı genellikle göğsün bir ya da iki tarafında plevral sıvıyı gösteren düz grafilerle konulur. Büyük plevral efüzyonlar nadirdir. Plevral kalınlaşma mevcut olabilir. Rutin göğüs radyografileri ile tanı konulamadığında, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) göğüs ağrısının diğer nedenlerini dışlamak için tercih edilmektedir. Tipik plörit vakalarında SFT' ler, arteryel kan gazı ve diğer tanı çalışmaları genellikle gerekli değildir. Tekrarlayan plörit, diğer kronik pulmoner semptomlar veya bulgular daha ileri araştırmayı gerektirir. Enfeksiyon şüphesi olmadıkça torasentez gerekli değildir (Quismorio ve ark., 1988).

2.4.7.2. Pnömoni

Akciğer tutulumu JSLE de sıklıkla görülebilmektedir. Asemptomatik vakalarda dahi solunum fonksiyon testi anormallikleri farklı çalışmalarda %25-75 arasında bildirilmiştir. Buna karşılık klinik önemi ve tedavi ihtiyacı olanlar, hastaların yaklaşık %5 kadardır.

Plörit en yaygın tutulum şeklidir. Genellikle perikardit ile birlikte görülebilir. Plevral effüzyonun eşlik ettiği göğüs ağrısı, ortopne, dispne şeklinde görülür. Akciğer tutulumu olan JSLE hastaların %5-10' unda akut akciğer kanaması da görülebilir. Ayrıca hastalar restriktif tip akciğer hastalığı ile başvurabilirler. Akciğer direk radiografisi effüzyon ya da akciğer volüm kaybını gösterebilir.

JSLE hastaları, hastalığın aktivasyonu ve tedavisi esnasında olan immunsupresyon nedeniyle pnömoni için risk altındadırlar. Akut solunum sıkıntısı ve ateş görülebilmektedir. Ayrıca bu durumda fırsatçı patojen enfeksiyonlarını ekarte etmek gerekmektedir (herpes virusları, pinomosistis jirovecii, legionella ve mantarlar) daha sonrasında kortikosteroidler ve geniş spektrumlu antibiyotikler ile tedavi edilmelidir.

Pulmoner vasküler hastalık ve pulmoner hipertansiyon JSLE de çok nadir görülen fakat hayatı tehdit edici bir komplikasyondur.

2.4.8. Kardiyak tutulum

Perikardit, SLE' li çocuklarda görülen en yaygın kardiyak tutulumdur, ancak miyokardit, kapak hastalığı (örn., Endokardit) ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi diğer problemler de ortaya çıkabilir. SLE' li çocuklarda kardiyak anormallikler genellikle sessizdir (Al Abbad ve ark., 2001).

SLE' li çocuklar arasında klinik şikayete neden olan kalp hastalığının prevalansı çeşitli çalışmalarda % 12-54 arasında değişmektedir. Ekokardiyografi ile saptanan veya otopsi çalışmalarında bulunan subklinik hastalık da birçok çocukta görülür. En az bir ekokardiyografi yapılmış olan 40 SLE hastasının retrospektif bir derlemesinde, deneklerin % 68' inde anormallikler vardı. Bu anormallikler, ikinci bir ekokardiyografi çeken 14

kişiden 5' inde sebat edip, bunlardan üçünde ciddi kalp tutulumu tanısı konulmuştur (Panchal ve ark., 2006).

Perikardit, özellikle ilk altı ay içinde SLE' li çocuklarda sıktır ve yaklaşık dörtte birinde klinik olarak anlamlıdır. Klinik; akut, keskin, anterior göğüs ağrısıdır ve çoğunlukla nefes darlığı eşlik eder. Fizik muayenede, düşük dereceli ateş, taşikardi ve taşipne yaygın olarak görülür. Ayrıca perikardiyal frotman da duyulabilir.

Perikardit tanısı öykü ve fizik muayenede şüphe ederek konulabilir. Elektrokardiyogramda ST-T dalgası değişiklikleri de tanıya yönlendirebilir. Ekokardiyografi, kalbin etrafındaki sıvının varlığını gösteren etkili, invaziv olmayan bir yöntemdir. Bununla birlikte, küçük posterior perikardiyal efüzyonlarda veya minimal sıvı ile perikard inflamasyonuna tanı koyamaması mümkündür.

Basıncı rahatlatmak veya enfeksiyonu dışlamak için aspire edilen perikard sıvısı ANA' ları ve lupus' a özgü immün kompleksleri içerebilir. Glukoz konsantrasyonu normal olmalıdır, ancak protein konsantrasyonu değişebilir. Perikardiyal histopatoloji ağırlıklı olarak mononükleer hücrelerden oluşur. Tekrarlayan hastalıkta skar oluşabilir (Oshiro ve ark., 1997).

Büyük perikardiyal efüzyonlar, kalp tamponuna neden oluncaya kadar belirtiler olmadan birikebilir. Bu çocuklar, kalp yetmezliğini düşündüren ve derinden gelen kalp sesleri, pulsus paradoksus, hepatomegali ve juguler venöz dolgunluk gibi semptomlarla kendini gösterebilir. Teşhis, göğüs radyografisinde kardiyak silüetinin genişlemesi ile saptanabilir ve ekokardiyografi ile teyit edilir (Panchal ve ark., 2006).

Çocuklarda kardiyak tamponad nadiren görülmesine rağmen, hastalığın başlangıç belirtisi de olabilir. Konstriktif perikarditte tipik olarak çocukluk SLE' sinde tekrarlayan göğüs ağrısı atakları olur. Şiddetli vakalara cerrahi müdahale gerekebilir (Gulati ve ark., 1992).

Subklinik miyokard hastalığı otopside daha sık görülmüştür, ancak SLE' li çocuklarda klinik olarak anlamlı miyokardit nadirdir. Başlangıçta miyokardit ateşle körele olmayan taşikardi semptomu ile ortaya çıkabilir. Ciddi miyokardit, galo ritim, üfürüm,

aritmi, pulmoner ödem veya hepatomegali ile farkedilebilir. EKG bulguları spesifik değildir ve azaltılmış voltaj ve ters T dalgaları görülebilir. Miyokardit, genellikle, azalmış miyokard kontraktilesinin kanıtını gösteren ekokardiyografi ile teşhis edilir.

SLE' li çocukların ekokardiyografi değerlendirmesi, kapak lezyonlarının nadir olduğunu düşündürmektedir. Libman-Sacks endokarditinin klasik kardiyak lezyonu, 1960 yılındaki otopsiplerinde hastaların yarısında mevcuttu. Bununla birlikte, lezyonlar daha sonraki çalışmalarda daha az bulunmuştur (Cook ve ark., 1960).

Granül, vejetatif lezyonlar tipik olarak Libman-Sacks endokarditi olan hastalarda kapakçıkların yüzeyleri veya kenarlarında bulunur. Ayrıca korda tendineae, papiller kaslar ve atriyal veya ventriküler duvarlarda da bulunabilirler. Lezyonlar, mononükleer hücreler, fibrin ve trombositlerden oluşur. Enfeksiyon ve bunu takiben subakut bakteriyel endokardit, büyük bir komplikasyonudur. Kan kültürleri ve ekokardiyografi, SLE' li bir hastada yeni veya değişen bir üfürüm görüldüğünde yapılmalıdır çünkü enfektif endokardit asemptomatik hastalarda gelişebilmektedir (Roldan ve ark., 1992).

Antifosfolipid antikorların kardiyak kapak hastalığının gelişimi ile ilişkisi tartışmalıdır, ancak otoantikolar ile valvülit ve Libman-Sacks endokarditi arasında güçlü bir ilişki bildirilmiştir (Guevara ve ark., 2001). Anti La ve anti Ro antikorları kalp tutulumu ve sjögren sendromu ilişkilidir (Oshiro ve ark., 1997).

Kalp yetmezliği genellikle primer kardiyak orijinli olmayıp böbrek hasarına sekonder olarak ortaya çıkmaktadır (örneğin, kalp yetmezliği, hipertansiyon).

2.4.9. Gastro intestinal tutulum

Gastrointestinal tutulum, SLE' li çocukların yaklaşık yüzde 20' sinde görülür. Bir olgu serisinde, 201 SLE' li çocuğun 39' unda gastrointestinal tutulum tespit edilmiştir (Richer ve ark., 2007). Asit, pankreatit veya tedavide komplikasyonlardan veya enfeksiyondan kaynaklanan ağrı belirtileri olabilmektedir. Özellikle pankreatit morbiditede artışa neden olmuştur. Hafif hepatit, hastalık başlangıcında sık görülen bir bulgudur. Hepatosplenomegali eşlik etse de genellikle asemptomatiktir. Hepatit tedaviyle düzelebilir (Ebert ve ark., 2011).

2.5. Laboratuvar Bulgular

JSLE tanısı alan hastaların başlıca laboratuvar bulguları; hematolojik anormallikler, anti nükleer (ANA) ve diğer otoantikolar, antifosfolipid antikolar, D vitamini eksikliği, sedimentasyon ve C-reaktif protein gibi inflamasyon belirteçlerinde artış, hipokomplementemi ve idrar sedimenti anormalliklerini içermektedir.

Hematolojik bulguların varlığında, (lösemi ve diğer hematolojik maligniteler hariç), ANA pozitifliği ile birlikte ise, bu hastalar SLE' nin diğer bulguları için dikkatlice değerlendirilmelidir (Schmugge ve ark., 2003).

2.5.1. Otoantikolar

Çoğu seride, SLE' li hastaların yüzde 100' ünde ANA pozitifdir. ANA negatif gelen bir hastanın diğer ayırıcı teşhisler için şiddetle değerlendirilmesi gerekmektedir. Anti-çift sarmallı deoksiribonükleik asit (anti-dsDNA) ve anti-Smith (anti-Sm) gibi ek otoantikolar, SLE teşhisini koymaya yardımcı olmaktadır. Anti Ro, anti La ve anti ribonükleoprotein (RNP) gibi antikolar değişen sıklıkta bulunabilirler ve SLE ile daha az ilişkilidirler.

Yukarıda sayılan antikoların tümü, SLE sınıflandırması için American Collage Of Rheumatology (ACR) kriterlerini yerine getirmeyen çocuklarda bulunabilir. Bu çocuklardan bazılarında SLE teşhis edilirken, bazılarında diğer romatizmal hastalıklar ortaya çıkabilir ya da asemptomatik kalabilirler.

SLE' li çocuk ve ergenlerde antifosfolipid antikor pozitifliği, bazı kesitsel çalışmalarda değerlendirilmiş ve lupus antikoagülan (LA) için %24-62 arasında, antikardiyolipin antikoları ise %27 ile %66 aralığında bulunmuştur (Berube ve ark., 1998).

Antifosfolipid antikolar, trombositopeni, uzamış pıhtılaşma süresi, menoraji, açıklanamayan tromboz ve inme ile ilişkilidir. Bunlarla birlikte, antifosfolipid antikolar bu komplikasyonlar olmaksızın da birçok hastada görülebilmektedir. Hatta bazen yüksek titreli antifosfolipid antikor ve ANA pozitifliği çocuğun tek bulgusu olabilir (Descloux ve ark., 2008).

SLE' de antinötrofilik antikorlar (ANCA) da görülebilir. Bununla birlikte, varlığı hastalık aktivitesi veya spesifik organ tutulumu ile ilişkili değildir. Antiribozomal P antikorları aktif hastalık, özellikle de nöropsikiyatrik, renal veya hepatik tutulum ile ilişkilidir ve erişkinlere göre çocuklarda daha sık görülür (Kiss ve ark., 2007).

2.5.2. D vitamini eksikliği

SLE' li çocuklarda sıklıkla D vitamini eksikliği olduğu birçok çalışmada bildirilmiştir ve bu durum kemik yoğunluğunun azalmasına ve osteopeninin artmasına katkıda bulunabilir. Tedavide D vitamini takviyesine önem verilmelidir (Wright ve ark., 2009).

SLE' li hastalarda görülen D vitamini eksikliğine, hastalık ataklarını azaltmak için güneşe maruziyetin azaltılmasının önerilmesi de katkıda bulunabilir. Bunun yanı sıra böbrek hastalığı olması da D vitamini eksikliğinde rol oynayabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda D vitamini serum konsantrasyonları ile hastalık aktivitesi arasında ters korelasyon bulunmuştur. D vitamini eksikliğinin hastalığın ortaya çıkışına katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (Stagi ve ark., 2014).

D vitamini takviyesinin, SLE' li çocuklarda kas iskelet bulguları ve hastalığın üzerine etkileri hakkında mevcut veriler yeterli değildir. Daha fazla bilgi mevcut olana kadar, SLE' li çocuklar, D ve diğer vitamin eksikliklerini en aza indirmek için yaşına uygun günlük multivitamin desteği ile takviye edilebilir. Fakat bu aşamada yüksek doz D vitamini vermektende kaçınılmalıdır (Ruiz-Iratorza ve ark., 2008).

2.6. Tanı

SLE tanısı, genelde alternatif tanıları dışladıktan sonra klinik şüpheye dayanır. Serolojik bulgular, SLE olasılığını belirlemek açısından önemlidir. Aşağıda belirtilen Amerikan Romatizma Koleji (ACR) kriterlerine uyan çocukların kesin SLE olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte, kesin bir teşhis için gerekli olan tüm bulgular, çocuğun ilk muayenesinde mevcut olmayabilir. Kesin veya olası SLE için mutlak bir kriter yoktur. İki veya üç kritere sahip çocuklarda zamanla dördüncü bir kriter daha gelişebilir ve diğer bütün kriterler görülmeksizin SLE tanısı alabilirler. Yapılması gereken ve önemli olan ise,

SLE şüpheli bir hasta geldiğinde, çocuğun ilk görüldüğü anda mevcut olan bulguları uygun bir şekilde tedavi etmek ve ek bulguların zamanla gelişebileceği için dikkatlice takip etmektir.

JSLE tanısı koymak için önemli olan, bu hastalıktan şüphe etmektir. Hastaların gecikmiş tanı alması, başlangıçta SLE' nin tipik bulgularının (örneğin; malar döküntü) sıklıkla olmamasından ya da kilo kaybı, ateş veya halsizlik gibi spesifik olmayan belirtiler ile hastaneye başvurmamasından kaynaklanıyor olabilir. SLE' nin başlangıcında tek bir belirti baskın olabilir (örn.:trombositopeni). Bu çocuklar ANA pozitifliği başta olmak üzere, ek bulgu ve laboratuvarın varlığı açısından dikkatlice değerlendirilmelidir. Başvuru şikayetleri dikkatle incelendiğinde yeterli kriterleri karşılamayan birçok hasta olabilir. Bu hastalara SLE olmadıkları söylenmesi için zaman içinde izlenmeli ve diğer kriterlerinde pozitifleşmediği görülmelidir. Bu takip bazen 3-5 yıl veya daha uzun süre gerektirebilir.

2.6.1. Sınıflandırma kriterleri

Sistemik Lupus Eritematozus için Amerikan romatoloji derneğinin yetişkinler için belirlemiş olduğu kriterler, çocukluk çağı SLE tanısı için de kullanılmaktadır. (Tartaglione ve ark., 2014).

SLE sınıflama kriterleri 1971' de ACR tarafından belirlenmiş olup 1982 ve sonra 1997' de revize edilmiştir. 11 kriterden 4 veya daha fazlasının pozitif olması; %95 spesifite ve %75 sensitivite ile SLE tanısını koydurur.

Buna ek olarak, biyopsi ile doğrulanmış lupus nefriti olması ve beraberinde ANA veya anti-dsDNA pozitif olması da SLE tanısı konulması için yeterlidir. SLE sınıflandırması için klinik veya immunolojik kriterlerden hiçbiri hastalığa özgü olmadığı için, bir hastayı SLE olarak tanımlamadan önce, aile öyküsü, yaş, semptomların süresi ve bulguların gelişimi gibi diğer faktörler yönünden de sorgulanmalıdır.

Tablo 2.3. ACR 1997 tanı kriterleri ve SLICC 2012 revizyonu

ACR 1997 kriterleri		SLICC 2012 revizyonu	
1-Malar rash	Burun kanatları, nasolabial sulkusa kadar	1-Akut kütanöz Lupus	Malar rash, büllöz lupus, skarsız annüler lezyonlar
2-Diskoid rash	Yama şeklinde eritematöz lezyonlar, eski lezyonlar skar bırakabilir.	2- Kronik kütanöz Lupus	Klasik diskoid rash, mukozal lupus, hipertrofik döküntüler
3-Fotosensitivite	Gün ışığında hassasiyet, ciltte döküntü	3-Alopesi	Skarsız saçlarda zayıflama ve dökülme
4-Oral ülser	Genellikle ağrısız, oral veya orofarengial ülserler	4- Oral ülser	Genellikle ağrısız, oral veya orofarengial ülserler
5-Non eroziv artrit	En az iki periferik eklemi tutan, ağrı, kızarıklık, efüzyon	5-İnflamatuar sinovit ≥ 2 eklem	Şişlik, efüzyon ≥ 30 dk sabah katılığı, ağrı
6-Serözit	Plörit ve/veya perikardit	6-Serözit	Plörezi, plevral efüzyon Perikardiyal ağrı, perikardefüzyon, perikardit
7-Renal tutulum	Persistan proteinüri >500 mg/gün, İdrarda eritrosit, hemoglobin, silendir (granüler, tübüler, mix)	7 – Renal tutulum	Persistan proteinüri >500 mg/gün, İdrarda eritrosit, hemoglobin, silendir
8-Nörolojik tutulum	Epilepsi veya psikoz (üremi, elektrolit imbalansı, ketoasidoz gibi ve ilaç kull. olmadan), Hemolitik anemi – retikülositoz ile birlikte	8- Nörolojik tutulum	Nöbet Psikoz Myelit Nöropati
9-Hematolojik tutulum	Lökopeni $< 4000/mm^3$ Lenfopeni $<1500/mm^3$ Tr.peni $<100000/mm^3$	9- Hemolitik anemi 10- Lökopeni $<4000/mm^3$, lenfosit $<1000/mm^3$ 11- Trombositopeni $<100000/mm^3$	
10-İmmunolojik tutulum	Anti – dsDNA (+) Anti – Sm (+) Anti – Fosfolipid (+) - Antikardiyolipin IgG/ IgM - Lupus antikoagülan pozitifliği Trephonema pallidim (son 6 ay) enfeksiyonunda yanlış pozitiflik	12- Anti-dsDNA (+) 13- Anti – Sm (+) 14- Anti-Fosfolipid antikor, Lupus antikoagülanı Yanlış trepanoma pallidim, Antikardiyolipin, anti-B2 glikoprotein1 pozitifliği 15- C3, C4, CH50 kompleman düşüklüğü 16- Direk Coombs testi pozitifliği (hemolitik Anemi yokluğunda)	
11-ANA (+)		17-ANA (+)	
4/11 kriter pozitifliği		4/17 kriter (en az bir klinik ve bir immunolojik tutulum/ANA+) Biyopsi ile renal tutulum gösterilmesi ve ANA (+)	

Bazı hastalar ise sınıflama kriterlerini yerine getirmeksizin şiddetli organ bulguları gösterebilir. Bu durumda diğer kriterleri beklemeksizin acil olarak tedavi planlaması yapılmalıdır (Petri ve ark., 2012).

Bazı longitudinal çalışmalarda, 3 kriter pozitifliği olan, 'inkomplet lupus' olarak adlandırılan undiferansiye bağ dokusu hastalarının da bir kısmının zamanla SLE kriterlerini sağladığı gösterilmiştir (H. James W. ve ark., 1999).

2.7. Tedavi

SLE tanılı çocuklarda tedavinin amaçları, hastalık aktivitesini azaltmak, uzun süreli sağ kalımı sağlamak, organ hasarını ve ilaç toksisitesini en aza indirmek, yaşam kalitesini artırmak ve hastaları aileleriyle birlikte hastalık yönetimi konusunda eğitmektir (Van Vollenhoven ve ark., 2014).

SLE tedavisi hastanın yaşına, tutulan organ ve sisteme, hastalık aktivitesine ve şiddetine göre bireyselleştirilmelidir. Hastalık genelde birden çok organ ve sistemi tuttuğu için tedavi multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir (Guzman ve ark., 2014). Örneğin, pediatrik yaş grubunda kullanılması gereken kortikosteroid ilaçların, büyüme gelişme üzerine olan olumsuz etkileri de göz önünde bulundurulmalıdır.

JSLE tedavisinde göz önünde bulundurulması gereken önemli bir konu, laboratuvar değerlerinin yetişkinler ile farklı olmasıdır. Buna ek olarak, yetişkinler için aşikar olmayan bir böbrek fonksiyon bozukluğu, bir çocuk veya ergende normal büyüme ve gelişmeyi etkilemek için yeterli olabilir.

Ergenlik dönemi psikolojik etkilerin çok olduğu ve stresli bir dönemdir. Bu çocuklarda, kronik hastalık kavramının kabullenilmesi zor olabilmektedir. Bazı tedavilerin de etkisi ile psikolojik stres dönemi hastayı daha güç durumda bırakır ve sıklıkla tedavinin başarısızlığına neden olabilmektedir (Lehman ve ark., 2001).

Tedavide amaç, aktif organ bulgularının kaybolması, klinik ve laboratuvar bulgularının gerilemesi, C3 ve C4 düzeylerinin normale gelmesi, otoantikörlerin kaybolmasıdır (ANA hariç). Hedeflenen sonuca ulaşmak uzun zaman alabilmektedir.

2.7.1. Koruyucu önlemler

Hastalara özellikle ultraviyole ışıklardan korunmaları gerektiği bildirilmelidir; güneşin yoğun olduğu saatlerde fazla dışarı çıkmamaları ve güneş kremleri kullanmaları önerilmelidir. Lupus için özel bir diyet yoktur ancak, steroid kullanan, hipertansif veya renal tutulumu olan hastalara, tuz ve protein kısıtlaması önerilir.

Hastalara streptokok enfeksiyonları, hepatit B, influenza ve pnömokok aşılarını yaptırmaları, tedavi cevabının ve komplikasyonların takibi için düzenli olarak poliklinik kontrolüne gelmeleri önerilmelidir.

SLE' de ateş, myalji, artralji ve artrit sık görülen bulgulardır, semptomları ılımlı olan olgularda, analjezikler, NSAİD' ler, kortikosteroidler ve antimalaryal ajanlar kullanılabilir.

2.7.2. Hafif SLE

Hayatı tehdit eden organ tutulumu olmayan, hafif SLE' li çocuk için koruyucu bakım önerilir. Bu ortamda, NSAİD (kas iskelet sistemi şikayetlerini kontrol etmek için) ve özellikle cilt bulguları varlığında hidrosiklorokin (günde ≤ 5 mg / kg, çoğu çocukta 200 mg' a kadar) kullanılması önerilir. Kas iskelet sistemi bulguları azaldıktan sonra NSAİD' ler kesilmelidir. Hidrosiklorokin verilen hastalara görme alanı daralması yapabildiği için, düzenli oftalmolojik taramalar yapılmalıdır (Pope ve ark., 2003).

Hafif SLE' li çocuklarda düşük doz glukokortikoidler (prednizonun günde 0.35 mg / kg'dan az) genellikle hastalık kontrolü için yeterlidir. Bununla birlikte, mümkünse, günde 0,2 mg / kg' ın üzerindeki dozlar, büyümeyi olumsuz olarak etkileyebileceğinden bu tür düşük miktarlarda dahi uzun süreli kullanımlardan kaçınılmalıdır (David ve ark., 1992). Vakalar takip edilirken, hastalığın şiddetinin artması ihtimaline karşın dikkatli olunmalıdır.

2.7.3. Orta düzeyde SLE

Orta düzeyde SLE' li çocuklarda ve ergenlerde (böbreklerin veya diğer hayati organların tutulumu, hayatı tehdit eden şiddette olmamakla birlikte, klinik açıdan önemli olduğu) tedavi yaklaşımı, hafif SLE' ye benzerdir, ancak bu hastalar genellikle hidrosiklorokin' e ilaveten hastalık aktivitesini kontrol etmek için yüksek doz

glukokortikoidlerin kullanılmasına ihtiyaç duymaktadır. Hidroksiklorokin ve glukokortikoid kombinasyonu ile kontrol altına alınmayan çocuklarda, mikofenolat mofetil, azotiopürin, siklofosfamid ve monoklonal anti CD 20 antikoruna geçilebilir.

2.7.4. Şiddetli SLE

Şiddetli SLE' li hastalar daha agresif tedavi gerektirmektedir. Yetişkinlerde olduğu gibi diffüz proliferatif böbrek tutulumu olması, en kötü prognoza sahiptir. Genellikle, SLE böbrek tutulumu tanısı ilk konulduktan sonra ve oral prednizolon dozu azaltılamayanlarda siklofosfamid başlanmalıdır. Mikofenolat mofetil ise siklofosfamid kullanılmayan hastalarda iyi bir alternatiftir (Mina ve ark., 2012).

İmmün supresif tedavi süresi organ tutulumuna bağlı olarak değişmektedir. Örneğin, nefriti olan çocuklarda, siklofosfamid, ilk yedi dozdan sonra alternatif bir immünosupresif ajan ile desteklenmediğinde, hastalığın nüks sıklığı artmaktadır (Lehman ve ark., 1989).

Hidroksiklorokin ve kortikosteroidlerin başlangıçtaki seyrine yanıt vermeyen hastalarda, siklofosfamid bir indüksiyon ajanı olarak daha fazla kullanılmaktadır. Aylık intravenöz siklofosfamid (500 mg/m² tolere edildikten sonra 1 g/m²' ye yükselir), altı ay (yedi doz), ardından da mikofenolat mofetil veya azatioprin ile idame tedavisi uygulanır. Ancak, Siklofosfamid, kontrollü çalışmalarda mikofenolat mofetil' den daha etkili bulunmamıştır.

Tedaviye dirençli SLE

Bazı retrospektif çalışmalar, diğer immünosupresif ajanlara dirençli renal hastalığı olan çocukların, mikofenolat mofetil tedavisinden fayda sağladığını göstermektedir. (Buratti ve ark., 2001). Fakat bu tedavi de yan etkiler yaygındır (enfeksiyon, lökopeni, bulantı, baş ağrısı ve yorgunluk gibi). Şiddetli SLE için anti CD20 antikoru da bir diğer tedavi seçeneği olarak akılda tutulmalıdır.

Monoklonal anti - CD20 antikoru olan rituximab ve belimumab refrakter SLE tedavisi için kullanılmaktadır. Bazı çalışmalarda, siklofosfamid ile rituximab

kombinasyonunun refrakter SLE tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir (Lehman ve ark., 2014).

Bazıları araştırmacılar ağır SLE' li çocuklarda otolog hematopoetik hücree naklini savunurken bazıları ise "konvansiyonel" terapinin yeterli olduğunu düşünmektedir (Lisukov ve ark., 2004).

2.7.5. Spesifik organ/sistem tutulumlarının tedavisi

Spesifik sistem tutulumu olanlar, mevcut SLE yaklaşımına ek olarak, özel tedavi gerektirebilmektedirler. Özellikle hematolojik, pulmoner ve kardiyak sistemin tutulumu ek tedavi ve takip açısından önem arz etmektedir.

SLE' li çocuklarda lenfopeni genellikle hastalık aktivitesi kontrol altına alındığında düzelir. Nötropeni istisnadır. İlaç toksisitesine ikincil olarak bulunan nötropeni, tipik olarak ilaç dozunun düşürülmesiyle veya ilgili ilacı geçici olarak bırakmayla düzelir (Euler ve ark., 1997).

Lenfopeni ile benzer şekilde, SLE' li çocuklarda anemi de, hastalık kontrol altına alınırken genellikle düzelir. Yeterli demir depoları varsa demir tedavisi yararlı değildir. Sistemik glukokortikoidler, otoimmün hemolitik anemisi olan hastalar için ilk basamak tedavidir. Hafif ve orta dereceli vakalar prednizon ile tedavi edilir. şiddetli, hızla ilerleyen anemi vakaları, günde 30 mg / kg' lık bolus olarak üç gün boyunca (maksimum günlük doz 1 gr) uygulanan intravenöz metilprednizolon' a yanıt verebilir. Hemolitik anemi olan çocuklar, tedavi sırasında artmış hematopoez nedeniyle ek vitaminlerden, özellikle de folattan fayda görebilir. Kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ise intravenöz immunglobulin ya da plazmaferez de kullanılabilir. Splenektomi ise yalnızca hayatı tehdit eden hastalıklarda akılda tutulmalıdır (Gomard-Menesson ve ark., 2006).

SLE' de gelişen trombositopeni için, kortikosteroidler (prednizon gibi) genellikle birinci basamak tedavidir. Refrakter olgular ve aktif kanamaların olduğu durumlarda intravenöz metilprednizolon, günde 30 mg / kg bolus olarak üç gün süreyle (maksimum günlük doz 1 gr) uygulanır. İntravenöz immün globulin ise, ancak genellikle şiddetli, hayatı tehdit eden kanamalar için kullanılmaktadır. Bunlara iyi bir alternatif ise anti CD 20

antikoruur (Cobo-Ibañez ve ark., 2014). Hidroksiklorokin veya danazol, glukokortikoidlere cevap vermeyen hastalarda kullanılır (Hepburn ve ark., 1997). Zorunda kalınmadıkça, splenektomiden kaçınılmalıdır.

Trombotik trombositopenik purpura (TTP), trombositopeninin son derece nadir ve ciddi bir nedenidir ve tedavi edilmeyen hastaların çoğunda hızla ölüme neden olur. Plazmaferez ile hızla tedavi edilebilmesi, bu hastalarda prognozu büyük ölçüde pozitif etkilemektedir (Stricker ve ark., 1992).

Antifosfolipid Antikorlar

SLE ve antifosfolipid antikorları pozitif olan çocuk ve ergenlerin yönetimi halen tartışmalıdır. Bu hastalar tromboz olmadıklarında profilaktik düşük doz aspirin ile tedavi edilir. Tromboz olursa, varfarin eklenmelidir. Varfarin dozu, uluslararası normalleştirilmiş oranının (INR) 2 ila 3 arasında muhafaza edilecek şekilde, hasta için bireysel titre edilmelidir.

Pulmoner hastalık

JSLE' nin sıklıkla ek tedaviye ihtiyaç duyan pulmoner bulguları, plörit, akut pulmoner kanama, pulmoner hipertansiyon ve akut pnömonidir.

SLE' de plörit tedavisi şiddetine bağlıdır. Şiddetli ağrı olan hastalar, oksijen, analjezik ve iv metilprednizolon yüksek dozları (30mg/kg/g, max.1gr) gerektirebilir. Çoğu hasta bu tedaviyi uyguladıktan sonraki 24 saat içinde dramatik bir şekilde iyileşir. Bundan sonra oral yolla kortikosteroid verilebilir.

Akut pulmoner kanama tedavisi genellikle, oksijenizasyon ve yüksek doz intravenöz kortikosteroid gerektirir. Tedavide gecikme hayatı tehdit edebilir. Çocuğun kardiyorespiratuvar durumu stabillendikten sonra, altta yatan hastalığının kontrolünü iyileştirmeye yönelik tedaviler planlanmalıdır. Pulmoner kanamayla komplike olan SLE' nin kontrolünü iyileştirmek için siklofosamid ve mikofenolat mofetil kullanılmıştır (Samad ve ark., 2003).

Pnömoni genellikle kortikosteroidlerle başarıyla tedavi edilir. Bunlar yetersiz ise, diğer immünoşpresanlar gereklidir. Akut pnömoni, pnömotoraks, pulmoner kanama veya enfeksiyon nedeniyle karmaşık hale gelmedikçe kronik dönemde tekrarlamaz.

Kardiyak Tutulum

Subklinik perikardit olan vakalar genellikle spesifik tedavi gerektirmez. Eğer semptomatik ise klasik olarak NSAİD' ler veya glukokortikoidler oldukça faydalı bulunmuştur. Perikardit ve myokardit olgularında, glukokortikoidlerin yüksek dozları genellikle nadiren gerekli olmakla birlikte, restriktif perikardit gelişen olgularda pulse metilprednisolon kullanılması da önerilmektedir (De Inocencio ve ark., 1994). Ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyon belirlenerek, aktivite kısıtlanmasına karar verilmelidir. Özgeçmişinde enfektif endokardit öyküsü olan çocuklar, periyodik aralıklarla ekokardiyografi yapılarak, kapak fonksiyonları değerlendirilmeli ve gerekli işlemler öncesinde antibiyotik profilaksisi almalıdırlar.

2.8. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

JSLE oldukça farklı klinik prezentasyonlar ile ortaya çıkabildiğinden dolayı, hastalar sistematik ve dikkatli bir şekilde incelenmelidirler. Hastaların düzenli kontrollerinde, tedavi uyumları, koruyucu önlemler sorgulanır. Tam kan sayımı, idrar tetkiki, protein atılımı, sedimentasyon hızı, CRP, ilaç toksisitesine göre ek tetkikler ve kontroller gözden geçirilmelidir. CRP genellikle normal olmakla birlikte, serözit ve artritli olan vakalarda hafif yüksekte görülebilmektedir. Eğer çok yüksek ise, abse ve enfeksiyon odağı açısından tekrar gözden geçirilmesi gerekebilir.

Hastalık aktivitesinin belirlenmesi için geliştirilmiş Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) ve The British Isles Lupus Assesment Group (BILAG) indeks gibi standardize yöntemler vardır. Daha kolay uygulanabilir olması nedeniyle birçok çalışmada SLEDAI indeksi tercih edilmektedir. Bu indekste Lupusun organ ve sistem irreversibl tutulumları ile ilgili 24 kritere yer verilmiştir. Hastanın en az bir kriter karşılanması kalıcı organ hasarını göstermesi açısından önemlidir.

2.9. PROGNOZ

SLE tanılı hastaların prognozu, uygun takip ve tedavi ile genelde iyi olmaya başlamıştır. Fakat yine de bazı araştırmalara göre pediatrik yaş grubunda prognozun daha kötü olduğu gösterilmiştir (Hersh ve ark., 2009).

Yukarıda sayılan tedavileri alan, 1980 yıllarından tanılı olan hastalar için 5 yıllık sağkalım yüzde 100 iken 10 yıllık sağ kalım yüzde 85' ler civarındaydı. Çocuklarda ve yetişkinlerde artmış mortalite oranları, ailenin sosyoekonomik durumu, artmış hastalık aktivitesi ve merkezi sinir sistemi veya böbrek tutulumu ile ilişkilidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Şekli

Bu alışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi ocuk Romatoloji polikliniğine, Ocak 2008-Temmuz 2018 tarihleri arasında başvuran 32 olgu dahil edildi.

Hastalarımızın dosyalarını tarayarak; cinsiyet, Şikayetlerin başlama yaşı, tanı konulma yaşı, ailede romatolojik hastalık ve akrabalık durumu, ilk muayene sırasındaki bulgu ve belirtileri, varsa organ ve sistem tutulumları, varsa cilt ve/veya renal biyopsi sonuçları, takibi sırasında görülen komplikasyonları, tedavi ve prognoza ait verileri kaydedildi.

Hastaların başvuru anındaki laboratuvar tetkikleri (hemogloblin, lökosit, lenfosit, trombosit, sedimentasyon, CRP, C3, C4, ANA, antidsDNA ve diğer otoantikörler, serum immunglobulin seviyeleri) ve bu değerlerin hastaların yaş grubuna göre normal aralıktaki olup olmadıkları incelendi.

Dosyaların incelenmesinde, tanı ve takibi sırasındaki kayıt edilen bilgiler ve laboratuvar sonuçları dikkate alınarak veriler elde edildi.

Hastalarda tam kan sayımında, total lökosit sayısı 4000/mm³' den düşük ise lökopeni, 10.000/ mm³'den yüksek ise lökositoz, hemogloblin değeri 11,9 mm³'den düşük

ise anemi, trombosit sayısı 100,000 mm³'den düşük ise trombositopeni ve 450,000 mm³'den yüksek ise trombositoz olarak değerlendirildi.

Serum immünglobulin değerleri, nefelometrik yöntemle (Date Behring MarburgGmbH, Germany) çalışıldı ve değerler yaşa göre normal sınırlarla karşılaştırıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analiz için SAS University Edition 9.4 programı kullanıldı. Sayısal değişkenler ortalama, standart sapma veya median (Q₁-Q₃) olarak rapor edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Ki-kare ve Fisher testlerinden faydalanılmıştır. p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir.

3.3. Etik Kurul

Bu tez çalışmasına, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 16.02.2018 tarihli ve 2018/1220 sayılı kararı ile Etik Kurul Onayı aldıktan sonra başlandı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji - Romatoloji polikliniğine, Ocak 2008- Temmuz 2018 tarihleri arasında başvuran hastalarımızı dahil ettik. JSLE tanısı alan 32 olgumuzun dosyalarını geriye dönük inceledik.

4.1. Genel Özellikler

Çalışmaya 32 vaka dahil edildi. Bu vakaların 25' i kız (%78,1), 7' si erkekti (%21,9). Şikayetlerin başlama yaşı $147,6 \pm 49$ ay (35 - 207) olarak bulundu. Kız hastaların şikayet başlama yaşları $154 \pm 38,2$ (84 - 210) aydı. Kız hastaların tanı konulma yaşları $160,9 \pm 39,5$ ay idi. Erkek hastaların ortalama şikayet başlama yaşları $121,5 \pm 63,2$ aydı. Erkek hastaların tanı konulma yaşları, $143,4 \pm 60,7$ ay olarak hesaplandı. Erkek hastaların şikayet başlaması 33 ay, tanı konulması ise 17 ay kadar daha erken olduğu görüldü. Hastaların şikayetlerinin başlaması ile tanı alması arasında geçen süre ise, ortalama 7,3 ay olarak hesaplandı.

Tablo 4.1. JSLE hastalarının genel özellikleri ve aile hikayelerine ait bulgular.

	Ortalama	Standart sapma (\pm)	Yüzde
Kız (n)	25		78,1
Erkek (n)	7		21,9
Şikayetlerin başlama yaşı (ay)	147	49	
- Kız	154	38,2	
- Erkek	121,5	63,2	
Tanı yaşı (ay)	154,3	48	
- Kız	160,9	39,5	
- Erkek	143,4	60	
Şikayet tanı arası süre (ay)	7,3		
Anne – baba arasında akrabalık (n)	6		18,75
Ailede kronik hastalık öyküsü (n)	8		25
- Otoimmün hastalık (n)	5		15,6

Vakalarımızın tanı alma yaşlarına bakıldığında, 7 yaşın altında yalnızca iki erkek hastamız olduğu ve hiç kız hastamızın olmadığı görüldü. En küçük tanı alan erkek hastamız yaklaşık 36 aylık ve en küçük kız hastamız 84 aylık idi. Hastalarımızda E/K oranı 0-11 yaş dikkate alındığında 1/3 ve 12-18 yaş dikkate alındığında ise yaklaşık 1/4 olarak kaydedildi. Hastaların yarısından çoğuna (% 56,25) 15-18 yaş arasında tanı konuldu.

Hastaların 6' sında (%18,75) anne baba akrabalığı var idi. (4 tanesi birinci derece akraba, 1 tanesi ikinci derece, 1 tanesi üçüncü derece akraba). Ailesinde en az bir bireyde kronik hastalık varlığı, 8 hastada mevcut (%25), 24 hastada yoktu (%75). Mevcut olan 8 kronik hastalığın 5 tanesi ise otoimmün hastalıklardı (%15,6). Bu hastalıklar, iki hastada hashimato tiroiditi, lupus, romatoid artrit ve behçet hastalığı idi.

4.2. Başvuru Anındaki Şikayet ve Fizik Muayene Bulguları

Polikliniğimize, ilk başvuru anındaki anamnez ve fizik muayene bulgularımız kaydedildi. Hastaların anamnezlerinde en sık, eklem şikayetleri mevcuttu (25 hasta, %78,1). Bunlardan 22 tanesinde sadece artralji mevcut iken, üç hastamızda aktif artrit bulguları saptandı. İştahsızlık ise 14 hastada (%43,75) vardı ve en sık ikinci şikayet olarak görüldü. Hastalarımızdan 8 tanesinin öyküsünde (%25) burun kanaması, peteşiyal döküntü var ve ITP tanısı mevcut idi. Tekrarlayan oral lezyonlar 7 hastamızda (%21,8) vardı. Halsizlik 6 (%18,75), Ateş 5 (%15,6), fotosensitivite 5 (%15,6) ve malar rash 5 (%15,6) hastada tespit edildi. Anemi ve otoimmün hepatit nedeniyle 3' er hastamızın (%9,4) tetkik edilmiş ve tarafımıza yönlendirilmişlerdi. Karın ağrısı ve nefrotik düzeyde proteinüri 2' şer hastamızda mevcuttu. Nefrotik sendrom bir hastamızda daha takibi sırasında gelişmişti. Birer hastamızda ise, splenomegali, pansitopeni, lenfadenopati, mikroskopik hematüri, diskoid rash ve selülit gibi geniş klinik ve laboratuvar yelpazesi mevcut idi.

Bir hastamız ise intraabdominal hemoraji ve spontan splenik rüptür ile acil olarak başvurmuştu. SLE tanısı konularak, ç. hematoloji ile ortak takip edilen hasta, cerrahi ihtiyacı olmadan takip ve tedavi edilmişti.

Eksitus olan hastalarımızdan bir tanesi, 5 yıl kadar önce hipokomplementemik vaskülit tanısı ile dış merkezde takip ve tedavi edilmiş olduğunu öğrendik. Tarafımıza

başvurduğunda ise antikor pozitifliği, renal ve cilt tutulumu dahil olmak üzere ağır bir klinik ile başvurmuşlardı.

Tablo 4.2. JSLE hastalarımızın polikliniğe başvuru anındaki şikayet ve bulguları

	Sayı (n=32)	Yüzde
Eklem şikayetleri	25	78,1
- Artralji	22	68,75
- Aktif artrit	3	9,3
İştahsızlık	14	43,75
Peteşiyal döküntü, kanama	8	25
Tekrarlayan oral lezyonlar	7	21,8
Halsizlik	6	18,75
Ateş	5	15,6
Malar rash	5	15,6
Fotosensitivite	5	15,6
Anemi	3	9,4
Otoimmün hepatit	3	9,4
Karın ağrısı	2	6,25
Nefrotik proteinüri	2	6,25
Splenomegali (nonpalpabl)	1	3,1
Pansitopeni	1	3,1
Lenfadenopati	1	3,1

4.3. Laboratuvar bulguları

Hastalarımızın başvuru anındaki hemogram verileri incelendiğinde, 18 hastamızda (%56,25) anemi görüldü. Bu hastalarımızdan 11 tanesinde (%34,3) otoimmün hemolitik anemi olduğu belirlendi. Hemoglobün değerleri 5,2 g/dL seviyesine kadar düşen hastamız mevcut idi. Lökopeni 9 hastamızda (%28,1) görülmesine karşın, özellikle lenfopeni 15

hastamızda (%46,8) vardı. Trombositopeni başvuru anında 15 (%46,8) hastamızda görülürken, bu hastalarımızdan 8 tanesi (%25) ITP tanılı idi. Trombosit sayıları <10 000/ μ L seviyesinde seyreden 3 hastamız (en düşük 5000/ μ L) olmuştu.

Hastalarımızın enfeksiyon parametrelerine baktığımızda, sedimentasyon yüksekliği 15 (%46,8) hastamızda vardı ve özellikle 5 hastamızda >100 mm/sa (en yüksek 125 mm/sa) olduğu görüldü. C reaktif protein (CRP) yüksekliği 8 (%25) hastamızda mevcut idi. Bir hastamızda başvuru anında CRP >268 mg/dL olarak bulunmuştu. Bu hastamızda başka bir enfeksiyon odağı bulunamadı. SLE tedavisi başlanan hastada, immunsupresif tedavi ile CRP değerinin hızla düzeldiği görüldü.

Kompleman değerlerine baktığımızda ise 23 hastamızda (%71,8), C3 ve/veya C4 seviyelerinin yaşa göre düşük seviyede olduğu görüldü.

Tablo 4.3. JSLE hastalarımızın başvuru anındaki hemogram, akut faz ve kompleman verileri

	Sayı (n=32)	Yüzde
Hemogram		
- Anemi	18	56,25
- Otoimmün hemolitik anemi	11	34,3
- Lökopeni	9	28,1
- Lenfopeni	15	46,8
- Trombositopeni	15	46,8
- ITP	8	25
Sedimentasyon yüksekliği	15	46,8
CRP yüksekliği	8	25
C3 düşüklüğü	23	71,8
C4 düşüklüğü	23	71,8

4.4. Otoimmün profili bulguları

Hastalarımızdan baktığımız otoantikör profillerinde, ANA bütün hastalarda pozitif ve anti dsDNA antikoru da 31 hastada (%97,1) pozitif idi. Diğer antikör profilleri de hastalarımızın çoğunda çalışıldı. Sıklık sırasına göre, ANCA 25 hastadan 13'ünde (%52)

ve antifosfolipid antikoru 27 hastadan 13' ünde pozitif idi (%48,1). Anti fosfolipid antikoru bir hastamızda tanı anında negatif iken takibinde pozitifleştiği görüldü. Anti histon antikoru hastalarımızın %20, anti RNP ve anti SS-A 25 hastanın 3' ünde (%12), anti Sm antikoru 2 hasta (%8) ve Anti SS-B ise bir hastada (%4) pozitif olarak tespit edildi.

Tablo 4.4. JSLE hastalarımızın otoimmün ve immunglobulin profillerine ait verileri

Bakılan otoantikor profili	Bakılan hasta sayısı	Pozitiflik sayısı ve oranı
ANA pozitifliği	32	32 % 100
Anti dsDNA pozitifliği	32	31 % 97,1
Anti ANCA pozitifliği	25	13 % 52
Anti fosfolipid antikoru pozitifliği	27	13 % 48,1
Anti Histon antikoru pozitifliği	25	5 % 20
Anti SS-A antikoru pozitifliği	25	3 % 12
Anti RNP antikoru pozitifliği	25	3 % 12
Anti Sm antikoru pozitifliği	25	2 % 8
Anti SS-B antikoru pozitifliği	25	1 % 4
Direk Coombs pozitifliği	23	12 %52,1
Immunglobulin G	23	
- Yüksek		2 % 8,7
- Normal		21 % 91,3
Immunglobulin A	23	
- Düşük		2 % 8,7
- Normal		21 % 91,3
Immunglobulin M	23	
- Düşük		3 % 13
- Normal		20 % 87
Immunglobulin E	24	
- Yüksek		4 % 16,6
- Normal		20 % 83,4

Özellikle anemi ile başvuran olgularımızda otoimmün hemoliz açısından bakılan direk coombs testi 24 hastamızın 14 tanesinde (%58,3) pozitif olarak geldi.

Hastalarımızın immunglobulin seviyelerini de inceledik. Immunglobulin G, 6 hastada (%26,1) yaşına göre belirlenen normal aralıktan yüksek, 17 (%73,9) hastada normal aralıkta idi. İmmunglobulin A değerleri ise, 2 hastada (%8,7) beklenen seviyeye göre hafif düşük ve 21 hastada (%91,3) normal seviyelerde idi. İmmunglobulin M seviyelerinde ise 3 hastada hafif düşük (%13) ve 20 hastada (%87) normal sınırlar içinde idi. Immunglobulin E ise 24 hastada bakılabildi. Dört hastada yüksek (%16,6) ve 20 (%83,4) hastada normal seviyelerde olduğu görüldü. İki hastamızda IgE seviyelerinin (788 - 1240 mg/dL) oldukça yüksek olduğu görüldü. Bu hastalarda alerji hikayesi ve bulgusu saptanmamıştı.

4.5. Organ tutulumu ve komplikasyonlar ile ilgili sonuçlar

Hastalarımız, tedavi düzenlenmesi ve ek organ/sistem tutulumlarını tespit etmek için belirli aralıklarla poliklinik kontrollerine çağırıldı. Gerek başvuru anındaki, gerekse takibi sırasında meydana gelen ek organ/sistem tutulumları ve komplikasyonlar kayıt edildi.

Hastalarımızın idrar değerlendirmesinde tam idrar tetkiki, protein/kreatinin oranı ve protein atılımı bakıldı. Onbir hastanın (%34,3) değerlerinde anormallikler saptandı. Bunlardan 7 tanesinde nefritik, 3 tanesinde nefrotik düzeyde proteinüri (2 tanesi başvuru anında, 1 tanesi takibi sırasında ortaya çıktı) ve bir hastamızda geçici mikroskopik hematüri vardı. Bu 11 hastaya biyopsi yapılmasına karar verildi. Patoloji sonuçları incelendiğinde, 5 hastada diffüz proliferatif (tip4), 2 hastada fokal proliferatif (tip 3), 1 hastada glomerülosklerotik (tip 6) tutulum mevcut idi. 2 hastanın biyopsisi dış merkezde yapıldığı için patolojik tiplendirme sonucuna ulaşılamadı. Bir hastanın biyopsi sonucu ise normal olarak raporlandı.

Hastalarımızın rutin poliklinik muayenelerinde tansiyon ölçümleri de yapıldı. İki hastamızın (%6,1) kan basınçları, yaşlarına göre 95 percentil üzerinde tespit edilip hipertansiyon olarak kayıt edildi.

Hastalarımızın ek organ tutulumları ve ilaç yan etkilerini değerlendirmek amacı ile göz hastalıkları, kardiyoloji, nöroloji ve ilgili şikayeti olanlar ortopedi ile konsülte edildi.

Nörolojik tutulum açısından değerlendirilen hastalarımızın 7' sinde (%21,8) nöropsikiyatrik tutulum olduğu görüldü. Bu hastalarımızın 3 tanesinde epilepsi gelişti ve düzenli antiepileptik kullanımı gerekti. İki hastamızda lupus vaskülitik tutulumuna bağlı yaygın serebral kortikal iskemi geliştiği, bir hastamızda yaygın anksiyete bozukluğu tanısı aldığı ve bir hastamızda ise polinöropati geliştiği öğrenildi. Ç.Kardiyoloji tarafından ekokardiyografik muayene yapılan 28 hastamızın, iki tanesinde kardiyak tutulum tespit edildi (%7,1). Bunlardan bir tanesi pankardit, bir tanesi ise perikardit şeklinde tutulum idi. Ayrıca bir hastamız da pulmoner hipertansiyon açısından düzenli takibe alınmıştı. Göz hastalıklarına başvuran 30 hastamızdan 1 tanesinin (%3,3) episklerit tanısını aldığı öğrenildi.

Hastaların, özellikle polikliniğe başvuru anındaki hemogram parametrelerine bakıldığında 25 hastamızın (%78,1) değerlerinde hematolojik anormallikler göze çarptı. 12 hastada (%32,5) bir hücre serisinde düşüklük olduğu bunlardan 6 tanesi yalnızca anemi 5 tanesi ise yalnızca trombositopeni olduğu görüldü. 9 hastada (%28,75) bisitopeni, 4 hastada ise pansitopeni (%12,5) olduğu görüldü. Hastalarımızın 8 tanesinde (%25) ilk hastalık prezentasyonu, immün trombositopenik purpura şeklinde olmuştu.

Hastalarımıza doppler usg incelemesi sonucu, 4 tanesinde (%14,8) venöz trombüs olduğu görüldü. Tutulan bölgeler, iliak ven, hepatik ven, popliteal ven, sefalik ven, alt ekstremitte derin venleri ve santral sinir sistemi gibi farklı bölgeler idi. İki hastamız burun kanaması ile prezente olmuştu. Trombosit sayısı ve fonksiyonları normal idi fakat aktive parsiyel tromboplastin zamanında minimal uzama olduğu görülmüştü, takibinde geriledi ve tekrarlamadı.

Hastalarımızın takibinde gelişen diğer komplikasyon ve hastalıklar şu şekilde idi; 4 hastamızda (%14,8) antifosfolipid antikor sendromu, 3' er hastamızda (%9,4) otoimmün hepatit, nefrotik sendrom ve birer hastamızda ise lenfoma, akut romatizmal ateş, spontan dalak rüptürü ve intraabdominal hemoraji, selülit, zona zoster, hipertansif mesaneye bağlı idrar inkontinansı, avasküler nekroz, tenosinovit, akut romatizmal ateş, yaygın kombine immün yetmezlik ve fonksiyonel NK eksikliği gibi geniş bir hastalık spektrumu olduğu kayıt edildi.

Tablo 4.5. JSLE hastalarımızda görülen ve/veya takiplerinde gelişen organ tutulumları ve komplikasyonları

	Hasta sayısı (n)	Tutulum sayısı	Yüzde (%)
Hematolojik değişiklikler	32	25	78,1
- Bir seride sitopeni		12	37,5
- Bisitopeni		9	28,1
- Pansitopeni		4	12,5
- Otoimmün hemolitik anemi		11	34,3
- İmmün trombotik purpura		8	25
Böbrek fonksiyonlarında bozulma	32	11	34,3
Biyopsi ile Lupus Nefriti teşhisi	32	10	31,25
Nöropsikiyatrik tutulum	32	7	21,8
Antifosfolipid antikör sendromu	27	4	14,8
Akciğer tutulumu	32	4	12,5
Otoimmün hepatit	32	3	9,3
Kardiyak tutulum	28	2	7,1
Hipertansiyon	32	2	6,2
Peritonit	32	2	6,2
Pulmoner hipertansiyon	28	1	3,6
Göz tutulumu	30	1	3,3
Avasküler Nekroz	32	1	3,1
İntraabdominal hemoraji	32	1	3,1
Spontan dalak rüptürü	32	1	3,1
Akut romatizmal ateş	32	1	3,1
Lenfoma	32	1	3,1
Fonksiyonel NK eksikliği	32	1	3,1
Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik	32	1	3,1
Talasemi minör	32	1	3,1
Zona Zoster	32	1	3,1
Üriner inkontinans	32	1	3,1
Selülit	32	1	3,1
Pediatric SLE damage index (pedSDI)	32	13	40,6

Hastalarımızın takibinde gelişen organ hasarını değerlendirmek için Pediatrik SLE damage index (pedSDI) skoru hesaplandı. Hastaların 13' ü (%40,6) PedSDI kriterlerine göre farklı oranlarda puan almışlardı. Tüm hastaların ortalama PedSDI hasar skorları $0,74 \pm 0,28$ (min:0,max:7) idi. En yüksek PedSDI puanını (7) eksitus olan bir hastamız almıştı.

4.6. Hastalara uygulanan tedaviyle ilgili bulgular

Hastalarımıza uygulanan tedaviler incelendiğinde 22 hastamızın tedavi ve takiplerine tarafımızda devam ettiği görüldü. Diğer 10 hastanın detaylı tedavi bilgilerine ulaşılamadı. Bu yüzden istatistiki veriler, bilgilerine ulaşılan 22 hasta üzerinden hesaplandı. Tanı alan hastalarımızdan büyük bir kısmına (19/22) kortikosteroid (%86,3) tedavisi başlandı. Hidroksiklorokin tedavisi özellikle cilt bulguları ön planda olan hastalarımızda tercih edildi ve hastaların yaklaşık yarısına (%54) başlandı. D vitamini profilaksisi hastaların %40'ına verildi.

Bazı hastalarımızda antifosfolipid antikor pozitifliği olması ve takibinde venöz trombüs gelişmesi ihtimaline karşın yaklaşık %40 hastaya profilaktik antikoagülan tedavi başlandı. Bu hastalara genellikle asetil salisilik asit tercih edildi fakat hematolojik bozukluklar da göz önüne alınarak bazı hastalarımızda heparin kullanıldı.

Tablo 4.6. JSLE hastalarımızda kullanılan tedavilere ait veriler.

	Uygulanan hasta sayısı	%
Kortikosteroid	19	86.3
Hidroksiklorokin	12	54.5
Dvitamini desteği	9	40.9
Antikoagülan	9	40.9
Siklofosfamid	6	27.3
Azotiopürin	4	18.1
İntravenöz İmmun Globulin	2	9
Anti CD20 antikor	2	9
Hemodiyaliz	1	4.5
Toplam hasta sayısı	22	

Hastalığın şiddeti ve remisyonları da göz önünde bulundurularak tedavi rejimleri düzenlendi. Siklofosfamid %27,3 hastada, azotiopürin %18,1 hastada tercih edildi. İki (%9) hastamızda immün regülasyon için intravenöz immün globulin ve 2 (%9) hastada monoklonal Anti CD20 antikoru (ritüximab) verildi. Bir hastamıza böbrek yetmezliğinden dolayı hemodiyaliz uygulandı.



5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji-Romatoloji polikliniğine, Ocak 2008 - Temmuz 2018 tarihleri arasında başvuran ve SLE tanısı alan 32 olgumuzu dahil ettik. Hastalarımızın dosyalarını geriye dönük inceleyerek bazı verileri literatür ile kıyasladık.

JSLE, kızlarda erkeklere nazaran daha sık görülmekte (K/E: 4/1) iken, pubertal dönemde bu oran yaklaşık olarak 8/1'e kadar çıkmaktadır (Bader-Manuer ve ark.,2005). Ramirez ve ark.'nın (2008) Latin Amerika' da yaptıkları bir çalışmada K/E oranı 8/1 iken, Şahin ve ark.'nın (2018) İstanbul' da yaptığı çalışmada ise bu oran 3,4/1 oranında bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da, yaş ile birlikte kız hasta sıklığında artış mevcut idi. 0-11 yaş aralığında 3/1, 12-18 yaş aralığında 4/1, toplamda ise (3.5/1) idi. Şahin ve ark.'nın çalışması ile benzer fakat yurtdışında yapılan birçok çalışmaya göre erkek hasta sayısının belirgin fazla olduğu görülmüştür.

Hastalık her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte, hastalar genellikle 5 yaşından sonra tanı almaktadırlar. Fransa, Kanada ve Birleşik Krallık gibi ülkelerde yapılan retrospektif çalışmalarda, JSLE başlama yaşı 12-13 yıl olarak saptanmıştır (Bader-Meunier ve ark., 2005). Şahin ve ark. (2018) şikayet başlama yaşını 12 yıl ve teşhis konulma yaşını ise 13 yıl olarak bulmuşlardır. Biz de çalışmamızda benzer sonuçlar elde ettik. Hastaların polikliniğe JSLE şikayetleri ile başvuru yaşları ortalama 12 yaş 3 ay ve tanı konulma yaşları ise 12 yaş 10 ay ile uyumlu idi. 7 yaşın altında tanı alan iki hastamız vardı ve bu iki hastamızda erkekti. En küçük yaşta tanı konulan hastamız ise 36 aylık erkek idi. En küçük yaşta tanı alan kız hastamız ise 84 aylık idi. Erkek hastalarımızın yaklaşık 33 ay daha önce şikayetlerinin başladığı ve 17 ay daha küçük yaşta tanı aldıkları görüldü. Yedi yaşın altındaki vakalarımızın erkek olması ve kız olmaması dikkat çekici bulunmuştur.

Hastalarımızın 6 tanesinde (%18,75) anne-baba akrabalığı olduğunu gördük. Bunlardan 4 tanesi (%12,5) birinci derece akraba idi. Ülkemizde akraba evliliği sıklığı ile ilgili Hale Ş.'nin yaptığı çalışmada (2006); özellikle iç anadolu' da Afyonkarahisar' da (%19,6), Konya' da (%23,2) ve Sivas' ta (%23,5) toplumun akraba evliliği oranı ile benzer olduğunu gördük. Ülkemizdeki akraba evliliği ortalaması ile hasta popülasyonumuzdaki akraba evliliği oranları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Daha önce yapılan çalışmalara göre, en yaygın görülen başlangıç belirtileri, ateş, kilo kaybı ve birkaç ay süren halsizlik ile genel durum bozulmasıdır. Çocuklarda ayrıca küçük eklem artrit ve böbrek hastalığı da başlangıçta olabilir, her ikisi de SLE tanısı konulmadan önce gözden kaçırılmaktadır (Stichweh ve ark., 2004). Hastalarımızın ilk başvuru şikayetleri göz önüne alındığında, en sık eklem şikayetleri olduğu (%78,1) görüldü (Hastalarımızın %68,75' inde yalnızca artralji hikayesi olup, %9,3' ünde artrit tespit edilmiştir). Eklem şikayetleri baz alındığında, bu oran Latin Amerika' da Ramirez ve ark. nın (2008) yaptığı çalışma ile benzer (%83) idi. Artralji şikayetlerine bakıldığında Şahin ve ark. (%53,3), Hiraki ve ark. (2009) ise %67 ile yaklaşık her üç hastadan ikisinde mevcut olduğunu kaydetmişlerdi.

Hastalarımızın 14' ünde (%43,75) iştahsızlık olduğu kayıt edilmiştir. Hırvatistan' dan Lukic ve ark.' nın (2013) yaptığı bir çalışmaya göre ise, başvuru anındaki iştahsızlık oranı %26, Şahin ve ark.' nın (2018) yaptığı çalışmada ise çalışmamıza benzer bir şekilde %42,3 olarak bulunduğu bildirilmiştir. Halsizlik tarifleyen hastalar Hoffman ve ark. nın yaptığı çalışmada %42,4 olarak raporlanmıştı. Bizim çalışmamızda ise halsizlik %18,75 olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda, 7 hastada tekrarlayan oral lezyonların (%21,8) olduğu görüldü. Bu oran Hoffman ve arkadaşlarının bulgularıyla benzer (%28,6), fakat Şahin ve ark. (%64,1) ve Gulay ve ark. nın bulgularına göre (%67,9) belirgin düzeyde düşük idi.

Hastalarımızın başvuru anındaki fizik muayene bulgularına baktığımız da ise, fotosensitivite de malar rash da, hastalarımızın 5' inde (%15,6) mevcut idi. Hastaların takiplerinde ise bu oran her ikisinde de %37,5' e kadar yükselmiştir. Malar rash ve fotosensitivite, Şahin ve ark. nın yaptığı çalışmada (%42), Hoffman ve ark.' nın yaptığı çalışmada (%44,6) ve Ramirez ve ark.' nın yaptığı çalışmalarda da (%53) olarak gösterilmişti. Bizim hastalarımızda malar rash ve fotosensitivite diğer çalışmalara göre nadir görülmüştür.

Polikliniğe ilk başvurularında ateş şikayeti olan hasta sayısı 5 idi (%15,6). Yapılmış olan diğer çalışmalara baktığımızda Şahin ve ark. ateş oranını %39,1 olarak tespit etmişlerdi. Hırvatistan' dan Lukic ve ark. ise %31 olarak kayıt etmiştir. Poliklinik muayesinde tespit edilen ateş oranımız diğer çalışmalara oranla oldukça düşüktür.

Tablo 5.1. SLE hastalarının genel özelliklerinin karşılaştırılması

	Çalışmamız	Şahin ve ark. (2018)	Hoffman ve ark. (2008)	Ramirez ve ark. (2008)	Hiraki ve ark. (2009)	Gulay ve ark. (2011)
Ülke	Türkiye, Konya	Türkiye, İstanbul	Avrupa	Latin Amerika	Kanada	Filipinler
Hasta sayısı	32	92	56	230	256	78
Cinsiyet (K/E)	3.5/1	3.4/1	5/1	9/1	5/1	10/1
Şikayet başlama (ay)	147±49	144	-	192.4	-	-
Tanı yaşı (ay)	154.3±48	156	180	197,8	156±39,2	168±32,4
Malar rash (%)	37.5	76.1	69.6	70.4	66	71.7
Diskoid rash (%)	18.75	13	13.2	12.6	43	35.8
Oral lezyonlar (%)	21.8	64.1	28.6	49.1	30	67.9
Eklem tutulumu (%)	78.1	53.3	59.3	83	67	39.7

Hastalarımızda malar rash (%37,5) diskoid rasha (%18,75) nazaran çok daha sık görülmüştür. Malar rash yapılan çalışmalarda farklı coğrafyalarda %70' lere kadar sıklıkta (Şahin ve ark.%76,1, Gulay ve ark. %71,7 gibi) görülebilmekte iken, diskoid rash ise genelde çok daha az görülmektedir (Şahin ve ark. %13, Gulay ve ark. %35,8).

JSLE hastalarımızda, poliklinik başvuruları ve takibinde baktığımız otoantikör parametrelerinden ANA (antinükleer antikor) %100 ve anti-dsDNA pozitiflikleri %97,1 oranında mevcut idi. Benzer şekilde bu parametreler Gulay ve ark. nın çalışmasında da %98,5 ve Hiraki ve ark. nın yaptığı çalışmalarda ise %100 ile en yüksek seviyede idiler.

Hastalarımızın hemogram verilerini incelediğimizde, en sık karşılaştığımız parametre %46,8 ile trombositopeni ve lenfopeni oldu. Bunu %34,3 ile otoimmün hemolitik anemi takip etti. Hastalarımızın yaklaşık yarısında lenfopeni görülmesine karşın, lökopeni oranı %28,1 idi. Dört hastamızda ise pansitopeni olduğu fark edildi. Hastalarımızdaki bu hemogram parametreleri literatür ile karşılaştırıldığında, özellikle trombositopeni ve hemolitik anemi verilerimizin benzer olduğu gözlemlenmiştir. Lenfopeni tablosu için Şahin ve ark. %44,6, Hoffman ve ark. %63,6' ya varan oranda sonuçlar bildirmişlerdir.

Hastalarımızda anemi etyolojisi açısından bakılan direk cooms ise %52 oranında pozitif bulunmuştur.

Tablo 5.2. JSLE tanılı hastalarda laboratuvar verilerinin kıyaslanması

	Çalışmamız (%)	Şahin ve ark.(2018)	Hoffman ve ark. (2015)	Ramirez ve ark. (2008)	Hiraki ve ark (2009)	Gulay ve ark (2011)
Ülke	Türkiye, Konya	Türkiye, İstanbul	Avrupa	Latin Amerika	Kanada	Filipinler
Hasta sayısı	32	92	56	230	256	78
Hematolojik tutulum						
- Lenfopeni	46.8	44.6	63.6	46	46.1	32
- Trombositopeni	46.8	22.8	31.5	25.2	31	25.6
- Hemolitik Anemi	34.3	23.9	38.5	16.1	25	10.2
ANA	100	97.8	-	96.9	100	98.5
Anti dsDNA	97.1	84.8	-	51.3	84	85.7

Hastalarımızın akut faz reaktanlarına baktığımızda ise; C-reaktif protein (CRP) ortalaması $24,36 \pm 21,15$ mg/L, (min:2,max:>168) olduğu, normal sınırlarımızın ise 0-5 mg/L kabul edildiğinde, 10 hastamızda yüksek olduğu görülmüştür (%31,25). Tan ve ark. (Singapur,2015) yaptıkları çalışmada CRP' yi ortalama 9,1 mg/L bulmuş olup çalışmamıza göre belirgin düşüktü.

Çalışmamızda sedimentasyon ortalaması $34,7 \pm 27,7$ mm/sa (min:1, max:125) idi. Hastalarımızın 12' inde (%37,5) sedimentasyon yüksekliği mevcut idi. Tan ve ark.' nın yaptığı çalışmada ise, sedimentasyon ortalaması 74,4 mm/sa olarak raporlanmıştır.

Hastalarımızın C3 ortalamalarına bakıldığında, $0,78 \pm 0,44$ g/L (min:0.08, max:1,5) olduğu ve 23' ünde düşüklük olduğu (% 71,8) tespit edildi. Şahin ve ark.' nın yaptığı çalışmada C3 düşüklüğü %53,3 olarak kayıt edilmiştir. Hastalarımızın C4 seviyelerine bakıldığında ise, ortalama $0,14 \pm 0,12$ g/L (min:0,01 max:1,5) olduğu, 23' ünde (%71,8) düşük olduğu görüldü. Şahin ve ark. ise %46,7 hastada C4 düşüklüğü olduğunu belirtmişlerdir.

Tablo 5.3. jSLE tanılı hastalarda kompleman düşüklüğü kıyaslanması

(%)	Çalışmamız	Şahin ve ark.	Pusongchai ve ark.	Lung ve ark.	Lukic ve ark	Gulay ve ark.
C3 düşüklüğü	71.8	53.3	57.9	42	69	8.9
C4 düşüklüğü	71.8	46.7	40	60	44	-

Hastalarımızın otoantikör pozitifliğine baktığımızda ise, anti dsDNA ve ANA haricinde literatür verilerine göre daha az oranda pozitiflik olduğu göze çarpmıştır. Hırvatistan' da Lukic ve ark.' nın (2013) yaptığı çalışmada; anti-Histon antikör pozitifliğinin %86' larda olması dikkat çekmiştir. Yine Lukic ve ark.' nın çalışmasında hemen hemen bütün otoantikörler daha yüksek seviyelerde iken Anti Sm de %64 ile özellikle dikkat çekmektedir.

Tablo 5.4. jSLE tanılı hastalarımızın otoantikör profillerinin kıyaslanması

	Çalışmamız (%)	Hoffman ve ark (2015)	Lukic ve ark (2013)	Hiraki ve ark. (2009)
ANA	100	97.8	98.3	100
Anti dsDNA	97.1	60,7	73	76,3
Anti Histon	20	39,3	86	42,3
Anti Ribozomal P	12	25	-	22,4
Anti SSA/Ro	12	23,2	35	39,7
Anti Sm	8	17,9	64	42,3
Anti SSB/La	4	7,1	23	16,7

Hastalarımızın büyük bir kısmında kortikosterod (%86,3) ve hidroklorokin (%54,5) tedavileri uygulandı. Hidroklorokin özellikle cilt bulguları ön planda olan hastalarımız için önerildi. Siklofosamid hastalarımızın %24,1 inde ve ardından İmmüsupresif ajan olarak azotiopurin hastalarımızın %18,1' inde uygulandı. Tedaviye dirençli olan hastalarımızdan 2 tanesinde (%9) refrakter nefrit olduğu için monoklonal CD20 antikoru başlandı. Hastalarımızda iki tanesine intravenöz immünglobulin verildi. Böbrek yetmezliği olan bir hastamızda hemodilaz yapıldı.

Tablo 5.5. jSLE hastalarında kullandığımız tedaviler ve kıyaslaması

	Çalışmamız (n=22)		Şahin ve ark.(n=92)	
	Sayı	%	Sayı	%
Kortikosteroid	19	86,3	85	92,3
Hidroksiklorokin	12	54,5	84	91,3
Siklofosfamid	6	27,3	25	27,2
Azotiopurin	4	18,1	56	60,9
Mikofenolat Mofetil	-	-	14	15,2
Anti CD20 antikor	2	9	7	7,6
Methotrexate	-	-	13	14,2
Etanercept	-	-	4	4,4
İntravenöz mmunglobulin	2	9	-	-
Hemodiyaliz	1	4,5	-	-

Hastalarımızın tedavi ve takipleri esnasında görülen komplikasyonlar ve karşılaşılan diğer hastalıklar incelendiğinde ise;

Çalışmamızda, hematolojik tutulumun en sık sistemik tutulum olduğu gözlemlendi. OİHA, çocuklarda SLE' li erişkinlerde tarif edilenden yüzde 7-15 daha yaygın görülmektedir. İdiopatik OİHA' lı bazı hastaların takibinde aylar hatta yıllar sonra bile SLE tespit edilebilmektedir. SLE' li çocuklarda OİHA, tipik olarak hafif-orta derecelidir, ancak nadiren şiddetli olabilir (Miescher ve ark., 1992). İmmun trombositopeni, çocukluk çağı SLE' sinde ilk ortaya çıkan bulgu olabilir. Bu durum ITP' li hastaların %15' inde görülür. (Firkin ve ark., 1987).

Hastalarımızın %78,1' inde en az bir seride sitopeni olduğu görüldü. 9 hastada bisitopeni ve 4 hastada pansitopeni gözlemledik. Hastaların %46,8' inde trombositopeni olduğu,tüm hastaların %25' inin ise hematoloji tarafından ITP nedeniyle takip edilen hastalar olduğunu kaydettik. Hastaların %34,3' ü ise OİHA tanısı almışlardı. Lökopeni %28,1 hastada görülüyor iken lenfopeni %46,8 oranında görülmesini dikkat çekici bulduk.

Şahin ve ark. (%59,8) ve Hiraki ve ark. (%63) da yüksek oranlarda hematolojik anormallikler bildirmişlerdir. Şahin ve ark. %23,9 oranında OİHA ve %22,8 oranında trombositopeniden söz etmiştir. Yine benzer şekilde, Hiraki ve ark. Kanada’ da yaptıkları çalışmada OİHA için %25 ve Trombositopeni için %31 oranlarını bildirmişlerdir. Hastalarımıza hematolojik tutulum açısından baktığımızda hem literatür hem de diğer çalışmalara nispeten daha sık tutulum görülmüştür.

Hastaların takipleri sırasında %37,5 inde böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk olduğu görüldü. Tedavi ve takiplerine göre göre 11 hastaya (%34,3) böbrek biyopsi yapıldığı, bunların 10 tanesine (tüm hastaların %31,25’ i) lupus nefriti teşhisi konulduğu görüldü. Bunların en sık görüleni, 5 hastada diffüz proliferatif (%50) şeklinde idi. Farklı merkezlerde tanı alan JSLE hastalarında ise, renal tutulumun genellikle daha yüksek seviyelerde olduğu görüldü. Gulay ve ark. nın (Filipinler) yaptığı çalışmada renal tutulum %71,7 ile en yüksek seviyede olduğu görüldü. Şahin ve ark. ülkemizde yaptıkları çalışmada, %29,3 lupus nefriti tanısı koymuşlardı ve bizim çalışmamızla benzer olduğu görüldü.

Tablo 5.6. JSLE hastalarda organ ve sistem tutulumlarının kıyaslanması

	Çalışmamız	Şahni ve ark. (2018)	Hoffman ve ark. (2015)	Ramirez ve ark. (2008)	Hiraki ve ark. (2009)	Gulay ve ark. (2011)
Ülke	Türkiye, Konya	Türkiye, İstanbul	Avrupa	Latin Amerika	Kanada	Filipinler
Hasta sayısı	32	92	56	230	256	78
Hematolojik anormallik	78,1	59,8	-	-	63	69,2
OİHA	34,3	23,9	38,5	16,1	25	10,2
Trombositopeni	46,8	22,8	31,5	25,2	31	25,6
Renal tutulum	31,25	29,3	62,5	49,1	55	71,7
Nöropsikiyatrik tutulum	21,8	16,3	14,5	11,3	27	32
Seröz zar tutulumu	18,75	12	16,7	-	-	26,9
Kardiyak tutulum	6,6	2,2	-	-	-	17
Hipertansiyon	6,2	15,2	-	-	-	-
Akciğer tutulumu	3,1	0	-	-	-	21,7

Hastalarımızdan seröz zar tutulumları ayrı ayrı değerlendirildiğinde %18,75 idi. 3 tanesinde plevral effüzyon ve plörit, iki tanesinde peritonit ve bir tanesinde perikardit olduğu öğrenildi. Hoffman ve ark. Avrupa’ da yaptıkları çalışmada seröz zar tutulumunu %16,7, Şahin ve ark. İstanbul’ da %12 olarak bildirmişlerdir ve bu sonuçların bizim çalışmamız ile benzer olduğu görülmüştür.

Hastalarımızdan %21,8’ inde nöropsikiyatrik tutulum mevcut idi. Bunlardan en sık görülen epilepsi idi (3 hasta). Ülkemizde yapılan diğer çalışma (%16,3) ile benzer (Şahin ve ark.) fakat Filipinlerde yapılan Gulay ve ark. nın çalışmasına göre (%32) daha düşük seviyelerde nöropsikiyatrik tutulum olduğu görüldü.

Hastalarımızdan iki tanesinde akciğer tutulumu mevcuttu (%6,2). Şahin ve arkadaşlarının takip ettiği 92 hastada pnömoni raporlanmamıştı. Gulay ve arkadaşları ise %17 vakada pnömoni tarif etmişlerdi.

İki (%6,2) hastamıza rutin takiplerinde hipertansiyon olduğu kayıt edildi. Şahin ve ark. çalışmalarında %15’ e varan sıklıkta hipertansiyon olduğunu rapor etmişlerdi.

Sonuç olarak, çalışmamızda, tarafımıza başvuran SLE hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar verilerini inceledik. Bazı hastalarımız bir haftada bazıları ise birkaç yıl içinde tanı almışlardı. Lupus birçok organ ve sistemi tutabilen bir hastalık olduğundan pek çok sistemik hastalığın ayırıcı tanısına girebilmektedir. Yetişkin SLE ile JSLE bazı farklılıklar göstermektedir ve daha ağır seyredebilmektedir (Bader-Maunirer ve ark. 2005). Klasik prezentasyon şekli tipik bulguları göstermeyebilir. Özellikle malar rash ve fotosensitivite gibi bulgular bilinenin aksine oldukça nadir olarak görülmüştür. JSLE hastaları, tanı, tedavi ve takip esnasında yeni organ tutulumları açısından dikkatle izlenmelidir.

Çalışmamız, ülkemizde JSLE nin klinikopatolojik verileri açısından yapılmış tek merkezli bir çalışmadır. Bundan dolayı hastaların tümüne genellenemeyebilir. Ancak JSLE için bölgemizin verilerini yansıtması açısından önemlidir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza yaklaşık son 10 yılda polikliniğimize başvurarak, jSLE tanısı kesinleşmiş olan 32 hastayı dahil ettik. Bu hastaların verilerini geriye dönük olarak inceledik. Sonuçlarımız şöyleydi;

1. Tanı alan hastalarımızdan 25 tanesi kız 7 tanesi erkek idi (K/E: 3.54/1). Bu oran yurduşu yapılan çalışmalara göre erkek sayısı açısından yüksekti. Özellikle küçük yaş grubunda (<12) erkek oranı daha yüksek (3:1), yaş ile birlikte kızlarda daha sık teşhis konulduğunu bulduk. 12-18 yaş arasında oranımız (K/E: 4/1) idi. Literatüre göre bu oran erkek lehine yüksek bulundu.

2. Şikayet başlama yaşlarına baktığımız zaman, $147,6 \pm 49$ ay (36-210) olarak bulduk. Erkek hastalarımızda şikayetleri $121,5 \pm 63,2$ ayda başlayıp, $143,4 \pm 60$ ayda tanı almışlardı. Ortalam olarak 33 ay daha erken polikliniğimize başvurup 17 ay daha erken tanı almıştı.

3. Yedi yaşın altında tanı alan iki erkek hastamız vardı, kız hastamız yoktu. En küçük tanı alan hastamız 36 aylıktı. En küçük yaşta tanı alan kız hastamız ise 84 aylık idi.

4. Hastalarımızın ebeveynlerine akraba evliliği yönünden baktığımızda, 6 (%18,75) hastamızda akraba evliliği olduğunu, 4 tanesinin 1.derece akraba olduğunu öğrendik.

5. En sık başvuru şikayetlerine baktığımızda eklem şikayetleri (%78,1), iştahsızlık (%43,75), peteşiyel döküntü ve kanama (%25) olduğunu kaydettik.

6. Hastalarımızın ilk başvuru sırasındaki muayene bulgularında, malar rash ve fotosensitivite bilinenin aksine, diğer bulgulara oranla gayet nadir olması dikkat çekici bulundu. Bu oranlar %15,6 olarak bulunmuştur. Hastaların takibi sırasında yıllar içinde bu oranlar biraz daha (%37,5) artabilmektedir.

7. Otoimmün profilde ANA %100 ve Anti dsDNA %97,1 ile en yüksek orana sahip olduklarını gördük. Anti fosfolipid antikor pozitifliği olan hastalarımızın (%48,1) özellikle antifosfolipid antikor sendromu açısından risk altında oldukları (%14,8) ve teşhis edildiğinde profilaktik antikoagülan tedavi başlanmasının önemini vurguladık.

8. Diğer otoantikörlara baktığımızda, ANCA %52, anti histon antikör %20, anti SSA %12, anti RNP antikör %12, Anti Sm antikör %8 ve Anti SSB antikör %4 oranında pozitif bulunmuştur. Dış merkezli birçok hasta serilerine nazaran daha düşük saptanmıştır.

9. En sık sistem tutulumunun, hematolojik anormallikler olduğunu gördük (%78,1). Bunlardan özellikle trombositopeni (%46,8), lenfopeni (%46,8) ve otoimmün hemolitik anemi (%34,3) ön planda idi. ITP tanısı ile takip edilen bazı hastalarımız yıllar içinde (5 yıla kadar) SLE tanısı almıştı (tüm SLE hastalarımızın %25' i).

10. Hastalarımızda lökopeni oranı %28,1 iken lenfopeninin %46,8 olarak bulunması dikkat çekici bulunmuştur. Bu literatür de antilenfosit antikör varlığı ile ilişkilendirilmiş ve sonuçlarımız ile korele bulunmuştur.

11. Direk coombs testi %52,1 hastada pozitif bulunmuştur ve otoimmün hemolitik anemi ile ilişkilendirilmiştir.

12. Hastalarımızda diğer sık tutulan organ ve sistemleri ise, böbrek (%31,25), nöropsikiyatrik (%21,8), akciğer (%12,5), karaciğer (otoimmün hepatit %9,3) ve kalp tutulumu (%7,1) olduğunu gördük.

13. İmmünglobulin E iki hastamızda çok yüksek (788 – 1240 mg/L) bulundu. Fakat yapılan diğer alerji testlerinde patoloji saptanmamıştır. Hastalarımızdan bakılan diğer immünglobulin değerlerinde anlamlı bir patoloji saptamadık.

14. Polikliniğimize başvurduğunda ve tanı aldığında herhangi bir organ tutulumu olmasa da, bazı hastalarımızda zaman içinde nefrotik sendrom, ITP, venöz trombüs gibi kliniklerin ortaya çıktığı görülmüştür. Bu yüzden rutin tetkiklerinde tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, idrar protein atılımı ve bazı hastalarda aktivasyon açısından antikör ve kompleman düzeyleri yakından takip edilmelidir.

15. Polikliniğe başvurduğunda 11 hastada (%34,7) böbrek fonksiyon testlerinde anormallikler görüldü. 7 hastada nefritik, 2 hastada nefrotik düzeyde proteinüri ve bir hastada sebat etmeyen hematüri mevcut idi. bir hastada ise periyodik poliklinik takipleri esnasında nefrotik sendrom geliştiği görüldü.

16. Hematoloji polikliniğine başvuran ve OIHA, ITP gibi tanılar ile takip edilen hastaların bir kısmında yıllar içerisinde JSLE tanısı aldığı görüldü. Bir hastamızda 5 yıllık ITP takibi sonrasında tanı konulmuştu.

17.Otoantikör profillerinde, 13 hastada (%48,1) antifosfolipid antikör pozitifliği görüldü. Antikör pozitifliği olan hastalarımızın yaklaşık 1/3'ünde intravenöz trombus gelişimi bildirilmiştir. Antifosfolipid antikör pozitifliği olan hastalarda profilaktik antikoagülan tedavi kullanmanın önemini vurguladık.

18. Yaygın değişken immün yetmezlik, fonksiyonel NK yetmezliği, talasemi minör, lenfoma, avasküler nekroz, hiperaktif mesaneye bağlı idrar inkontinası gibi klinikler birer hastamızda görüldü. Bu hastalıkların otoimmünite mekanizması ile SLE ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Fakat bu ilişkiyi ortaya koymak için daha geniş kapsamlı çalışmaların gerektiğini düşünüyoruz.

19. SLE beraberinde görülen komplikasyon ve diğer hastalıklar çok geniş bir dağılım gösterdiği için, hastalar yakından izlenmeli ve tüm sistemler gözden geçirilmelidir. Renal tutulum düşünülüp biyopsi yapılan hastalarımızın yaklaşık %50'inde diffüz glomerüler tip tutulum görülmüş olup, literatür bilgisi ile korele bulunmuştur.

20. Hastalarımızda en sık kullandığımız tedaviler, inflamasyonu baskılamak açısından kortikosteroidler ve özellikle cilt bulgusu olanlarda hidroksiklorokin olmuştur.

7. KAYNAKLAR

- Al-Abbad AJ, Cabral DA, Sanatani S, et al. Echocardiography and pulmonary function testing in childhood onset systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2001; 10:32.
- Appel GB, Pirani CL, D'Agati V. Renal vascular complications of systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4:1499.
- Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, et al. Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *J Pediatr* 2005; 146:648.
- Barcellos LF, May SL, Ramsay PP, et al. High-density SNP screening of the major histocompatibility complex in systemic lupus erythematosus demonstrates strong evidence for independent susceptibility regions. *PLoS Genet* 2009; 5:e1000696.
- Barsalou J, Levy DM, Silverman ED. An update on childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25:616.
- Berube C, Mitchell L, Silverman E, et al. The relationship of antiphospholipid antibodies to thromboembolic events in pediatric patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Pediatr Res* 1998; 44:351.
- Blanco-Favela F, Quintal-Alvarez G, Leñós-Miranda A. Association between prolactin and disease activity in systemic lupus erythematosus. Influence of statistical power. *J Rheumatol* 1999; 26:55.
- Boackle SA. Advances in lupus genetics. *Curr Opin Rheumatol* 2013; 25:561.
- Brunner HI, Ruth NM, German A, et al. Initial validation of the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics for childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 57:1174.
- Buratti S, Szer IS, Spencer CH, et al. Mycophenolate mofetil treatment of severe renal disease in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28:2103.
- Casciola-Rosen, L. A., Anhalt, G., & Rosen, A. (1994). Autoantigens targeted in systemic lupus erythematosus are clustered in two populations of surface structures on apoptotic keratinocytes. *Journal of Experimental Medicine*, 179(4), 1317-1330.
- Cavallo, T., & Granholm, N. A. (1990). Bacterial lipopolysaccharide transforms mesangial into proliferative lupus nephritis without interfering with processing of pathogenic

- immune complexes in NZB/W mice. *The American journal of pathology*, 137(4), 971.
- Chiewchengchol D, Murphy R, Morgan T, et al. Mucocutaneous manifestations in a UK national cohort of juvenile-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53:1504.
- Ciftçi E, Yalçinkaya F, Ince E, et al. Pulmonary involvement in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a report of five cases. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43:587.
- Cobo-Ibáñez T, Loza-Santamaría E, Pego-Reigosa JM, et al. Efficacy and safety of rituximab in the treatment of non-renal systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44:175.
- Cohen-Solal JF, Jeganathan V, Hill L, et al. Hormonal regulation of B-cell function and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2008; 17:528.
- Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, et al. Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1966.
- Connective tissue disorders in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:105–113
- Cook Cd, Wedgwood Rj, Craig Jm, et al. Systemic lupus erythematosus. Description of 37 cases in children and a discussion of endocrine therapy in 32 of the cases. *Pediatrics* 1960; 26:570.
- Cooper, G. S., Dooley, M. A., Treadwell, E. L., St Clair, E. W., Parks, C. G., & Gilkeson, G. S. (1998). Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatology*, 41(10), 1714-1724.
- De Inocencio J, Lovell DJ. Cardiac function in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21:2147.
- Delgado EA, Malleson PN, Pirie GE, Petty RE. The pulmonary manifestations of childhood onset systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 19:285.
- Descloux E, Durieu I, Cochat P, et al. Paediatric systemic lupus erythematosus: prognostic impact of antiphospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:183.
- Ebert EC, Hagspiel KD. Gastrointestinal and hepatic manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45:436.

- Euler HH, Harten P, Zeuner RA, Schwab UM. Recombinant human granulocyte colony stimulating factor in patients with systemic lupus erythematosus associated neutropenia and refractory infections. *J Rheumatol* 1997; 24:2153.
- Faurschou M, Starklint H, Halberg P, Jacobsen S. Prognostic factors in lupus nephritis: diagnostic and therapeutic delay increases the risk of terminal renal failure. *Rheumatol* 2006; 33:1563.
- Firkin BG, Buchanan RR, Pfueller S, Ryan P. Lupoid thrombocytopenia. *Aust N Z J Med* 1987; 17:295.
- Gatto M, Zen M, Ghirardello A, et al. Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus. *Autoimmun Rev* 2013; 12:523.
- Gerl V, Lischka A, Panne D, et al. Blood dendritic cells in systemic lupus erythematosus exhibit altered activation state and chemokine receptor function. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1370.
- Glück T, Oertel M, Reber T, et al. Altered function of the hypothalamic stress axes in patients with moderately active systemic lupus erythematosus. I. The hypothalamus-autonomic nervous system axis. *J Rheumatol* 2000; 27:903.
- Gomard-Menesson E, Ruivard M, Koenig M, et al. Treatment of isolated severe immune hemolytic anaemia associated with systemic lupus erythematosus: 26 cases. *Lupus* 2006; 15:223.
- Guevara JP, Clark BJ, Athreya BH. Point prevalence of cardiac abnormalities in children with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2001; 28:854.
- Gulati S, Kumar L. Cardiac tamponade as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus in early childhood. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:279.
- Gulay, C. B., & Dans, L. F. (2011). Clinical presentations and outcomes of Filipinojuvenile systemic lupus erythematosus. *Pediatric Rheumatology*, 9(1), 7.
- Guzman J, Gómez-Ramírez O, Jurencak R, et al. What matters most for patients, parents, and clinicians in the course of juvenile idiopathic arthritis? A qualitative study. *J Rheumatol* 2014; 41:2260.
- H. James W., Graciela S. Alarcon, et al. Early undifferentiated connective tissue disease (CTD). VI. An inception cohort after 10 years; disease remissions and changes in diagnoses in well established and undifferentiated CTD. *J. Rheumatol*, 1999. 26(4):p.816-25

- Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:797.
- Hahn BH. Belimumab for systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2013; 368:1528.
- Harley, J. B., & James, J. A. (1999). Epstein-Barr virus infection may be an environmental risk factor for systemic lupus erythematosus in children and teenagers. *Arthritis & Rheumatology*, 42(8), 1782-1783.
- Harley, J. B., Kelly, J. A., & Kaufman, K. M. (2006, October). Unraveling the genetics of systemic lupus erythematosus. In *Springer seminars in immunopathology* (Vol. 28, No. 2, pp. 119-130). Springer-Verlag.
- Hepburn MJ, English JC 3rd, Keeling JH 3rd. Autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura with the subsequent occurrence of systemic lupus erythematosus. *Cutis* 1997; 60:185.
- Hersh AO, von Scheven E, Yazdany J, et al. Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2009; 61:13.
- Hess E. Drug-induced lupus. *N Engl J Med* 1988; 318:1460-1467.
- Hoffman, I. E., Lauwerys, B. R., De Keyser, F., Huizinga, T. W., Isenberg, D. A., Cebecauer, L., ... & Elewaut, D. (2008). Juvenile onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern compared to adult onset systemic Lupus erythematosus. *Annals of the rheumatic diseases*.
- Iqbal S, Sher MR, Good RA, Cawkwell GD. Diversity in presenting manifestations of systemic lupus erythematosus in children. *J Pediatr* 1999; 135:500.
- Jeganathan V, Grimaldi CM, et al. Sex hormones and SLE: influencing the fate of autoreactive B cells. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 305:67.
- Jolly, C. A., Muthukumar, A., Avula, C. R., Troyer, D., & Fernandes, G. (2001). Life span is prolonged in food-restricted autoimmune-prone (NZB× NZW) F (1) mice fed a diet enriched with (n-3) fatty acids. *The Journal of nutrition*, 131(10), 2753-2760.
- Juřenčák, R., Fritzler, M., Tyrrell, P., Hiraki, L., Benseler, S., & Silverman, E. (2009). Autoantibodies in pediatric systemic lupus erythematosus: ethnic grouping, cluster analysis, and clinical correlations. *The Journal of rheumatology*, jrheum-080588.
- Kashgarian M. Lupus nephritis: lessons from the path lab. *Kidney Int* 1994; 45:928.

- Kelley and Firestein' s Textbook of Rheumatology Textbook, Tenth edition, 2017
- Kiss E, Shoenfeld Y. Are anti-ribosomal P protein antibodies relevant in systemic lupus erythematosus? *Clin Rev Allergy Immunol* 2007; 32:37.
- Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11:352.
- Lee J, Shin EK, Lee SY, et al. Oestrogen up-regulates interleukin-21 production by CD4(+) T lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology* 2014; 142:573.
- Lehman TJ, Singh C, Ramanathan A, et al. Prolonged improvement of childhood onset systemic lupus erythematosus following systematic administration of rituximab and cyclophosphamide. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014; 12:3.
- Lehman, T. J., McCurdy, D. K., Bernstein, B. H., King, K. K., & Hanson, V. (1989). Systemic lupus erythematosus in the first decade of life. *Pediatrics*, 83(2), 235-239.
- Lisukov IA, Sizikova SA, Kulagin AD, et al. High-dose immunosuppression with autologous stem cell transplantation in severe refractory systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13:89.
- Marisa S Klein-Gitelman, MD, MPH. Northwestern University Feinberg School of Medicine, Division of Rheumatology, Children's Memorial Hospital
- Michet Jr CJ et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus and other
- Miescher PA, Tucci A, Beris P, Favre H. Autoimmune hemolytic anemia and/or thrombocytopenia associated with lupus parameters. *Semin Hematol* 1992; 29:13.
- Mina R, von Scheven E, Ardoin SP, et al. Consensus treatment plans for induction therapy of newly diagnosed proliferative lupus nephritis in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:375.
- Mochizuki T, Aotsuka S, Satoh T. Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary disease. *Respir Med* 1999; 93:95.
- Moorthy, L. N., Peterson, M. G. E., Harrison, M. J., Onel, K. B., & Lehman, T. J.A.(2007). Quality of life in children with systemic lupus erythematosus: a review. *Lupus*, 16(8), 663-669.
- Ortega LM, Schultz DR, Lenz O, et al. Review: Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus* 2010; 19:557.

- Oshiro AC, Derbes SJ, Stopa AR, Gedalia A. Anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies associated with cardiac involvement in childhood systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1997; 56:272.
- Panchal L, Divate S, Vaideeswar P, Pandit SP. Cardiovascular involvement in systemic lupus erythematosus: an autopsy study of 27 patients in India. *J Postgrad Med* 2006; 52:5.
- Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677.
- Pineles, D., Valente, A., Warren, B., Peterson, M. G. E., Lehman, T. J. A., & Moorthy, L. N. (2011). Worldwide incidence and prevalence of pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 20(11), 1187-1192.
- Pope J, Jerome D, Fenlon D, et al. Frequency of adverse drug reactions in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30:480.
- Pusongchai, T., Jungthirapanich, J., & Khositseth, S. (2010). Pediatric systemic lupus erythematosus in Thammasat University Hospital. *J Med Assoc Thai*, 93(Suppl 7), S283-S293.
- Putterman C, Furie R, Ramsey-Goldman R, et al. Cell-bound complement activation products in systemic lupus erythematosus: comparison with anti-double-stranded DNA and standard complement measurements. *Lupus Sci Med* 2014; 1:e000056.
- Quismorio FP Jr. Clinical and pathologic features of lung involvement in systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Dis* 1988; 9:297.
- Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2008; 358:929.
- Ramirez Gomez, L. A., Uribe Uribe, O., Osio Uribe, O., Grisales Romero, H., Cardiel, M. H., Wojdyla, D., ... & Grupo Latinoamericano de Estudio del Lupus (GLADEL). (2008). Childhood systemic lupus erythematosus in Latin America. The GLADEL experience in 230 children. *Lupus*, 17(6), 596-604.
- Richer O, Ulinski T, Lemelle I, et al. Abdominal manifestations in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:174.
- Roldan CA, Shively BK, Lau CC, et al. Systemic lupus erythematosus valve disease by transesophageal echocardiography and the role of antiphospholipid antibodies. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1127.

- Rubin RL. Drug-induced lupus. *In* Wallace DJ, Hahn BH (eds), *Dubois' Lupus Erythematosus*, 5th Edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997;871.
- Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:920.
- Sahin, S., Adrovic, A., Barut, K., Canpolat, N., Ozluk, Y., Kilicaslan, I., ... & Kasapcopur, O. (2018). Juvenile systemic lupus erythematosus in Turkey: demographic, clinical and laboratory features with disease activity and outcome. *Lupus*, 27(3), 514-519.
- Sakarcan A, Stallworth J. Systemic lupus erythematosus and thrombotic thrombocytopenic purpura: a case and review. *Pediatr Nephrol* 2001; 16:672.
- Samad AS, Lindsley CB. Treatment of pulmonary hemorrhage in childhood systemic lupus erythematosus with mycophenolate mofetil. *South Med J* 2003; 96:705.
- Schmugge M, Revel-Vilk S, Hiraki L, et al. Thrombocytopenia and thromboembolism in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2003; 143:666.
- Schultz, D. R., & Arnold, P. I. (1993, June). Heat shock (stress) proteins and autoimmunity in rheumatic diseases. *In* *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 22, No. 6, pp. 357-374). WB Saunders.
- Seligman VA, Lum RF, Olson JL, et al. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002; 112:726.
- Stagi S, Cavalli L, Bertini F, et al. Vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile-onset systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. *Lupus* 2014; 23:1059.
- Stichweh D, Arce E, Pascual V. Update on pediatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:577.
- Stricker RB, Davis JA, Gershow J, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus. Case report and literature review from the plasmapheresis era. *J Rheumatol* 1992; 19:1469.
- Sundsford, A., Osei, A., Rosenqvist, H., Van Ghelue, M., Silsand, Y., Haga, H. J., ... & Moens, U. (1999). BK and JC viruses in patients with systemic lupus erythematosus: prevalent and persistent BK viruria, sequence stability of the viral regulatory regions, and nondetectable viremia. *The Journal of infectious diseases*, 180(1), 1-9.

- Tartaglione A, Sag E, Batu ED, et al. Performance of the new SLICC classification criteria in childhood systemic lupus erythematosus: a multicentre study. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32:440.
- Uramoto, K. M., Michet Jr, C. J., Thumboo, J., Sunku, J., O'fallon, W. M., & Gabriel, S. E. (1999). Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950–1992. *Arthritis & Rheumatology*, 42(1), 46-50.
- Van Vollenhoven RF, Mosca M, Bertsias G, et al. Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:958.
- Voulgarelis M, Kokori SI, Ioannidis JP, et al. Anaemia in systemic lupus erythematosus: aetiological profile and the role of erythropoietin. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:217.
- Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65:521.
- Wong M, Tsao BP. Current topics in human SLE genetics. *Springer Semin Immunopathol* 2006; 28:97.
- Wright TB, Shults J, Leonard MB, et al. Hypovitaminosis D is associated with greater body mass index and disease activity in pediatric systemic lupus erythematosus. *J Pediatr* 2009; 155:260.
- Wucherpfennig KW, Strominger JL. Selective binding of self peptides to disease-associated major histocompatibility complex (MHC) molecules: a mechanism for MHC-linked susceptibility to human autoimmune diseases. *J Exp Med* 1995; 181:1597.
- Yu F, Wu LH, Tan Y, et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int* 2010; 77:820.