

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

**PEDİATRİK SLE (SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS)
HASTALARINDA NÖROPSİKİYATRİK TUTULUM VE
PSİKOMETRİK DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emil ALİYEV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

ANKARA

2019

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

**PEDİATRİK SLE (SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS)
HASTALARINDA NÖROPSİKİYATRİK TUTULUM VE
PSİKOMETRİK DURUMUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emil ALİYEV

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yelda BİLGİNER**

**ANKARA
2019**

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasından bana destek olan, benim hep yanımda olan ve bana anlayışla yaklaşan, kendimi bu süreçte en şanslı hissetmeme neden olan, özel hayatı ve akademik hayatındaki mükemmel dengesini daima örnek aldığım, sevgili tez hocam Prof. Dr. Yelda Bilginer'e sonsuz şükran ve saygılarımı sunarım.

Her zaman yanımda olan, araştırma görevliliğine başladığım andan itibaren sadeliği ve bilimselliği ile beni hep etkileyen sevgili hocam Prof. Dr. Seza Özen'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tüm yardımlarının yanı sıra, bana hep ablalık yapan, en zor ve çaresiz zamanlarımda yanımda olan, yol göstericim, sevgili yan dal uzmanım Uzm. Dr. Selcan Demir'e her şeyden önce candan samimiyeti için teşekkürlerimi borç bilirim.

Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda geçirdiğim süre boyunca desteklerini esirgemeyen Dr. Erdal Sağ, Dr. Ümmüşen Akçakaya, Dr. Erdal Atalay'a, hemşire, sekreter ve tıbbi personel görevlilerine teşekkür ederim.

Çalışmaya destek olan diğer Bilim Dalları ve değerli hocalarım Prof. Dr. Ebru Çengel Kültür, Doç. Dr. Halime Tuna Çak Esen, Prof. Dr. Banu Anlar, Doç. Dr. Alparslan Alp ve ekibin her zaman bir parçası olan psikolog meslektaşlarıma minnettarım.

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi'ndeki eğitim hayatım boyunca üzerimde emeği olan tüm hocalarıma, çalışma arkadaşlarıma, meslektaşlarıma ve bana iyiliği dokunan tüm personele derin şükranlarımı sunarım.

Hayatım boyunca dünyayı benim için hep daha iyi yer haline getiren, benim yol göstericim, azmi ve başarıları ile bana ilham kaynağı olan, her daim yanımda olmasını istediğim, benim için her şeyin en iyisini isteyen ve yapan, bugüne kadar elde ettiğim tüm başarıların mimarı, kendisinin deyimini ile 'gurur duyduğum eserimsin' diye övgü aldığım, canım annem Yrd. Doç. Dr. Rahime Aliyeva'ya, ileri görüşleri ile hep beni daha yükseklerle taşıyan canım babama, ağabeylerime sevgi ve saygılarımı sunarım.

Son olarak hayatıma renk katan, benim için karanlığı aydınlık yapan, yol yoldaşım, can arkadaşım, sırdaşım, zor zamanlarımda hep yanımda olan, beni benden

çok seven ve çalışma ekibimizin bel kemiklerinden biri, canım nişanım ve müstakbel eşim Dr. Ecem Selin Akbaş'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Tezimi, sonsuz Doğu Işığı'na uğurladığımız ailemin bir parçası olan, her zaman özlem duyacağım, canım yeğenlerimin annesi, bizlerden müessif bir kaza sonucu ayrılan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı Dr. Natavan Aliyeva'nın ve canım kardeşim, her zaman özlem duyduğum, her zaman kalbimizde ve akıllarımızda, gelecek ailemde yaşayacak olan, lanet terröre kurban giden Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi 2. sınıf öğrencisi Dr. Berkay Akbaş'ın aziz ruhlarına ithaf ediyorum.

Dr. Emil Aliyev

Ankara, 2019

ÖZET

Aliyev E. Pediatrik SLE (Sistemik Lupus Eritematozus) hastalarında nöropsikiyatrik tutulum ve psikometrik durumun değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Tezi. Ankara 2019.

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) çoklu organ tutulumu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Nöropsikiyatrik tutulum hastaların %20-27'sinde görülmektedir. Tanı alan SLE hastalarının yaklaşık 1/4'ü, tanı aldıktan 2 yıl sonra nöropsikiyatrik SLE geliştirmektedir. Çalışmanın amacı SLE hastalarında nörolojik, psikiyatrik ve bilişsel tutulum ve bulgular gelişmeden riskli grupları belirlemek, aynı zamanda hastaların uyku kalitesini, kaygı ve depresyonunu, akranları ile ilişkisini ve yaşam kalitesini değerlendirmektir. Araştırma kapsamında çalışmaya toplam 98 çocuk ve ergen alınmıştır. Hastaların 61'i kız (%62,2), 37'si (%37,8) erkekti. Bunlardan 34'ü (%34,7) SLE hastasıydı, hasta kontrol grubu olarak 31 (%31,6) Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA) hastası ve 33 (%33,7) sağlıklı çocuk ve ergen vardı. Sistemik Lupus Eritematozus hastalarının çalışmaya alınma yaş ortancası 17 (12-21), takip süresi ortancası ise 4 (0-13) yıldır. Yapılan psikiyatrik tarama sonucu SLE hastalarında ayrılık anksiyetesi ve yaygın anksiyete bozukluğu, özgül fobi anlamı olarak sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık görüldü (sırasıyla $p=0,054$, $p=0,052$, $p=0,018$). Çalışmada çocuk/ergenlere Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-IV (WÇZÖ-IV) de uygulandı. Uygulanan test sonuçlarında Algısal Akıl Yürütme Dönüştürülmüş Puanı (AAAYDP) ve Algısal Akıl Yürütme Standart Puanı (AAAYSP) SLE hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $p=0,039$, $p=0,046$). Sözel Kavrama Standart Puanı ile 'kavrama' ve 'simge arama' alt testi, SLE hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptandı (sırasıyla $p=0,046$, $p=0,017$, $p=0,036$). Bu çalışma pediatrik SLE hastalarında nörobilişsel ve nöropsikolojik testlerle, hastalık daha klinik bulgu vermeden, erken nöropsikiyatrik tutulumları göstermesi açısından literatürde ilk olma özelliği taşımaktadır. Aynı zamanda SLE hastalarında psikiyatrik tanı insidansı ve bunun SLE tutulumu ile ilişkili olup olmadığı sorgulanmıştır. Bu çalışma verileri ışığında nörolojik belirti ve bulguları olmasa da SLE hastalarının, hastalık aktivitesinden bağımsız olarak, nörobilişsel ve nöropsikolojik testlerle değerlendirilmesini,

nöropsikiyatrik tutulum açısından yakın takip edilmesini ve gerekli durumlarda testlerin tekrarlanması önermekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), SLEDAI, Nöropsikiyatrik SLE (NPSLE), nörokognitif bozukluk, nöropsikolojik değerlendirme, psikometrik test, psikiyatrik tarama, nörolojik muayene, K-SADS, PUKİ, CDI, çocuk ve ergenlerde yaşam kalitesi ölçeği, GGA, WISC-IV, WISC-IV alt testler, WISC-IV puan kümeleri

ABSTRACT

Aliyev E. Evaluation of neuropsychiatric involvement and psychometric status in pediatric Systemic Lupus Erythematosus (SLE). The thesis of Hacettepe University Faculty of Medicine, Child Health and Diseases. Ankara 2019.

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is an autoimmune disease characterized by multiple organ involvement. Neuropsychiatric involvement is seen in 20-27% of patients. Approximately 1/4 of diagnosed SLE patients develop neuropsychiatric SLE 2 years after diagnosis. The aim of the study was to determine the risky groups before the development of neurological, psychiatric and cognitive involvement and findings in SLE patients, as well as to evaluate sleep quality, anxiety and depression, relationship with peers and quality of life. Ninety eight children and adolescents were included in the study. 61 (62.2%) of the patients were female and 37 (37.8%) were male. Research group included 34 (34.7%) SLE patients, 31 (31.6%) JIA patients, and 33 (33.7%) healthy children and adolescents. The median age of the patients was 17 (12-21) years, and the median follow-up period was 4 years (0-13). The median SLEDAI of the patients was 2 points (0-19). As a result of psychiatric screening, separation anxiety disorder, generalized anxiety disorder and specific phobia were significantly more common in SLE patients than in healthy controls (respectively $p=0,054$, $p=0,052$, $p=0,018$). The Wechsler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV) was applied to children and adolescents. In the test results, Perceptual Reasoning Converted Index (PRCI) and Perceptual Reasoning Standard Index (PRSI) were significantly lower in SLE patients compared to the healthy control group (respectively $p=0,039$, $p=0,046$). The ‘comprehension’ subtest, ‘symbol search’ subtest and Verbal Comprehension Standard Index (VCSI) were found significantly lower in SLE patients compared to the healthy control group (respectively $p=0,046$, $p=0,017$, $p=0,036$). This study is the first in the literature about this field. It is important to show early neuropsychiatric involvement with neurocognitive and neuropsychological tests in pediatric SLE patients. We also examined the incidence of psychiatric diagnosis in SLE patients. SLE patients should be evaluated with neurocognitive and neuropsychological tests regardless of disease activity, even though they do not have neurological signs and symptoms. Patients

should be closely monitored for neuropsychiatric involvement and tests should be repeated if necessary.

Keywords: Systemic Lupus Erythematosus (SLE), SLEDAI, Neuropsychiatric SLE (NPSLE), neurocognitive disorder, neuropsychological assessment, psychometric test, psychiatric screening, WISC-IV, WISC-IV subtests, clusters of WISC-IV score

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xix
TABLOLAR DİZİNİ	xxi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)	3
2.1.1. Sistemik Lupus Eritematozusun Tarihçesi	3
2.1.2. Sistemik Lupus Eritematozusun Epidemiyolojisi	4
2.1.3. Hastalığın Etiyopatogenezi	5
2.1.4. Genetik	6
2.1.5. Çevresel Faktörler	8
2.1.6. Hormonal Faktörler	11
2.1.7. Sistemik Lupus Eritematozusta İmmünite	12
2.2. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalığında Klinik	24
2.2.1. Konstitüsyonel semptomlar	24
2.2.2. Mukokutanöz tutulum	24
2.2.3. Kas-iskelet sistemi tutulumu	26
2.2.4. Böbrek tutulumu	27
2.2.5. Nöropsikiyatrik tutulum	29
2.2.6. Kalp-damar sistemi tutulumu	34
2.2.7. Solunum sistemi tutulumu	35
2.2.8. Gastrointestinal sistem tutulumu	38
2.2.9. Endokrin organ tutulumları	40
2.2.10. Oküler tutulum	41
2.2.11. Retiküloendotelyal Sistem tutulumu	41
2.2.12. Hematolojik tutulum	41

2.3. Sistemik Lupus Eritematozusta laboratuvar bulguları	45
2.4. Sistemik Lupus Eritematozusta tanı kriterleri	46
2.5. Sistemik Lupus Eritematozusta hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi	49
2.6. Sistemik Lupus Eritematozusta klinik seyir	51
2.6.1. Sistemik Lupus Eritematozusta Mortalite	51
2.6.2. Sistemik Lupus Eritematozusta Morbidite	53
2.6.3. Sistemik Lupus Eritematozusta Yaşam Kalitesi	54
2.7. Sistemik Lupus Eritematozusta Biyobelirteçler	54
2.8. Sistemik Lupus Eritematozusta tedavi	55
2.8.1. Nöropsikiyatrik SLE’de tanı ve tedavi	61
3. GEREÇ ve YÖNTEM	63
3.1. Çalışma Verileri	63
3.2. Kullanılan gözlem ve laboratuvar teknikleri	65
3.3. Çalışmanın uygulanması	66
3.4. Veri toplama araçları	68
3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu	68
3.4.2. Hastalık Değerlendirme Formu	68
3.4.3. Hastalık Aktivitesi Formu	68
3.4.4. Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA)	68
3.4.5. Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇYKÖ)	68
3.4.6. Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ)	69
3.4.7. Çocuklar için Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri (ÇDKE-ÇSKE)	70
3.4.8. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)	70
3.4.9. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi- Şimdi ve yaşam boyu versiyonu (ÇDŞG-ŞY)	71
3.4.10. Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-IV (WÇZÖ-IV)	71
3.5. Çalışma Kaynakları	72
3.6. İstatistiksel Yöntemler	72
4. BULGULAR	73
4.1. Çalışma grubunun genel özellikleri	73
4.2. Lupus hastalarının, hasta ve sağlıklı kontrol grubunun ve ebeveynlerinin eğitim durumunun karşılaştırılması	74

4.3. Lupus hastalarında tanı anında ve vizit sırasında mevcut olan organ tutulumlarının değerlendirilmesi	76
4.4. Sistemik Lupus Eritematozus ve JIA hastalarının kullandığı medikal tedavilerin değerlendirilmesi	77
4.5. Çalışma grubunun tansiyon değerlerinin karşılaştırılması	78
4.6. Lupus hastalarında laboratuvar bulgularının ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi	79
4.7. Olguların psikiyatrik bulgularının değerlendirilmesi	81
4.8. Çocuk veya ergen ve ebeveynlerin doldurdıkları hayat kalitesini ölçen anketlerin değerlendirilmesi	84
4.9. Güçler ve Güçlükler Anketinin (GGA) değerlendirilmesi	88
4.10. Çocuk ve ergenlerde uyku kalitesinin değerlendirilmesi	89
4.11. Çocuk/ergenlerde WISC-IV (WÇZÖ-IV) zeka testi sonuçlarının ve kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi	91
5. TARTIŞMA	100
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	119
7. KAYNAKLAR	124
8. EKLER	
Ek 1. Etik Kurul Onayı	
Ek 2. Bilimsel Araştırma Projeleri Kapsamlı Araştırma Projesi Onayı	
Ek 3. Sosyodemografik ve Hastalık değerlendirilme formu	
Ek 4. Aydınlatılmış Ebeveyn Onam Formu (Çalışma Grubu)	
Ek 5. Aydınlatılmış Çocuk/Ergen Onam Formu (Çalışma Grubu)	
Ek 6. Aydınlatılmış Ebeveyn Onam Formu (Hasta Kontrol Grubu)	
Ek 7. Aydınlatılmış Çocuk/Ergen Onam Formu (Hasta Kontrol Grubu)	
Ek 8. Aydınlatılmış Ebeveyn Onam Formu (Sağlıklı Kontrol Grubu)	
Ek 9. Aydınlatılmış Çocuk/Ergen Onam Formu (Sağlıklı Kontrol Grubu)	
Ek 10. Araştırma Projesi Hak Sahipliği Beyan Formu	
Ek 11. SLE Hastalık Aktivitesi İndeksi (SELENA modifikasyonu) formu	
Ek 12. Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği (Kendisi)	
Ek 13. Çocuklar İçin Sürekli Kaygı Envanteri	
Ek 14. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi formu	

Ek 15. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği

Ek 16. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği Ergen Değerlendirme Formu

Ek 17. Güçler ve Güçlükler Anketi Formu

Ek 18. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği - Ebeveyn Değerlendirme Formu

Ek 19. Ergenler İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği - Ebeveyn Değerlendirme Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAYPD	: Algısal Akıl Yürütme Dönüştürülmüş Puanı
AAYS	: Algısal Akıl Yürütme Standart Puanı
ACR	: American College of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Derneği)
AFAS	: Antifosfolipid Antikor Sendromu
aKİT	: allojenik Kemik İliği Transplantasyonu
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANA	: Anti-nükleer antikor
anti-CCP	: anti-Cyclic Citrullinated Peptid
anti-ds-DNA	: anti-çift sarmal-deoksiribonukleik asit
anti-NMDAR	: anti-N-metil-D-aspartat reseptör
anti-NR2	: anti-NMDAR alt ünitesi 2
anti-RNP	: anti-ribonukleoprotein
anti-Sm	: anti-Smith
anti-snRNP	: anti-small nucleolar ribonuclear protein
APC	: Antigen Presenting Cell (Antijen Sunan Hücreler)
ASB	: Akut Stres Bozukluğu
ASH	: Antijen Sunan Hücreler
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BCMA	: B Cell Maturation Antigen (B hücre matürasyon antijeni)
BFT	: Böbrek Fonksiyon Testleri
BILAG	: the British Isles Lupus Assesment Group Index (İngiliz Lupus Değerlendirme Grubu İndeksi)
BLyS	: B Lymphocyte Stimulator Protein (B hücre stimulatör protein)
BMD	: Bone Marrow Density (Kemik Mineral Dansitesi)
BMI	: Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)
BOLD	: Blood oxygen dependent imaging (Kan oksijenine bağlı görüntüleme)
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BPA	: Bisfenol A

BT	: Bilgisayar Tomografi
BUN	: Blood Urine Nitrogen (Kan Üre Azotu)
C1q	: Kompleman 1q
C2	: Kompleman 2
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
CAPS	: Catastrophic Antiphospholipid Syndrome (Katastrofik Antifosfolipid Sendromu)
CD	: Closter of Differentiation (Farklılaştırma Kümesi)
CDC	: Centers for Disease Control and Prevention (Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri)
CDI	: Children Depression Inventory (Çocuklarda Depresyon Envanteri)
CH50	: Hemolitik Kompleman 50
CK	: Creatine Kinase (Kreatin Kinaz)
CLE	: Cutaneos Lupus Eritematosus (Kutanöz Lupus Eritematosus)
CMV	: Cytomegalovirus (Sitomegalovirüs)
CRP	: C-reaktif protein
CTLA-4	: Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 (Sitotoksik T hücre antijeni-4)
ÇBDP	: Çalışma Belleği Dönüştürülmüş Puanı
ÇBSP	: Çalışma Belleği Standart Puanı
ÇDKE	: Çocuk için Durumluluk Kaygı Envanteri
ÇDÖ	: Çocuklarda Depresyon Ölçeği
ÇDŞG-ŞY	: Çocukları için Duygulanım bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi – Şimdi ve Yaşam boyu
ÇYKÖ	: Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği
ÇSKE	: Çocuklar için Sürekli Kaygı Envanteri
DB	: Davranım Bozukluğu
DDB	: Duygudurum Bozukluğu
DEHB	: Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DESB	: Dietilstilbestrol
DHEA	: Di-hidro-epiandosteron
DKB	: Diastolik Kan Basıncı

DLCO	: Diffusing capacity for carbon monoxide (Karbon-monooksit difüzyon kapasitesi)
ds-DNA	: çift sarmal-deoksiribonükleik asit antikoru
E2	: Estradiol 2
EBV	: Ebstein Barr Virüsü
EEG	: Elektroensefalografi
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testi)
EM	: Elektron Mikroskobu
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
FasL	: Fas ligandı
f-MRG	: fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
GGA	: Güçler ve Güçlükler Anketi
GİS	: Gastrointestinal sistem
GN	: Glomerülonefrit
HFS	: Hemofagositik Sendrom
HLA	: Human Leucocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
HRCT	: High Resolution Computer Tomography (Yüksek Rezonanslı Bilgisayar Tomografi)
HÜS	: Hemolitik Üremik Sendrom
IFN-γ	: İnterferon-gama
Ig	: İmmünglobulin
IgA	: İmmünglobulin A
IgG	: İmmünglobulin G
IL-1	: İnterlökin-1
IL-2	: İnterlökin-2
IL-4	: İnterlökin-4
IL-5	: İnterlökin-5
IL-10	: İnterlökin-10
IL-12	: İnterlökin-12
IL-17	: İnterlökin-17

ILAR	: International League Against Rheumatism (Romatizma Karşıtı Uluslararası Topluluk)
IM	: Işık Mikroskobu
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
İF	: İmmünfloresan
İHDP	: İşleme Hızı Dönüştürülmüş Puanı
İHSP	: İşleme Hızı Standart Puanı
İTP	: İmmün Trombositopenik Purpura
İV	: İntravenöz
JDM	: Jüvenil Dermatomiyozi
JİA	: Jüvenil İdiyopatik Artrit
KAS	: Küçülmüş Akciğer Sendromu
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KD	: Kognitif Disfonksiyon
Kİ	: Kemik İliği
KİT	: Kemik İliği Transplantasyonu
K-SADS	: Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (bakınız: ÇDŞG-ŞY kısaltması)
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
LAK	: Lupus Antikoagulanı
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LE	: Lupus Eritematozus
LN	: Lupus Nefriti
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MB	: Motor Bozukluk
MBP	: Mannose Binding Protein (Mannoz Bağlayıcı Protein)
MHC	: Major Histocompatibility Complex (Majör Doku Uyum Kompleksi)
MKHN	: Mezenşimal Kök Hücre Nakli
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MNH	: Mononükleer Hücre
MPz	: Metil-prednizolon
m-RNA	: Messenger-RNA (haberci-RNA)

MWU	: Mann Whitney U
NGAL	: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin)
NK	: Natural Killer (Doğal Öldürücü)
NP	: Nöropsikiyatrik
NPSLE	: Nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus
NSAİİ	: Non-steroid anti-inflamatuvar ilaç
OİTP	: Otoimmün Trombositopenik Purpura
OKB	: Obsesif Kompulsif Bozukluk
oKİT	: otolog Kemik İliği Transplantasyonu (Nakli)
PARP	: poli-ADP-riboz polimeraz
PCP	: Pneumocystis carini pnömonisi
Ped-ANAM	: Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics (Pediatrik Otomatik Nöropsikolojik Değerlendirme Testleri)
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PRL	: Prolaktin
PUKİ	: Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi
RES	: Retiküloendotelyal Sistem
RF	: Romatoid Faktör
SCLE	: Subakut Kutanöz Lupus Eritematozus
SELENA	: Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus Assesment (Lupus Eritematozus Değerlendirilmesinde Östrojenlerin Güvenliği)
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SKDP	: Sözel Kavrama Dönüştürülmüş Puanı
SKSP	: Sözel Kavrama Standart Puanı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SLEDAI	: SLE Disease Activity Index
SLICC	: Systemic Lupus International Collaborating Clinic
SPECT	: Single-photon emission computed tomography
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SS	: Sistemik Skleroz

SSS	: Santral Sinir Sistemi
STAT-1	: Signal transducer and activator of transcription protein-1 (Sinyal çevirici ve transkripsiyon aktivatör protein-1)
STAT-4	: Signal transducer and activator of transcription protein-4 (Sinyal çevirici ve transkripsiyon aktivatör protein-4)
SVH	: Serebrovasküler Hastalık
SVO	: Serebrovasküler Olay
TAC1	: Transmembran aktivatör ve siklofilin ligand interaktörü
Th1	: T hücre 1
Th2	: T hücre 2
Th17	: T hücre 17
TİT	: Tam İdrar Analizi
TGF-β	: Transforming Growth Factor-beta (Dönüştüren Büyüme Faktörü- beta)
TLR	: Toll-like receptor (Toll benzeri reseptör)
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-alfa
TÖZP	: Tüm Ölçek Zeka Puanı (Dönüştürülmüş)
TÖZSP	: Tüm Ölçek Zeka Standart Puanı
TPHA	: Treponema Pallidum Hemagglutinasyon Assay
TTP	: Trombik Trombositopenik Purpura
UV	: Ultraviole
VDRL	: Venereal Disease Research Laboratory Test (Zührevi Hastalıkları Araştırma Laboratuvarı Testi)
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WÇZÖ-IV	: Wechsler Çocuk için Zeka Ölçeği – IV
WISC-IV	: The Wechsler Intelligence Scale for Children – IV (bakınız: WÇZÖ-IV kısaltması)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Hormonlar, genetik risk faktörleri ve DNA metilasyonunun hastalık alevlenmesi üzerindeki etkisinin görseli	11
2.2. T regülatör hücrelerin adaptif immünitinin kontrolündeki rolü	14
2.3. APC, yani ASH'nin T hücreye antijen sunması ve IL-12 ile T hücrenin Th1 hücreğine farklılaşması	17
2.4. APC yani ASH'nin T hücreye antijen sunması ve IL-6 ve IL-23 aracılığı ile T hücrenin Th17 hücreğine farklılaşması	18
2.5. Nöropsikiyatrik SLE'de örtüşen klinik bulgular	32
2.6. Hastalıkta mental fonksiyonlara etki eden ve sebep oluşturan faktörler	33
2.7. Pediatrik SLE'de kullanılan immünsüpresif ve biyolojik ajanların etki mekanizmalarının şematik özeti	61
2.8. Nöropsikiyatrik SLE'de tanı ve tedavi algoritması	62
4.1. Olguların boy, kilo ve VKİ Z skorlarının şematik tasviri	74
4.2. Vizit sırasında hastaların aldığı tedavilerin karşılaştırılması	77
4.3. Çalışma grubu çocuk ve ergenleri arasında K-SADS taraması ile tanı almış ve/veya belirti gösteren hasta sayısı yüzdeleri ve farkları	84
4.4. Çocuk ve ergenler tarafından doldurulan ÇDÖ, ÇSKE ve ÇDKE'nin çalışma grupları arasında ortalama ve maksimum puan farklarının diagram görüntüsü	86
4.5. Çocuk/ergen ve ebeveynler tarafından doldurulan anketlerden elde edilen ÇYKÖ alt puanlarının çalışma grupları esas alınarak karşılaştırılması	87
4.6. Çocuk/ergen ve ebeveynler tarafından doldurulan anketlerden elde edilen verilerin ÇYKÖ alt puanları esas alınarak karşılaştırılması	88
4.7. GGA alt başlıkları ile araştırma gruplarının karşılaştırılması	89
4.8. PUKİ toplam skoru ve alt başlıkları ile çalışma gruplarının karşılaştırılması	91
4.9. Gruplara göre WISC-IV standart puanlar arasındaki farklar	92
4.10. Çalışma gruplarının WISC-IV sözel kavrama standart puanları açısından mukayeseli görseli	93

4.11.	Çalışma gruplarının WISC-IV algısal akıl yürütme standart puanları açısından farkı ele alan görseli	94
4.12.	Gruplara göre WISC-IV dönüştürülmüş puanlar arasındaki farklar	95
4.13.	WÇZÖ-IV alt testlerinin gruplara göre puan dağılımı	96
4.14.	Gruplar arasında 'simge arama' alt testi açısından farkı değerlendiren görsel	97
4.15.	Gruplar arasında 'kavrama' alt testi açısından farkı değerlendiren diyagram	98
4.16.	TÖZP ile SLEDAI arasındaki korelasyon analizi	99

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. SLE ile ilgili öne çıkan hastalık yapıcı gen bölgeleri	8
2.2. İlaç ilişkili SLE’de hastalığı tetikleyen ajanlar	10
2.3. Sistemik Lupus Eritematozus hastalarında sitokinler	16
2.4. Pediatrik SLE’de otoantikolar	20
2.5. Pediatrik NPSLE’de otoantikolar	22
2.6. Lupus Nefritinin histopatolojik sınıflandırması.	28
2.7. ACR’ye göre Nöropsikiyatrik Tutulum	30
2.8. Pediatrik SLE’nin pulmoner tutulumları ve sıklıkları	38
2.9. Pediatrik SLE’de antifosfolipid antikorlarının öne çıkan klinik özellikleri	44
2.10. Pediatrik SLE’de antifosfolipid antikorlarının öne çıkan laboratuvar özellikleri	45
2.11. 1997’de revize edilmiş ACR 1982 SLE tanı kriterleri	47
2.12. Sistemik Lupus Eritematozus için 2012 SLICC kriterleri	48
2.13. SELENA Modifikasyonlu SLEDAI skorlaması	50
2.14. Pediatrik SLE’de son 40 yılda yapılan bazı çalışmalardaki ölüm oranları	52
2.15. Pediatrik SLE ilişkili öne çıkan başlıca morbidite klinikleri	53
2.16. Pediatrik SLE’de genel yönetim ve glukokortikoidlerin kullanımı	57
2.17. Pediatrik SLE’de sık kullanılan farmakolojik ajanlar ve özellikleri	59
4.1. Olguların demografik ve bireysel/ebeveyn eğitim özellikleri	75
4.2. Lupus hastalarının klinik özellikleri	76
4.3. Olguların kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması	79
4.4. Hastaların vizit sırasında değerlendirilen laboratuvar bulguları	80
4.5. WISC-IV alt testlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirilmesi	97
5.1. Dönüştürülmüş Puan Bileşimleri	114

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik lupus eritematosus (SLE), otoantikörlerin varlığı ve çoklu sistem tutulumu ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Hastalar döküntü ve artrit gibi hafif seyirli bir tablodan, hayatı tehdit eden organ tutulumlarına kadar değişen klinik yelpazede bulgularla başvurabilir. Sistemik Lupus Eritematozus tanısı alan hastaların yaklaşık %25'i tanı aldıktan 2 yıl sonra 'nöropsikiyatrik SLE' (NPSLE) geliştirmektedir ve nörokognitif bozukluklar nöropsikiyatrik SLE'nin bir parçası olabilmektedir. Hastalığın gürültülü doğası gereği nörokognitif bozukluklara ait semptomlar gözardı edilebilmekte ve tanı konulduğunda geri dönüşümsüz hasarlarla karşımıza çıkabilmektedir.

Çalışmada daha önceden nörolojik tutulum göstermeyen lupus hastaları çalışmaya alınmıştır. Hasta kontrol grubu olarak teorik olarak nörolojik tutulum hiç göstermeyen Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA) hastaları kronik inflamasyon grubunu temsil ederken, sağlıklı kontrol grubu olarak ise Lupus hastalarının yakın çevresinden kişilerin seçilmesine özen gösterilmiştir. Çalışmaya alınan hastalara önce Çocuk Nöroloji uzmanı tarafından detaylı nörolojik muayene yapılarak herhangi bir patolojinin olmadığı tespit edilmiş, sonrasında hastalar Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı tarafından bilişsel ve klinik olarak değerlendirilmiştir. Hastalara 'The Wechsler Intelligence Scale for Children – IV' (WISC-IV) zeka testi uygulanmıştır. Çalışma kapsamında Çocuk Romatolojisi Polikliniğinde alınan rutin poliklinik kan ve idrar örnekleri değerlendirilmiştir. Ayrıca SLE hastalarının klinik gidişi ve hastalık aktiviteleri, büyüme-gelişme gibi değerlendirilmeleri rutin poliklinik kontrolleri sırasında yapılmıştır.

Çalışmamızda hastalığın, hastaların yaşam ve uyku kalitesi, zeka ve psikiyatrik diğer parametreleri üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Biz, nöropsikiyatrik SLE (NPSLE) tanısının gerçek insidansının, mevcut tanı kriterlerindeki yetersizlikler nedeniyle daha yüksek olduğunu, bunun en önemli nedeninin kavram karışıklığı ve tanı için gereken yöntemlerin eksikliğinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Hastaların özellikle SLE primer hastalık tutulumu nedeniyle nörobilişsel ve nöropsikolojik etkilenmelerinin olduğunu, hastalık remisyonda olsa bile, pratikte görüyoruz. Bize göre nöropsikobilişsel olarak

etkilenmiş SLE hastaları, görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri ile doğrulanmasa bile riskli grubu oluşturduklarını, bunun için ileri izlemde görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri ile tanı konacak kadar, yani mevcut NPSLE kriterleri ile tanınabilecek klinik bulgularla karşımıza çıkacaklardır ki, bu da hastalara müdahale şansımızın azaldığı anlamına gelmektedir. Onu da ekleyelim ki, prelinik fazda olan ve tanı kriterlerini karşılamayan NPSLE vakaları mevcuttur. Amacımız zeka testi gibi basit ve uygulanabilir testin, aslında SLE hastalarının kognitif fonksiyonlarının değerlendirmesinde kullanılabileceğini, etkilenmiş olan hastaların ise NPSLE açısından riskli hasta grubunun oluşturulmasında önem arz ettiğini vurgulamaktır. Bu bağlamda çalışmamız önemli morbidite ve mortalite nedeni olan nöropsikiyatrik tutulumun bilinmezliğine ışık tutar nitelikte bir buluştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

Sistemik Lupus Eritematozus otoantikörlerin varlığı ve çoklu sistem tutulumu ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Hastaların %90'ında anti-nükleer antikör (ANA) pozitif olarak gözlenmektedir. Hastalığa eşlik eden ANA dışında da birçok antikör bulunmaktadır. Özellikle çoklu organ tutulumu olan adölesan yaştaki hastalarda mutlaka akılda tutulması gereken bir tanıdır. Hastalar döküntü ve artrit gibi hafif seyirli bir tablodan, hayatı tehdit eden organ tutulumlarına kadar değişen klinik yelpazede bulgularla başvurabilir (1).

2.1.1. Sistemik Lupus Eritematozus'un Tarihçesi

'Lupus', latin kökenli bir sözcük olup 'kurt' demektir. Sistemik Lupus Eritematozus tarihçesi; deri tutulumunun tariflendiği klasik dönem, hastalığın sistemik tutulumunun tanımlandığı neoklasik dönem, lupus eritematozus hücrelerinin bulunduğu modern dönem şeklinde sınıflandırılabilir. Hastalık ilk defa 13. yüzyılda kelebeğe benzer döküntü, yani dermatit olarak tanımlanmıştır. Sonradan 1845 ve 1852 yıllarında 'lupus eritematozus' terimi literatürde yer almıştır. Hastalığın klinik tanımlanması Osler tarafından bildirilmiş, 1924 senesinde ise Libman ve Saks, hastalık ile ilgili karakteristik endokardit tutulumunu göstermiştir. Hargraves ve arkadaşları 1948 yılında lupus eritematozus'u tarif ederek lupus hücresine değinmiştir. Bir sene sonra ise hastalığın tedavisinde ilk kez olarak kortikosteroid kullanılmıştır. Bundan sekiz yıl sonra ise Holman ve Kunkel tarafından immünfloresan teknik ile nükleer cisimciklere karşı direkt otoantikör olan ANA gösterilmiştir. Watson ve Crick'in çift sarmal deoksi-ribonükleik asit (ds-DNA) antikörlerini tanımlaması lupus tanısında önemli bir aşama olarak kabul edilmiştir. Edinilen bilgi birikimleri sayesinde ilk kez 1971'de, daha sonra ise 1982'de ve son olarak 1997 yılında Amerikan Romatoloji Cemiyeti, herkes tarafından kabul gören LUPUS kriterlerini önermiştir (2, 3).

2.1.2. Sistemik Lupus Eritematozus'un Epidemiyolojisi

Hastalık insidansının genel olarak dünya çapında yaklaşık 100.000 nüfusa beş birey olarak denk gelmesine karşın, farklı coğrafi bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda birbiriyle uyumlu olmayan insidans ve prevalans verileri elde edilmiştir. Günümüzde SLE'nin hafif formlarının daha erken yaşta tanınması ve deneyimli klinisyenlerin sayısının artması nedeniyle hastalık daha sık görülmeye başlanmıştır (4).

Amerika'da yapılan çalışmalarda hastalığın farklı etnik kökenli Amerikan vatandaşlarında insidans ve prevalanslarının değişkenlik gösterdiği gözlenmiştir. Afrika kökenli ve İspanyol kökenli Amerikalı hastalarda hastalığın beyaz hastalara göre daha sık olduğu, daha alevli seyrettiği ve hastalığa ikincil morbidite ve mortalitenin daha sık izlendiği görülmüştür (5). Hastalığın kırsal kesim ile şehir hayatı yaşayan hasta popülasyonu arasında da hastalık aktivitesi açısından anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (6).

Son 50 yıl içerisinde yapılan çalışmalara bakıldığında, insidans oranlarında artış söz konusudur. Bu durum araştırmacılar tarafından, daha önce bizim de belirttiğimiz gibi, hastalığın klinisyenlerce daha iyi tanınması, oral kontraseptif ilaçlar gibi hormonal tedavilerin daha sık kullanılması, sağlık hizmetlerinin daha ulaşılabilir olması, hastaların sağlık konusundaki bilinçlerinin artması ve ozon tabakasındaki incelme nedeniyle daha fazla ultraviyole (UV) ışınlarla maruz kalınması gibi nedenlerle ilişkilendirilmiştir. Hastalığın genel toplumda kadın/erkek oranı 9/1'dir. Çocuk ve yaşlılarda bu oran 2/1'e kadar inmektedir. Hastaların yarısından çoğu 16-55 yaşları arasında tanı alırken, çeyreği 16 yaş altında ve geri kalan kısmı ise 55 yaş üzerinde tanı alabilmektedir (5, 6). Ülkemizin de büyük çoğunluğunun içinde bulunduğu Asya kıtası ülkelerinde yapılan tüm çalışmalarda belirgin kadın cinsiyet dominansı bulunmakla birlikte, hastalar en sık olarak erişkin yaş grubunda tanı almaktadırlar. Kadın hastalarla karşılaştırıldığında erkek hastalarda daha az fotosensitivite, daha sık seröz zar tutulumu, daha geç tanı alma yaşı ve daha yüksek mortalite oranları bildirilmiştir (7).

Lupus hastalarında ailevi SLE oranı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Dünyada ortalama görülme sıklığı %10 iken, örneğin İsrail'de Habib ve Saliba

tarafından yapılmış bir çalışmada bunun %25 gibi yüksek bir oranda görüldüğü bildirilmiştir (8).

2.1.3. Hastalığın Etiyopatogenezi

Otoimmün sistemik hastalık olarak kabul edilen SLE etiyojisinde genetik, çevresel, immün, hormonal ve epigenetik faktörler rol oynamaktadır. Lupusdaki ana mekanizmanın hücre nükleusunun bileşenlerine karşı gelişen otoantikor üretimi ve immün komplekslerin buna ikincil oluşturduğu doku hasarı olduğu düşünülmektedir. Lupus hastalığında innate immün sistem disregülasyonu ve hatalı apoptozis sonucu T ve B lenfositlerde antijen spesifik aktivite, poliklonal hiperaktivite ve bu sürecin sonucu olarak anormal bir immün yanıt vardır. Hastalığın öncelikli patolojik bulguları: inflamasyon, vaskülit ve immün kompleks birikimidir (9).

Tam olarak bilinmeyen patogenezi ile ilgili çeşitli teoriler mevcuttur. Bunlardan biri de apoptotik hücrelerin klerensindeki bozulma ile ilgilidir. Normalde otoantijenler hem nekrotik, hem de apoptotik hücrelerden salınmaktadır. Fakat, hastalık durumunda apoptotik hücrelerin sayısının yetersiz olması ve sözü geçen hücrelerin makrofajlar tarafından uygunsuz bir şekilde alınması ile sürecin ilk tetiği çekilmiş olur. Sonrasında antijen sunan hücreler olan makrofajlar bu sebeple T ve B hücrelerini aşırı aktive ederek otoimmün süreci başlatırlar (10).

Nihayetinde, immün sistemdeki temel disregülasyon, yardımcı T hücrelerin olağan dışı aşırı aktivitesi, antijenik klirenste artış, bunlara ikincil gelişen B hücre baskılanması, Th1 ve Th2'nin immün yanıtı karşı olan üst düzey sensitivitesi, klonal B hücre hiperreaktivitesine ve patolojik antikor salınımına neden olmaktadır (11). Patogeneizde sitokinler de suçlanmaktadır. Yapılan erişkin çalışmalarında daha çok tip-1 interferon (IFN) yolunun aşırı aktivasyonu üzerinde durulmuştur. Ayrıca, SLE için genetik risk faktörü olarak kabul görmüş olan interferon regülatör faktör 5'te artmış ekspresyon gösterilmiştir (12).

Güneş ışığına maruz kalmanın ve bazı ilaçların hastalığı aktive ettiği bilirse de, hastalığın sayılan nedenlerden dolayı nasıl bir mekanizma ile aktive olduğunu açık bir şekilde ortaya koyan bir veriye rastlanmamıştır. Genel olarak hastalığın karmaşık etyopatogenezi, kompleks bir genetik temelin olduğunu açıkça düşündürmektedir. Otoantikorlar, hastalığın klinik olarak ortaya çıkış zamanından

çok daha önce kanda pozitif olabilmektedir. ANA, anti-ds-DNA gibi otoantikolar, klinik olarak belirtiler fark edilmeden de önce müspet olabiliyorken, özellikle ANA alt tipleri olan anti-Smith (anti-Sm) ve anti-ribonükleoprotein (anti-RNP) antikolarının hastalık gelişiminden önce pozitif olduğu bildirilmiştir (13, 14). Bu çalışmalar otoantikoların hastalık gelişimde tek başına suçlu olmadığını, karmaşık genetik özelliklerin ve neredeyse bireysel düzeyde farklı olan çevresel faktörlerin de etkili olduğunu vurgulamaktadırlar (2). Aşağıda hastalığın etiopatogenezi ayrıntılı olarak ele alınmıştır.

2.1.4. Genetik

Sistemik Lupus Eritematozus, akrabalar arasında daha sık olup ailesel yatkınlık göstermektedir. Ayrıca hastalığın hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura (İTP) gibi birçok başka otoimmün hastalıklarla birlikteliği klinikten de bilinmektedir. Tek yumurta ikizlerinde hastalığın birlikte görülme sıklığı 1/4 iken, bu oran çift yumurta ikizlerinde 1/20 olarak bulunmuştur (12). Fakat hastalık popülasyonda çoğunlukla sporadik olarak görülmektedir ve bu da daha önceden de vurgusunu yaptığımız gibi, hastalığın patogenezinde yalnızca genetik faktörlerin olmadığını, başka birçok faktörün etkili olduğunu göstermektedir.

Hastalığa eğilim yarattığı düşünülen birçok gen tanımlanmıştır. Genelde, hastalarda saptanan genler tek olmasa da, bazı vakalarda hastalıktan tek gen sorumlu tutulabilmektedir. Ailede SLE yoğunluğu bulunan gruplarda yapılan bir çalışmada daha ziyade 8 yatkınlık bölgesinin olduğu öğrenilmiştir (11). Lupusa yatkınlıkta en az 4 gen kombinasyonunun gerektiği bilinmektedir (15). Bu genler kompleman, sitokin ve immünglobulin üretiminde; apoptozis, cinsiyet hormonları sentezi, retikuloendotelial sistemin (RES) proliferasyon ve regresyonu, hücrel transport gibi olaylarda görev alan bazı proteinleri kodlamaktadır. Bu nedenle ortaya çıkan tablo, genlerin ekspresyonuna ve gerçekleşen mutasyonların derecesine bağlı olarak değişebilmektedir. Bu nedendir ki, hastaların klinikleri ve geleneksel tedavilere verdikleri cevaplar da aynı olmamaktadır. Hastalıktan sorumlu tutulan gen bölgeleri ile ilgili yapılan son çalışmalarda yeni gen bölgelerinin de olabileceği bildirilmiştir (16). Gen bölgelerinden üzerinde en çok çalışma yapılanı MHC (Major Histocompatibility Complex) lokuslarıdır. Popülasyon çalışmalarında, özellikle

insanda SLE gelişimi ile ilgili en fazla HLA Class II (Human Leucocyte Antigen) gen polimorfizminin etkili olduğunu bildirmiştir. Örneğin etnik gruplarda yapılan çalışmalarda HLA lokusunun DR2 ve DR3 alt bölgelerinin, hastalık aktivitesi ve seyrinde etkin olduğu bildirilmiştir. Bu durumda, hastalığın klinik olarak ortaya çıkmasındaki ortalama risk, polimorfizmi taşımayan bireylere göre 3 kat artmıştır. Ayrıca HLA DR2 genleri, anti-Sm, anti-snRNP (small nucleolar ribonucleolar protein), anti Ro, anti-RNP ve başka antikorlarının varlığı ile de bağlantılı bulunmuştur (15).

MHC Class III gen lokuslarındaki bazı konjenital kompleman eksiklikleri de hastalık gelişimi ile ilgili bulunmuştur. Bu gen bölgesinden translasyonu gerçekleşen kompleman 2 (C2) ve kompleman 4 (C4) proteinlerinin kısmi veya tam eksikliği de SLE oluşumuna zemin hazırlamaktadır (12, 15). MHC gen lokusları dışında da, bazı gen bölgeleri vardır ki, onlar da hastalığı kompleman yolağını aktive etmek sureti ile tetikleyebilmektedirler. Aynı MHC gibi polimorfik yapıda olan ve bu nedenle farklı klinik tablolara neden olan, literatürde non-MHC genleri olarak bilinen mannoz-bağlayıcı protein (MBP), ısı şok proteini-70, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6), tek veya karma şeklinde olabilen immünglobulin G (IgG) Fc reseptör proteinleri ve bazı immünglobulin allotipleri bu gen bölgelerine örnek gösterilebilir. Tüm bu bilgilerden de anlaşıldığı üzere, SLE hastalığından sorumlu farklı gen bölgelerinin keşfi, hastalığın poligenik yapısını desteklemektedir (Tablo 2.1.) (17, 18).

Kompleman eksikliklerinde de SLE görülebilir. Homozigot C1q olanların %90'ından fazlasında, C4 eksikliği olanların yaklaşık %60'ında ve C2 eksikliği olanların yaklaşık %30'unda lupus kliniği gözlemlenmektedir. Son yapılan çalışmalarda SLE patogenezinde DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, mikro-RNA profili gibi epigenetik faktörlerin de rol oynadığı gösterilmiştir (19).

Tablo 2.1. SLE ile ilgili öne çıkan hastalık yapıcı gen bölgeleri (17, 18)

Sitogenetik lokasyon	Genler	İmmün yanıt
1q23	CRP ¹	Doğal
	FCGR2A ²	Doğal
	FCGR2B ²	Adaptif
	FCGR3A ²	Adaptif
	FCGR3B ²	Adaptif
1q25-31		
1q41-42	PARP ⁵	Adaptif
	TLR5 ⁷	Doğal
2q35-37	PDCD1 ⁶	Adaptif
4p16-15.2		
6p11-21	C2, C4	Doğal
	MHC ³ Class 3: TNF- α ⁸	Adaptif
	MHC ³ Class 2: DRB1	Adaptif
12q24		
16q12-13	OAZ ⁴	Adaptif

1: C-reaktif protein;

2: IgG Fc reseptör;

3: Majör Doku Uyum Kompleksi;

4: OLF1/EBF asosiye 'zinc finger protein';

5: poli-ADP-riboz polimeraz;

6: Programlanmış Hücre Ölümü 1;

7: Toll Benzeri Reseptör 5;

8: Tümör Nekrozis Faktör – α

2.1.5. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler de, immün sistem üzerine olan etkileri nedeniyle SLE gelişimine katkı sağlamaktadır. Erişkin hastalarda yapılan bazı çalışmalar silisyum ve bileşenlerinin, yani silikaya maruz kalmanın, ayrıca sigara gibi önlenemez etkenlerin SLE gelişiminde risk faktörü olabileceğini ortaya koymuştur (20, 21).

Dış etkenlerin hastalığı tetiklediği bir diğer örnek ise, virüslerin immün sistem disregülasyonu yaparak hastalığı tetiklediği tablolardır. Bunlardan klinik olarak en sık bildirilen Epstein-Barr virüsüdür (EBV). Çocuk hastalarda yapılan çalışmalar, SLE gelişimi için EBV'nin direkt tetikleyici olabileceğini göstermiştir (22, 23). Parvovirüs B19 enfeksiyonu da çocuk yaş gruplarında hastalığı

tetikleyebilmektedir. Erişkin hastalarla ilgili viral etkilenmeye ikincil SLE gelişimi çocuk hasta grupları ile karşılaştırıldığında vaka bildirimleri ile sınırlıdır (23).

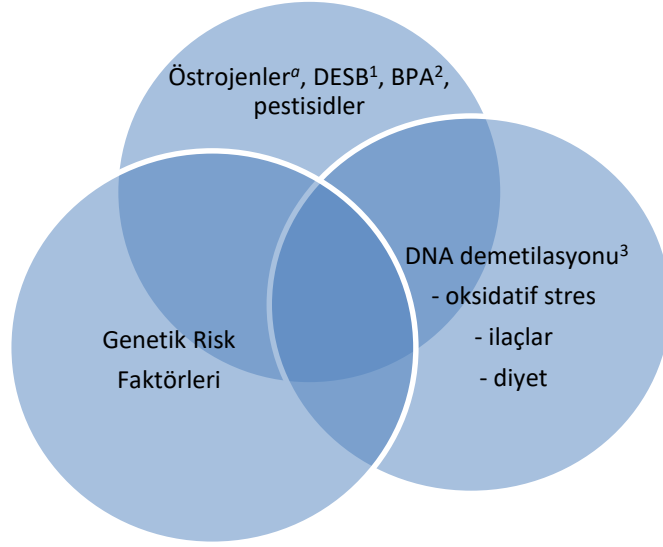
Güneş ışığına maruz kalma, kutanöz lupus eritematozus (CLE) ve SLE'yi uyardığı iyi bilinen çevresel faktörler arasındadır. Daha ziyade, güneşin UV ışını hastalığı tetiklemektedir. Yapılan erişkin çalışmalarında UV ışığının keratinositlerde apoptozisi indükleyerek, membran yüzeyinde, nükleer ve sitoplazmik alanda antijen içeren kümeler oluşturduğu öğrenilmiştir (24).

Ek olarak, diyet ve beslenme alışkanlıklarının; doymuş yağların aşırı alımı, L-canavanin gibi besin maddelerine maruz kalma gibi beslenme alışkanlıkları gibi ana çevresel faktörlerin de SLE'ye yatkınlık oluşturabileceği bazı vaka bildirimlerinde ve fare deneylerinde gösterilmiştir (25).

Sanayide sıkça kullanılan ve polimerik ürünler ve plastik üretimi yapımında kullanılan kimyasallardan olan aromatik aminler, hidrazin gibi doymamış aromatik karbohidrojenler, immün sistem üzerinden etki ederek etki etmektedirler. Direkt mekanizması tam olarak bilinmese de, teorik olarak yardımcı T hücrelerin disregülasyonu ve B hücre hiperproliferasyonu hastalığın klinik bulgu vermesine olanak sağlamaktadır (26). İlaç ilişkili SLE hastalığında en sık prokainamid, hidralazin, klorpromazin, isoniazid, fenitoin, penisilamin gibi anti-tüberküloz, anti-malaryal, anti-konvülzan ve diğer ajanlar tetiği çekmektedir (Tablo 2.2.) (27-29). Aşağıda SLE'yi tetikleyen çoklu faktörler şematik olarak gösterilmiştir. (Şekil 2.1.) (25).

Tablo 2.2. İlaç ilişkili SLE’de hastalığı tetikleyen ajanlar (29).

Ajanlar	Risk
<i>Anti-hipertansifler</i> Hidralazin Enalapril maleat Kaptopril Atenolol Asebutolol Metil-dopa Klonidin	Yüksek Düşük Düşük Düşük Düşük Düşük Düşük
<i>Anti-konvülzanlar</i> Karbamazepin Fenitoin Etosuksimid Primidon Trimetadion	Düşük Düşük Düşük Düşük Düşük
<i>Antibiyotikler</i> İzoniazid Minosiklin	Düşük Düşük
<i>Anti-tiroid ilaçlar</i> Propiltiourasil	Düşük
<i>Anti-inflamatuar ilaçlar</i> D-penisilamin Sulfasalazin	Düşük Düşük
<i>Diüretikler</i> Klortalidon Hidroklorotiazid	Düşük Düşük
<i>Diğer ilaçlar</i> Anti-Tümör Nekrozis Faktör Statinler İnterferonlar Timolol göz damlası	Düşük Düşük Düşük Düşük



Şekil 2.1. Hormonlar, genetik risk faktörleri ve DNA metilasyonunun hastalık alevlenmesi üzerindeki etkisinin görseli (25)

a: Östrol, östradiol, östratirol

1: Dietilstilbestrol

2: Bisfenol-A

3: T hücrelerinde gerçekleşen metilasyon

2.1.6. Hormonal Faktörler

Sistemik Lupus Eritematozus kadınlarda daha sık görülmekte olup genelde hastalığın başlangıç yaşı puberte öncesi ve menapoz sonrası döneme denk gelmektedir. Bu da, hastalığın direkt hormonal aktivite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca östradiol (E2), testosteron, progesteron, di-hidro-epiandrosteron (DHEA), prolaktin (PRL) ve bazı hipofizer hormonların bağışıklık sistemini düzenleyici görevleri olduğu bilinmektedir. Bu hormonların hastalık görülme yüzdesi ve hastalığın hangi klinik tabloda ortaya çıkacağını etkilediğini gösteren bazı erişkin çalışmaları mevcuttur (30). Östrojen içeren kontraseptif ilaç kullanan kadınların SLE geliştirme riski, hiç kullanmayan kadınlara göre 1,5 kat daha fazladır. Erken menarş ve menapoz sonrası dönemde östrojen kullananlarda da risk, kullanmayan popülasyona göre artmaktadır (31). Hormon yükünün fazla

olmasının hastalık tetkikleyici etkisi ile ilgili bir başka destekleyici örnek ise, Klinefelter Sendromlu (hipergonadotropik hipogonadizm ile karakterize klinik tablo) vakaların SLE gelişimine yatkınlık göstermeleridir. Son dönemlerde yapılan çalışmalarda X kromozomunun etkileri üzerinde durulmaktadır (6).

2.1.7. Sistemik Lupus Eritematozus'ta İmmünite

Sistemik Lupus Eritematozus T hücre, B hücre ve monisitik hücrelerde poliklonal aktivasyon, artmış antikor sentezleyen hücreler, dolaşan kanda ve dokularda biriken otoantikorun üretimi, immün kompleks oluşumu ve hipergamaglobulinemi ile karakterize bir hastalıktır (32).

2.1.7.1. İmmün Sistem Anormallikleri

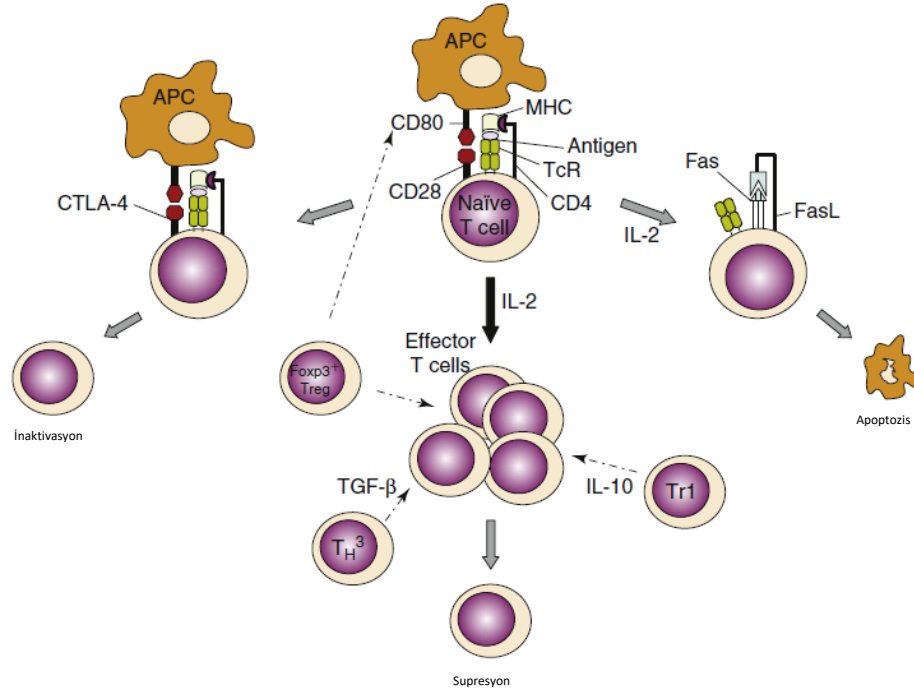
Bilindiği üzere, insan immün sistemi innate (doğumdan itibaren olan) ve adaptif (sonradan kazanılmış) olmak üzere iki ana grupta incelenmektedir. İmmün sistemin bu bileşenleri SLE'de doğru çalışmamaktadır. Üstünde en çok durulan teori, hücre yüzey antijenlerinin yanlışlıkla apoptozisi tetiklemesidir. Burada sorumlu tutulan innatif immün sistem üyesi olan Toll-benzeri reseptörlerin (TLR) süreci başlatmasıdır. Antijen sunan hücreler (ASH), T ve B hücrelerin proliferasyonu ve yüzey antijenlerini hatalı tanınmasına bağlı gelişen anormal sayıda otoantikor üretimi tekrar tekrar apoptozu aktive ederek süreci adeta nükleer reaksiyon gibi devamlı hale getirmektedir (3, 33).

Lupusta apoptoziste bir defekt vardır. Bu apoptotik hücreler, Fc reseptörleri ve Toll benzeri reseptörleri uyararak proinflamatuvar sitokin üretimine neden olur. Plazmositoid dendritik hücreler tip 1 interferon salgırlar. Tip 1 interferonlar ise adaptif immün sistemi aktive eder. Lupus hastalarında da interferon gen ekspresyonunda artış saptanmıştır ve bu durum interferon imzası olarak tanımlanmıştır (34).

SLE patogeneğinde nötrofil ve dendritik hücreler de önemli rol oynamaktadır. Nötrofil DNA'sının çeşitli nükleer proteinler ve anti-bakteriyel proteinler ile hücre dışına atılması ve böylece bakterilerin bu DNA ağı ile yakalanarak öldürülmesi olayı 'NETosis-nuclear extracellular trap' olarak tanımlanmaktadır. Lupuslu hastalarda NETosisin arttığı ve bu hücrelerden salınan nükleer proteinlerin plazmositik

dendritik hücrelerden interferon üretimini belirgin derecede arttırdığı gösterilmiştir (34).

T lenfositler, SLE patogenezinde yeri olan en önemli adaptif immün sistem hücreleridir. Kendilerine ASH ve B hücreler tarafından sunulan otoantijenleri tanıyarak antijene özgül bir yanıt başlatırlar. Lupus hastalarında dolaşan T hücre sayısının klinik aktiviteye paralel olarak azalmış olduğu görülmektedir. Sayıca azalmış olmalarına karşın T hücrelerin aktivasyon düzeyleri yüksek, fonksiyonları ise düşüktür. Ayrıca son dönemde yapılan çalışmalardan önemi daha çok anlaşılan regülatör T hücrelerinin baskılayıcı kontrol mekanizmalarındaki bozukluk, otoimmüitenin patogenezinin aydınlığa kavuşmasında yardım etmiştir (Şekil 2.2.) (29, 32, 35). Bu da disregülasyonun temel taşını oluşturmaktadır (3, 9, 36, 37).



Şekil 2.2. T regülâtör hücrelerin adaptif immünitenin kontrolündeki rolü (29, 32, 35).

Orta yolak: APC (Antigen Presenting Cell), yani Antijen Sunan Hücre (ASH) naif T hücrelerine “ray bağlantısı” denilen ikili antijen-reseptör kompleksi oluşturur. Bu “rayın” bir ayağı CD80-CD28, diğer ayağı ise MHC-antijen-TCR’dir (T hücre reseptörü). Etkileşim sonrası ortamda Foxp3 pozitif T regülâtör hücreleri (Foxp3+Treg) varsa, naif T hücreleri efektör T hücrelerine (TH1 ve/veya Th2) dönüşürler. Sonrasında Foxp3+Treg’in uzun süreli etkisi ile T hücrelerin baskılanması gerçekleşir. Aynı zamanda ortamda olan yardımcı T hücreleri-3’ün ürettiği TGF- β varsa veya regülâtör T hücreleri-1’den (Tr1) den salgılanan anti-inflamatuar İnterlökin-19 (IL-10) da, T hücrelerin supresyonuna neden olmaktadır. Lupus hastalığında, diğer birçok otoimmün hastalıkta da olduğu gibi, Treg hücrelerin disregülasyonu sürecin ana temelini oluşturmaktadır.

Sol yolak: Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4), yani sitotoksik T lenfosit antijeni-4, naif T hücrelerinin CD28 reseptörünün proaktivatörüdür. Bu molekül, T lenfosit proliferasyonunu inhibe ederek sürecin sonlanmasına neden olur. Mutasyonlarında ve/veya defektlerinde otoimmün ve/veya kanser gibi aşırı T hücre proliferasyonu olur ve patogeneze sorumlu tutulmaktadır. Yapılan fare deneylerinde CTLA-4 defektinin lupus benzeri klinik tabloların geliştirdiği bildirilmiştir.

Sağ yolak: Otomekanizma ile Naif T hücreleri İnterlökin-2 (IL-2) yardımı ile Fas ve Fas ligandı sentezler (FasL). Fas, programlanmış hücre ölümünden sorumlu tümör nekrozis faktör süper protein ailesine dahildir. Fas-FasL bağlantısı ile hücrede apoptoz gerçekleşir.

B hücrelerini stimüle etmede esas görevli B lenfosit stimülâtör proteinidir (BLyS/BAFF). Bu protein, TNF ligandı süper ailesine üye bir protein olup yalnızca monosit, makrofaj, dendritik hücrelerde ve aktive olmuş T hücrelerinde sentezlenmektedir. Sentezlenen ve dolaşıma salınan protein, B hücrenin ekspansiyonu ve artmış stimülasyonuna neden olmaktadır. Baştan hatalı antikor üreten B hücreleri de, döngü halinde olan bu sistemin sonucu olarak tekrardan artmış anormal IgG tipinde proteinler sentezlemeye devam eder. BLyS ve BAFF stimülâtör

proteinlerinin başka bir özellikleri, plazma hücrelerinin ve B hücrelerin apoptozunu inhibe ederek ömürlerini uzatmaktadır. Sayılan bu etkiler sonucu, proteinin özgün reseptörleri olan; ‘B hücre matürasyon antijeni’ (BCMA), ‘BAFF reseptörü’ ve ‘transmembran aktivatör ve siklofilin ligand interaktörü’ (TACI) sayısında artış görülür. Bu da pozitif feedback ile olguların serum BLYS düzeylerini ve aktivitelerini arttırmış olur (37). Özellikle Nöropsikiyatrik SLE (NPSLE) olgularında B hücrelerinin aşırı proliferasyonu hastalık patogenezinde anahtar görev üstlenmiştir. Bu nedenle, gelecekte NPSLE tedavisinde ana hedef B hücre proliferasyonunu baskılayan, hedefe yönelik tedavilerdir (38).

Olguların büyük çoğunluğunda aktif dolaşan B hücre sayılarında önemli bir artış gözlemlenmemektedir. Buna karşın plazma hücreleri aktiftir ve bu nedenle de immünglobulin (Ig) yapımı artmıştır. Üretilen Ig’ler genelde IgG tipinde olup yüksek titre ve afiniteye sahip, patojenik özellikler içeren antikorlardır (33, 36).

2.1.7.2. Hastalıkta Sitokinler

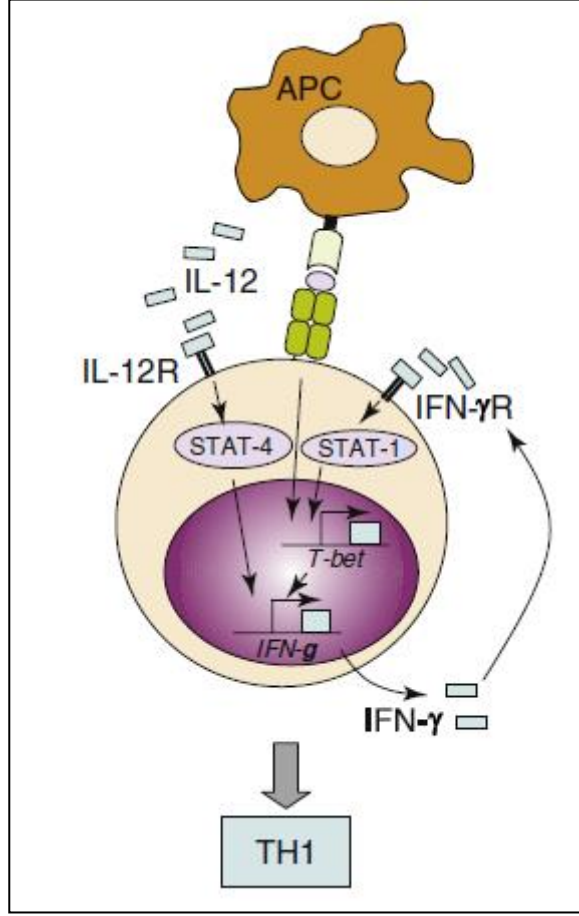
Sitokinler protein yapıda olup lenfosit, makrofaj ve dendritik hücre (DH) gibi farklı hücrelerden salgılanarak innate ve adaptif immün sistemde pek çok görev alır. Özellikle immün sistem hücreleri arasındaki bir nevi mesajlaşma fonksiyonu gören sitokinler, haliyle otoimmün olayların merkezi konumunda durmaktadır.

İnnate immün cevabın erken fazında; DH ve makrofajlar gibi ASH’ler patojenleri fagosite ederek antijenlerini MHC ile birlikte (ray sistemi) CD4 reseptörüne sahip olan T hücrelerine sunar. Bu tanıma, T hücrelerinde T hücre reseptörü aracılığı (TCR) ile gerçekleşir ve CD80 ve/veya CD86 gibi kostimülatör moleküllerle karşılıklı bağlanarak aktive olur. ASH tarafından üretilen sitokinler, immün yanıtta hangi hücrenin hangi sıra ile uyarılacağını belirler, gerekirse inhibe olmasında yer alırlar. T hücrelerin Th1 ve/veya Th2 gibi hangi alt tipine dönüşeceği büyük oranda sunulan antijenin yapısına bağlıdır (Şekil 2.3. ve Şekil 2.4.). Temel olarak, Th1 hücreleri IL-2, IFN- γ ve TNF- α ’yı sekrete ederek makrofaj aktivasyonuna neden olur. Bu da gecikmiş tip hipersensitivite yanıtı gibi hücre aracılı faaliyetleri yönetir. Th2 hücreleri ise B hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu sağlar, IgG1 ve IgE arasında geçişleri sağlayan IL-4, IL-5, IL-13’ü sentezler (35). Sitokinlerin SLE etiyopatogenezindeki rolü ile ilgili çocuk ve erişkin hastalar

üzerinde bugüne kadar yapılmış pek çok çalışma vardır (3, 33, 35, 39). Son dönemlerde SLE patogeneğinde önemli yeri olan IL-17 ve IL-23 ile ilgili yayınlar mevcuttur. Sitokinlerin genel özellikleri ve immün sistemdeki etkileri aşağıdaki tabloda ve şekilde özetlenmeye çalışılmıştır (Tablo 2.3.) (Şekil 2.4.) (15, 29).

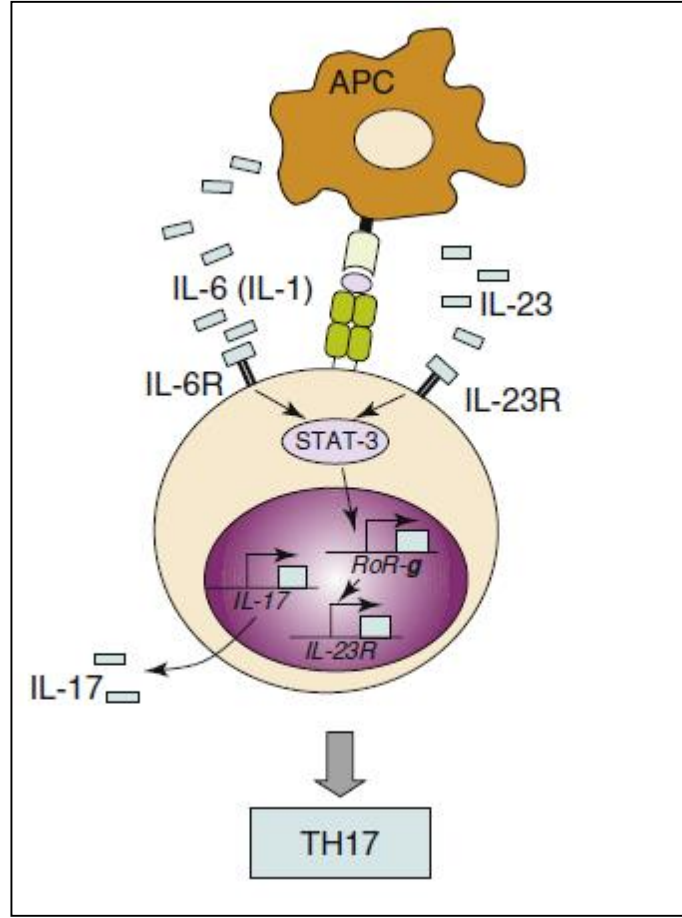
Tablo 2.3. Sistemik Lupus Eritematozus hastalarında sitokinler (15)

Sitokinler	Özellikleri ve Etkileri
IL-2	<ul style="list-style-type: none"> • Mononükleer hücreler (MNH)'de IL-2 sekresyonu artmıştır • Lenfositlerde IL-2 m-RNA ekspresyonu artmıştır • Serum sIL-2 reseptör ekspresyonu artmıştır • T hücrelerinde antijenik ve mitojenik uyarılarla IL-2 üretiminde azalma mevcuttur
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> • MNH'de IL-6 m-RNA ekspresyonu artmıştır • Stimüle edilmiş tüm hücrelerde IL-6 artmıştır • Serum IL-6 düzeyi artmıştır
IL-10	<ul style="list-style-type: none"> • MNH'de spontan olarak IL-10 üretimi artmıştır • IL-10/IFN-γ oranı artmıştır • IL-10 m-RNA ekspresyonu artmıştır • Hastalık aktivitesi IL-10 serum konsantrasyonu ile koreledir
IL-12	<ul style="list-style-type: none"> • IL-10'un MNH üzerindeki etkisini inhibe eder • Uyarılmış olan MNH'de IL-12 sentezi yavaşlamıştır • Kendi üretimini de inhibe eder • Ig ve anti-DNA üretiminin ve başka birçok antikorların üretimi inhibe olur
IL-17	<ul style="list-style-type: none"> • SLE hastalık aktivitesi ile koreledir • B hücre sağ kalımı, antikor üretimini destekler • T hücrelerin endotel hücrelerine adhezyonunu indükler • Glömerüler dokuda diğer sitokinlere oranla daha fazla eksprese edilir. Böbrek biyopsilerinde genelde IL-17 hücrelerine rastlanılır
IL-23	<ul style="list-style-type: none"> • Biyolojik aktivitesi için IL-12 ile kompleks heterodimer oluşturur • Özellikle hafıza T ve B hücrelerinde bulunur • Makrofaj ve diğer ASH'in ömrünü uzatır • Th17 hücrelerin farklılaşmasından sorumludur



Şekil 2.3. APC, yani ASH'nin T hücreye antijen sunması ve IL-12 ile T hücrenin Th1 hücreğine farklılaşması (29).

IFN- γ sentezleyen T hücresi, parakrin etki ile diğer nativ T hücrelerinin Th1 hücreğine farklılaşmasını tetikler. Bu aktivasyon, IL-12 reseptörlerini (IL-12R) ve IFN- γ reseptörlerinin (IFN- γ R) ekspresyonunu da artırarak sürecin hızlanmasını sağlar. Aracı olan sitoplazmik proteinlerden 'signal transducer and activator of transcription protein' (STAT-1 ve STAT-4), yani 'sinyal çevirici ve transkripsiyon aktivatör protein' DNA replikasyonu ve m-RNA sentezini indükler ve sitokin salımını gerçekleştirir.



Şekil 2.4. APC yani ASH'nin T hücreye antijen sunması ve IL-6 ve IL-23 aracılığı ile T hücrenin Th17 hücrene farklılaşması (29).

IL-6 ve IL-23 sentezleyen APC, antijen sunduğu naif T hücrenin yüzey membranına bağlı IL-17 ve IL-23 reseptörlerine (IL-17 ve IL-23) bağlanarak onu uyarır. Böylece T hücrenin sitoplazmik proteini olan 'signal transducer and activator of transcription protein-3' (STAT-3), yani 'sinyal çevirici ve transkripsiyon aktivatör protein-3' DNA replikasyonu ve m-RNA sentezini indükler ve IL-17 salınımını gerçekleştirir. DNA replikasyonunda STAT-3 ile kostimülör olarak IL-17 ve IL-23 birlikte ve ayrı-ayrı iştirak eder, böylece otokrin etki ile hücrenin kendisinde replikasyon ve transkripsiyon faktörlerinin sentezini tetikler. IL-17 parakrin etki ile naif T hücrelerinin Th17 yönüne farklılaşmasını sağlar. Th17 SLE gibi otoimmün hastalıkların bir çoğunda sürecin devamlılığını ve hastalığın aktivasyonundaki önemi yeni anlaşılmış olan adaptif immün sistem hücresidir.

2.1.7.3. Hastalıkta otoantikolar

Daha önceden de bahsedildiği üzere, otoantikolar otoimmün hastalıkların patogeneğinde önem arz etmektedir. Hastalığın organ ve doku tutulumları arasında en sık çalışılanı deri ve böbrektir. Bu nedenle de adı geçen dokularda inflamasyon ve otoantikor birikimi yüksektir. Özellikle SLE için son derece spesifik olan anti-ds-DNA antikorlarının lupus patogeneğinde önemi yapılan çocuk ve erişkin çalışmalarında bildirilmiştir (40). Hastaların %60-70'inde pozitif saptanırken normal popülasyonun ve diğer otoimmün hastaların yalnızca %0,5'inde müspet saptanabilmektedir. Genelde serum anti-ds-DNA düzeyi hastalık aktivitesini göstermektedir. Klinik olarak bulgusu olmayan, fakat serum antikor düzeyi yüksek olan bireylerin takip eden 5 yıl içerisinde %80 oranında klinik olarak aktif hale geldikleri saptanmıştır (41). Dolaşan kan hücrelerinin yüzey antijenlerine karşı gelişen antikorlar ise sitopenilere yol açarak immün hemolitik anemi, trombositopeni, lenfopeni ve lökopeniye neden olabilmektedir (42). Hastalıkta önemli olan otoantikolar tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.4.)

Tablo 2.4. Pediatrik SLE’de otoantikörler (43).

Otoantikör	Kökeni	Bilinen ismi	Spesifik proteini	Tamda sıklığı (%)	Herhangi zamanda sıklığı (%)	Birlikte görüldüğü hastalıklar
Nukleozom (kromatin)	Kromatin epitopu	Anti-ds DNA	ds DNA ¹	65-95	80-100	SLE için spesifik; Aktif GN ²
Anti Histon	Histon protein kompleksi	Anti-histon	Histon proteinleri	Yeterli çalışma yok	(30-40)-90	İlaç ilişkili LE ³ ; SLE
Ro RNP⁴	Küçük sitoplazmik RNA-protein kompleksi	Anti-Ro	Küçük ve büyük ribozomal protein	27-33	38-54	Neonatal LE; Subakut kutanöz LE; Sekonder SS ⁵ ;
Küçük nükleer RNP (sn) RNP)	Uridin ile protein kompleksi	Anti-Sn	Nükleer proteinler	13-19	23-48	SLE spesifik
Romatoid Faktör	Gama-globulin	RF	IgM	11	15-35	SLE, JIA ⁶ , SS
Ribozomal P protein	Fosforile ribozomal protein	Anti-P	P0, P1 ve P2 proteinleri	Yeterli çalışma yok	21-42	NPSLE; Hepatik; Renal;
Kromozomal protein	Non-histonik temel protein	Anti- Scl-70	Topo-izomerez-1	Yeterli çalışma yok	15	Progresif sistemik skleroz

1: çift sarmal DNA

2: Glomerülonefrit

3: Lupus Eritematozus

4: Ribonukleo-protein

5: Sistemik Skleroz

6: Jüvenil İdiyopatik Artrit

Antikorlar kan beyin bariyerini geçerek glia ve dendritik hücrelerde toksik etki oluştururlar. Bu nedenle hastalarda santral ve periferik sinir sistemi tutulumları görülmektedir. Yapılan fare deneylerinde de, aynı böbrek ve ciltte immün kompleks birikimleri görüldüğü gibi, sinir sistemi tutulumu ile ilgilide bulgular gözlemlenmiş ve olgularda görülen nöropsikiyatrik tutulumu benzer sonuçlar elde edilmiştir (44).

Hastalığın nöropsikiyatrik tutulumu ile ilgili son dönemlerde yapılan fare ve insan çalışmalarında, potansiyel tanı koymada yardımcı olabilecek bazı otoantikorlar belirlenmiştir ki, bunlardan en çok umut vaat edenleri anti-ribozomal P IgG antikoruna, anti-N-metil-D-aspartat reseptör antikoruna (anti-NMDAR) ve anti-fosfolipid antikorudur (45). Diğer NPSLE ilişkili otoantikorlar tablo ile özetlenmeye çalışılmıştır (Tablo 2.5.) (38, 43).

Tablo 2.5. Pediatrik NPSLE’de otoantikolarlar (38, 43)

Otoantikolarlar	NP ¹ tutulum şekli	Sensitivitesi	Spesifitesi
Anti-nöronlar	<ul style="list-style-type: none"> KD² Psikoz İnme 	<ul style="list-style-type: none"> Orta-Yüksek Düşük-yüksek Düşük 	<ul style="list-style-type: none"> Orta Orta Düşük
Anti-gangliozid	<ul style="list-style-type: none"> Tüm NP tutulumlar 	<ul style="list-style-type: none"> Düşük-yüksek 	<ul style="list-style-type: none"> Düşük-Yüksek
Anti-nörofilaman	<ul style="list-style-type: none"> Tüm NP tutulumlar Yaygın 	<ul style="list-style-type: none"> Orta Yüksek 	<ul style="list-style-type: none"> Orta Orta
Beyin sinaptik terminal	<ul style="list-style-type: none"> Tüm NP tutulumlar 	<ul style="list-style-type: none"> Yüksek 	<ul style="list-style-type: none"> Orta
Anti-gliyal fibriler asit protein	<ul style="list-style-type: none"> Tüm NP tutulumlar 	<ul style="list-style-type: none"> Orta 	<ul style="list-style-type: none"> Yüksek
Anti-mikrotübül- asosiye protein-2	<ul style="list-style-type: none"> Tüm NP tutulumlar 	<ul style="list-style-type: none"> Orta 	<ul style="list-style-type: none"> Orta
Anti-fare-korioid pleksus	<ul style="list-style-type: none"> Tüm NP tutulumlar 	<ul style="list-style-type: none"> Yüksek 	<ul style="list-style-type: none"> Orta
NMDAR ³	<ul style="list-style-type: none"> KD DDB⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> Orta Orta 	<ul style="list-style-type: none"> Düşük Düşük
Anti-NR2 ⁵ (NMDAR alt ünitesi)	<ul style="list-style-type: none"> KD DDB 	<ul style="list-style-type: none"> Düşük Düşük 	<ul style="list-style-type: none"> Düşük Düşük
Anti-aquaporin 4	<ul style="list-style-type: none"> Transvers miyelit Optik nörit 	<ul style="list-style-type: none"> Bilinmiyor Bilinmiyor 	<ul style="list-style-type: none"> Bilinmiyor Bilinmiyor
Anti-ribozomal P	<ul style="list-style-type: none"> Depresyon Psikoz KD Difüz veya lokal tutulum 	<ul style="list-style-type: none"> Çok yüksek Çok yüksek Düşük Yüksek 	<ul style="list-style-type: none"> Orta Orta Düşük Düşük
Lupus antikoagulan	<ul style="list-style-type: none"> SVO⁶ KD MB⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> Çok yüksek Orta Çok yüksek 	<ul style="list-style-type: none"> Düşük Yüksek Düşük
Anti-kardiyolipin	<ul style="list-style-type: none"> KD Tüm NP tutulumlar 	<ul style="list-style-type: none"> Düşük Düşük 	<ul style="list-style-type: none"> Düşük Düşük
Lenofositotoksik	<ul style="list-style-type: none"> KD Tüm NP tutulumlar 	<ul style="list-style-type: none"> Orta-Yüksek Yüksek 	<ul style="list-style-type: none"> Düşük Düşük

1: Nöropsikiyatrik

2: Kognitif Disfonksiyon

3: N-metil-D-aspartat reseptör

4: Duygudurum Bozukluğu

5: NMDAR alt ünitesi 2

6: Serebrovasküler Olay

7: Motor Bozukluk

2.1.7.3.1. Anti-N-metil-D-aspartat reseptör (Anti-NMDAR) antikoru

N-metil-D-aspartat reseptörü glutamat reseptörü olup iyon değişim proteindir ve sinir hücrelerinin yüzey membranlarında yaygın olarak bulunur. Özellikle SLE hastalarında otoimmün süreç kontrol altında değil ise, üretilen ve serum klerensi yüksek olan sitokin ve immünglobulin komplekslerinin tüm dokularda olduğu gibi sinir sisteminin yardımcı hücreleri olan dendritik hücrelerin de, doku yıkımı ürünlerini dış antijen olarak algılaması ile doku düzeyinde hasara neden olurlar. Böylece, sinir hücrelerinin harabiyeti, hücrelerin yüzey membranındaki reseptörlere karşı antikor geliştirmesine neden olur. NMDA reseptörünün alt ünitesi olan 2A ve 2B'ye karşı gelişen otoantikorlar sayesinde hücresel düzeyde homeostaz bozulur ve hasar gerçekleşmiş olur. Lupus hastalarında ve hastalıklı fare deneylerinde yapılan çalışmalarda, daha çok 2A alt ünitesine karşı otoantikor geliştiği gösterilmiştir. 2B alt ünitesi ise miyelin dejenerasyonu ile giden hastalıklarda pozitif saptanmıştır (46). Yapılan başka çalışmada ise, anti-2B antikorunun beyin omurilik sıvısında yüksek konsantrasyonda olduğu gösterilen NPSLE vakaları bildirilmiştir. Fakat anti-2A ve anti-B otoantikorlarının rutin kullanıma girmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (43, 45).

2.1.7.3.2. Anti-ribozomal P antikoru

Anti-ribozomal P antikoru, yapılan çalışmalarda psikoz ile ilişkili lupus hastalarında saptanmıştır ve özellikle psikoz kliniğinden sorumlu tutulmuştur (45). Bu antikorun serumda yüksek konsantrasyonu NPSLE ile ilişkilendirilmiştir (47). Yapılan başka bir meta-analiz çalışmasında, anti-ribozomal P antikorunun SLE için spesifik olmadığı, yalnızca NPSLE hastaları için anlamlı olabileceği gösterilmiştir (48). İlginçtir ki, anti-ribozomal P antikoru erişkin SLE hastalarında %10-20 pozitifken, çocuk ve ergen hastalarda bu oran %20-42 olarak saptanmıştır (49).

2.1.7.3.3. Anti-fosfolipid antikoru

Anti-fosfolipid antikoru migren, inme, epilepsi gibi serebrovasküler olaylarla yakından ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda NPSLE hastalarında pozitif olduğu görülse de, çocuk hastalarda erişkin hastalara oranla daha yüksek görülmüştür. Bu da, anti-

ribozomal P antikoru ile anti-fosfolipid antikorunun da, çocuk ve ergenlerdeki NPSLE erken tanısına yardımcı olabileceğini göstermektedir (50).

2.2. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalığında Klinik

2.2.1. Konstitüsyonel semptomlar

Hastalığın spesifik olmayan semptomları ateş, kronik dönemde ise kilo kaybı, güçsüzlük gibi genel şikayetlerdir. Ateş, aktif hastalığa bağlı olabileceği gibi viral ve bakteriyel herhangi bir enfeksiyona bağlı da gelişebilir. Olgularda hastalığın kendisine bağlı olarak gelişen ateşin polimorfonükleer lökosit, monosit ve makrofaj gibi doku ve dolaşan kanda bulunan hücrelerden salınan IL-1, IL-2, IL-6'ya bağlı olduğu bilinmektedir. Kilo kaybının ise yapılan araştırmalar sonucunda %9-71 oranında SLE hastalarında görüldüğü bildirilmiştir. Kilo alımı ise genellikle eşlik eden nefrotik sendrom, asit, kullanılan trisiklik anti-depresan ilaçlar ve kortikosteroid kullanımı gibi farklı birçok nedene bağlı olabilmektedir (51). Halsizlik hissi ve yorgunluk, genellikle hastalığın aktif olduğu dönemde görülür. Hastalar, çoğunlukla yorgunluk ve halsizlikten şikayet ederler. Ateş, anemi, inflamasyon, depresif belirtiler, fibromiyalji ağrıları, emosyonel stresler bu durumun nedenleri arasında gösterilebilir (51).

2.2.2. Mukokutanöz tutulum

Hastalığın herhangi bir döneminde, geçici bir süre ile de olsa cilt tutulumu vakaların %80'den fazlasında görülür. Cilt muayenesinde malar raş, diskoid raş, Raynaud fenomeni, periungual eritem, akral siyanoz, livedo retikularis gibi bulguların varlığı özellikle SLE açısından incelenmelidir. Hastaların gövde ve ekstremitelerinde, makülopapüler döküntüler de SLE açısından klinisyeni uyarmalıdır. Hastalıkta en sık görülen cilt lezyonları: %40 malar raş, %24 alopesi, %19 mukozal ülserlerdir ki, bu ülserler de en sık oral yerleşimlidir (52).

Malar raş, burun kökünde ve yanaklarda kaşıntısız, ağrısız makülopapüler lezyonlar olup genelde güneş ışığına duyarlıdır. Buna fotosensitivite denmektedir. UV ışığa maruz kalma sonrası oluşmaktadır ve nazolabial olukları tutmamasıyla diğer eritemli döküntülerden ayrılırlar. Güneş ışınlarından korunulduğunda saatler

veya günler içinde kendiliğinden düzelme gösterir ve ayırıcı tanısında özellikle akne rosea olmak üzere seboreik, kontakt, atopik dermatitler, flushing, tinea facii, erizipel ve dermatomyozit akılda tutulmalıdır (52).

Diskoid lezyonlar; hafifçe yüksek, eritematöz kenarlı, iyi sınırlı ve yuvarlak şekilde lezyonlar olup periferden başlayarak yavaş iyileşir ve sonuçta tüm dermal çıkıntılarının kalıcı olarak hasar gördüğü telenjiektazi, hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyonun eşlik edebildiği atrofik lezyonlar olarak izlenir. Hastalarda genellikle saçlı deri, yüz, kulak gibi bölgelerde ve 1/4 oranında görülür (53). Alopesi ile ilişkili olabilir. Diskoid LE lezyonları sistemik hastalık olmadan da ortaya çıkabilmektedir. Yalnızca diskoid lezyonların görüldüğü diskoid lupus hastalarında takiplerde %5-10 gibi düşük oranlarda SLE gelişebilmektedir (54).

Subakut kutanöz lupus eritematosus (SCLE), güneş ışığına maruz kalan alanlarda eritematöz plaklar veya psöriazise benzer pullanma eğilimi gösteren kırmızı, yama tarzında lezyonlarla karakterizedir (42). Hastaların yaklaşık yarısında SLE izlenirken, SLE hastalarının yalnızca 1/10'unda bu tür lezyonlar görülebilmektedir. Fotosensitivite, SLE hastalarına oranla 2 kat daha fazla görülmektedir. Otoantikör profili SLE'li hastalara benzer olsa da, çoğu olgunun Ro antikörleri (Ss-A) pozitifdir (55).

Mukozal ülserasyonlar; genellikle bukkal ve üst damak mukozasında görülen, etrafı kırmızı, ortası soluk, 'mum alevi' şeklinde tanımlanan ülserasyonlar olup SLE sınıflama kriterlerinden biridir. Hastalığın aktivitesi ile bağlantısı olmayıp, SLE'nin ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir (55).

Vaskülit lezyonları hastalarda sık görülmekle birlikte çoğunlukla antifosfolipid antikörlerin varlığı ile bire bir ilişkilidir. Bu lezyonlar, tırnak yataklarında arterioller spazm veya infarktüs, telenjiektazi, livedo retikularis, ekstremitelerde görülen peteşial, purpurik veya ürtikeryal lezyonlar şeklinde görülebilir. Olguların yaklaşık yarısında görülen bu lezyonlar hastalığın herhangi bir döneminde görülebilmektedir (55). En sık görülen tipi ise %15 oranı ile ürtikeryal vaskülittir (42).

Raynaud fenomeni, SLE'li hastalarda görülebilen vazospastik bir durumdur. Hastaların yaklaşık %15-30'unda hastalığın herhangi bir döneminde

izlenebilmektedir. Genellikle, tırnak yatakları, el veya ayak parmaklarında beyazlaşma şeklinde seyreden ağrılı bir vazospazm kliniğidir (52, 54).

2.2.3. Kas-iskelet sistemi tutulumu

Lupus hastalarında kas iskelet tutulumu hastanın tıbbi merkeze başvurarak tanı almasını sağlayan temel tutulumlardandır. Artralji, artrit, miyopati, avasküler nekroz en sık görülen bulgulardır. Erişkin hastalarda osteoporoz görülebilmektedir. Osteoporoz daha ziyade glukokortikoid kullanımına bağlı olarak gelişmektedir.

Artralji ve artrit; hastaların neredeyse genelinde izlenmektedir ve başvuru şikayetleri arasında görülmektedir. Genelde ağrılı, simetrik ve poliartrit kliniği hakimdir, bulgu ve kliniği bakımından juvenil idyopatik artrit (JIA) olguları ile benzerlik gösterir. Artrit önemli bir klinik olup hastaların %90'ından fazlasında ilk tanı yılı içerisinde görülmektedir. Tanıdan yaklaşık bir yıl sonra artrit ile başvuran çocuk hastaların büyük çoğunluğunda avasküler nekroz, enfeksiyon gibi ikincil klinikler gelişmiş olur. Radyografik değişiklikler nadirdir. Çocuk ve ergen SLE hastalarında yapılan ultrasonografik çalışmada, el bileklerinin fleksör ve ekstansör bölgelerinde tenosinovitin de eşlik ettiği görülmüştür. Kaccoud artriti denilen tendon hasarı ile giden SLE artriti çocuk hastalarda daha nadirdir. Daha sık görülen klinik seyir ise poliartiküler tutulumdur. Miyalji hastaların %20-30'unda görülmekle birlikte, gerçek miyozit çok daha nadirdir. Fakat görüldüğünde, juvenil dermatomyozitten (JDM) ayırt etmek zordur. İnflamatuvar olmayan kas-iskelet sistemi ağrısı sıklıkla tedavi sonrası ortaya çıkar ve genellikle glukokortikoid tedavisine ikincil bir ağrı amplifikasyon sendromunun sonucudur (51, 56). Yapılan bazı erişkin çalışmalarında, anti-Cyclic Citrullinated Peptid (anti-CCP) pozitifliği olan hastalarda artrit erozivleşme ihtimalinin, anti-CCP negatif hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (57).

Miyalji ve kas güçsüzlüğü; hastalarda %70 oranında görülmektedir, fakat atrofi veya miyozit vakaların %7-15'inde izlenmektedir (58). Bu bulgular hastalığa bağlı olabileceği gibi, hastalığın tedavisinde kullanılan steroid ve antimalaryal tedaviye de bağlı olabilir. Fakat bu iki sebepten kaynaklanabilen klinik bulguları bir birinden ayırt etmek çok zor değildir. Tedaviye ikincil gelişen klinikte, hastalarda serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi yüksek olmasına karşın serum kreatinin

kinaz (CK) ve/veya aldolaz düzeyleri normal sınırlar içerisinde (59). Ayrıca kas biyopisinde vaskülarizasyon artışı izlense de, inflamasyon bulgularına rastlanmamaktadır. Fibromiyalji %20-30 sıklığında görülmekte olup SLE hastalarında eşlik edebilen bulgular içerisinde (60).

2.2.4. Böbrek tutulumu

Sistemik Lupus Eritematozus olgularının yaklaşık yarısında bulunan böbrek tutulumu, daha çok hastalığın ilk yıllarında görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan çalışmalarda erkek cinsiyet, Asya, Afrika ve İspanyol kökenli olmak, tanı yaşının küçük olması renal tutulum için önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır. Aynı zamanda sözü geçen ırklarda lupus nefriti klinik olarak daha ciddi ve ağır seyreder (61).

Böbrek tutulumu olan hastalar farklı klinik ve laboratuvar bulgular ile karşımıza çıkmaktadırlar. Vakalarda normal böbrek fonksiyonlarına eşlik eden mikroskopik hematüri ve/veya asemptomatik proteinüriden ciddi boyutlara ulaşabilen nefrotik sendroma kadar geniş yelpazede klinik tablo gözlenebilmektedir. İdrarın sedimental incemesinde büyük büyütme ile her alanda 5 veya üzerinde eritrosit veya lökosit görülmesi, günde 0,5 gr'dan fazla proteinüri, silendirüri ve üre-kreatinin yükseklikleri hastada böbrek tutulumunu düşündüren bulgulardandır. Takipte yeni gelişen hipertansiyon ve/veya noktüri öyküsü varsa, böbrek tutulumu açısından araştırılması gerekmektedir (61).

Hastalığa bağlı böbrek tutulumu, immün kompleks birikimi ile ilişkili olabileceği gibi, tübülointerstisyel hastalık ile de prezente olabilir (62). Glomerüler hasarlanmanın patogeneğinde, anti-ds-DNA antikorlarının glomerülde immün kompleks oluşumunu tetikleyerek çökmesi en iyi bilinen sebep olmakla birlikte, başka bir sebebi de bu antikorların mezenkimal hücrelere direkt bağlanarak inflamatuvar süreci başlatması, C1q komplemanına karşı gelişen antikorların immün kompleks temizlenmesini bozmasıdır (63, 64). O yüzden ki, klinikte kompleman düşüklüğü ile birlikte anti-ds-DNA yüksekliği olan vakaların böbrek tutulum riski diğer takipli lupus vakalarından daha yüksektir (61).

Hastalık nefriti klinik olarak ele alındığında, 5 ana grupta incelenebilir:

1. Sessiz nefrit
2. Hızlı ilerleyen glomerülonefrit
3. İlımlı seyirli ancak aktif bulgularla seyreden nefrit
4. Nefrotik sendrom
5. İdrar sedimenti ile giden ilerleyici renal bozukluk

Sonuncu tip genelde hipertansiyon veya glomerüloskeroza ve non-steroid antiinflatuar ilaçlara (NSAİİ) bağılı oluşabilmektedir (61, 62). Standart renal biyopsi yapılması için gereken endikasyonlar: (1) idrar incemelesinde glomerüler hematüri ve hücre örneklerinin görülmesi, (2) günde 0,5-1 gr/gün proteinürinin eşlik ettiği glomerüler hematüri, (3) glomerüler hematüri ile birlikte özellikle serum düzeyleri düşük seyreden kompleman C3 ve/veya yüksek serum anti-ds-DNA düzeyi ile birlikte 0,5 gr/gün'den az proteinüri, (4) günde 1-2 gr/gün'den fazla tek başına proteinürinin olması (9). Şunu da belirtmek gerekir ki, kronik aktif nefrit veya hızlı ilerleyen glomerülonefrit olan bulgularda biyopside genellikle fokal veya diffüz proliferatif glomerülonefrit saptanmaktadır. Bu grup mortalitesi ve komplikasyonları en yüksek olan gruptur. Nefrotik sendrom ile seyreden lupus hastalarının çoğu ise membranöz glomerülonefrittir (9, 64, 65). Aşağıdaki tabloda Lupus nefritinin sınıflandırması ve patolojik özellikleri özetlenmeye çalışılmıştır (Tablo 2.6.).

Tablo 2.6. Lupus Nefritinin histopatolojik sınıflandırması (65).

Sınıflandırma	Patolojik özellikleri
Sınıf 1 LN (Minimal mezengial LN)	IM: normal; IF: mezengial immün depozitler
Sınıf 2 LN (Mezengioproliferatif LN)	IM: az miktarda mezengial hipersellülarite, mezengial matriks genişlemesi IF ve EM: az miktarda subendotelial ve subepitelial depozitler
Sınıf 3 LN (Fokal proliferatif LN)	IM: etkilenen glomerül sayısı <%50 IF ve EM: tipik fokal subendotelial immün depozitler, glomerüler endokapiller veya ekstrakapiller glomerülonefrit
Sınıf 4 LN (Diffüz proliferatif LN) • Diffüz segmental GN (4S): segmental tutulumlu tip • Diffüz global GN (4G): global tutulumlu tip	IM: etkilenen glomerül sayısı >%50 IF ve EM: inaktif segmental veya global endokapiller veya ekstrakapiller, tipik subendotelial depozitler, mezengial değişiklikler
Sınıf 5 LN (Membranöz LN)	IM: morfolojik subepitelial depozitlere binaen gelişen sekeller IF ve EM: İlerlemiş sklerotik lezyonlar
Sınıf 6 LN (Sklerozan LN)	IM: etkilenen glomerül sayısı >%90 IF ve EM: aktivite bulgularının izlenmediği global skleroz

LN: Lupus nefriti; GN: glomerülonefrit; IM: ışık mikroskobu, IF: immün floresan; EM: elektron mikroskobu

Sınıf 1 ve 2 LN’de prognoz diğerleri ile kıyasla daha iyidir (64). Sınıf 4 LN en sık görülen glomerülo nefrit olup prognozu da en kötü olan nefrit tipidir. Bunu %25 oranla tip 2 LN ve %15 oranla da Sınıf 5 LN izler. Lupusun membranöz GN’i diğer membranöz nefritlere göre tedaviye daha dirençlidir ve tedavi yanıtları orta derecededir (64). Prognozu proteinüri seviyesine bağlı olup tanı anında orta düzeyli proteinüri olması tedaviye yanıtın daha iyi olacağına işaret etmektedir. Böbrek biyopsisindeki histopatolojik tip kadar aktivite ve kronisite bulguları da tedavinin ve prognozun belirlenmesinde önemlidir (9). Biyopside aktivite bulguları; hücresel proliferasyon, fibrinoid nekroz, hiyalen trombüsler, hücresel kresentler, interstisyumda mononükleer hücre infiltrasyonu, glomerülde lökosit infiltrasyonudur (62). Kronisite bulguları ise; glomerüler skleroz, tübüler atrofi, fibroz kresentler, interstisyel fibrozu içermektedir. Aktivite bulguları tedaviden göreceği faydanın daha iyi olacağını gösterirken, kronisite bulguları çoğunlukla geri dönüşümsüzdür. Kronisite bulguları olmayan vakalar steroid tedavisinden en çok fayda gören vakalardır. Lupus nefriti vakalarının izleminde ve aktivasyon takibinde kullanılacak serolojik testler; anti-ds-DNA, C3 ve C4 düzeyleridir (11). Anti-ds-DNA titresinde artış, LN alevlenmesi açısından önemlidir (9). Lupus nefriti hastalarında son dönem böbrek yetmezliği sebepleri arasında böbrek ile ilişkili ve böbrek dışı faktörler olmak üzere iki ana grup vardır (66). Böbrek dışı faktörlere erkek cinsiyet, eş zamanlı sitopeni bulgularının bulunması, tanı anında yaşın küçük olması, tedaviye rağmen kompleman düzeylerinin düşük olması ve/veya anti-ds-DNA antikorlarının yüksek olması, antifosfolipid antikorlarının pozitif olması, sosyoekonomik düzeyin düşük olması gibi sebepler gösterilebilir (66). Böbrek kaynaklı faktörlere ise, renal tutulumun şiddetli seyretmesi, glomerül sayısının yarısından fazlasında kresent oluşumu, yüksek kronisite indeksi, immünesupresif tedaviye başlama zamanının gecikmesi, tedaviye rağmen yanıtın iyi alınamaması, renal tutulumun alevlenmesi, tedaviden sonraki bir yıl içinde proteinüri düzeyinde görülen değişiklikler sayılabilir (67).

2.2.5. Nöropsikiyatrik tutulum

Sistemik Lupus Eritematozus hastalarında santral sinir sistemi (SSS) tutulumu da hastalığın prognozu ve takibi açısından önemlidir. Sistemik lupus

eritematozusta santral, periferik, otonomik sinir sistemi tutulumu olabilir. Genelde SSS bulguları olarak kliniğin ortaya çıkış şekli en sık baş ağrısı şeklindedir (10-95%). Ayrıca, hastaların %8-18'de psikoz, %12-55'de kognitif disfonksiyonlar, %8-35'de akut konfüzyon gibi SSS'nin etkilendiği tablolar görülmektedir (68). Tanı alan SLE hastalarının yaklaşık %25'i, tanı aldıktan 2 yıl sonra NPSLE geliştirmektedir (69). Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) 1999 yılında SLE hastalarını, nöropsikiyatrik tutulumlarına göre 19 alt gruba ayırmıştır (Tablo 2.7.) (68).

Tablo 2.7. ACR'ye göre Nöropsikiyatrik Tutulum (68)

Santral Sinir Sistemi Tutulumu	Periferik Sinir Sistemi Tutulumu
<ul style="list-style-type: none"> • Aseptik Menenjit • Serebrovasküler Olay • Demiyelizan Sendrom • Baş ağrısı • Hareket Bozukluğu (Kore) • Miyolopati • Nöbet • Akut Konfüzyonel Durum • Anksiyete Bozukluğu • Kognitif Bozukluk • Duygudurum Bozukluğu • Psikoz 	<ul style="list-style-type: none"> • Akut inflamatuvar demiyelizan poliradikülönöropati (Guillian-Barre Sendromu) • Otonomik bozukluk • Mononöropati • Myastenia Gravis • Kranial Nöropati • Polinöropati • Pleksopati

2.2.5.1. Nöropsikiyatrik SLE hastalık bulguları

Baş ağrısı: Baş ağrısı nörolojik tutulumda en sık karşımıza çıkan semptomdur. Baş ağrısı günlük hafif aralıklı olan gerilim tipi baş ağrısından, ağrı kesici gerektiren şiddetli baş ağrısına kadar değişen karakterde olabilir. Baş ağrısı aktif hastalığın bir bulgusu olabileceği gibi, artmış intrakraniyal basıncın, enfeksiyonun ya da antifosfolipid sendromuna eşlik eden sinüs ven trombozunun da habercisi olabilir (70). Bu nedenle ani başlayan baş ağrısı hızlıca tetkik edilmelidir.

Psikoz: Psikoz genellikle görsel, bazen de işitsel halüsinasyonlar olarak karşımıza çıkar. Psikoz kognitif fonksiyonlarda bozulma ve akut konfüzyon

durumuna sıklıkla eşlik edebilir. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme genellikle normaldir. Anti-ribozomal P antikör pozitifliği tespit edilebilir, ama spesifik bir tanı yöntemi yoktur (70).

Duygu Durum Bozuklukları: Lupus kronik bir hastalıktır ve kronik bir hastalığın parçası olarak da depresif durum karşımıza çıkabilir. Yine de depresif durumun santral sinir sistemi tutulumunun bir parçası olabileceği akılda tutulmalıdır (70). Major depresyon sık değildir.

Kognitif Bozukluklar: Hastalar okul başarısında düşüklük, konsantrasyon bozukluğu ile başvurabilir. Kognitif bozukluklar, konsantrasyon bozukluğundan komaya kadar giden geniş bir klinik spektruma sahiptir. Spesifik bir tanı yöntemi yoktur, nöropsikiyatrik testler tanıya yardımcıdır (70).

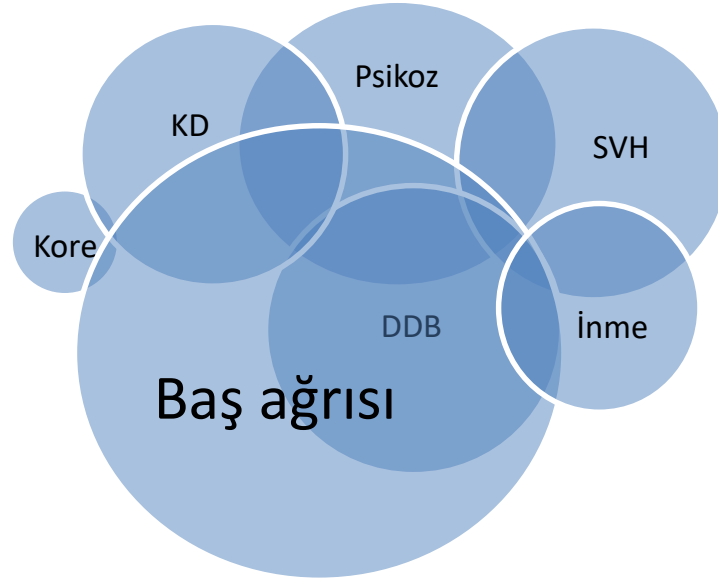
Nöbet: Konvülzyon çocukluk çağında nadirdir. Genelde jeneralize konvülzyon görülür. Metabolik anormallikler ve enfeksiyon hastalıkları yönünden dikkatli olunmalıdır. Hipertansiyona bağlı posterior geri dönüşümlü ensefalopati nedeniyle konvülzyon görülebilir. Antifosfolipid sendromuna bağlı gelişen inme de konvülzyon nedeni olabilir (70).

Hareket Bozuklukları: Bazal ganglion tutulumuna bağlı kore nadir görülür. Antifosfolipid sendromu olan vakalarda karşımıza çıkar.

Periferik Sinir Tutulumu: Çocukluk çağında periferik sinir sistemi tutulumu nadirdir (70). Tanı için öncelikle enfeksiyon, ilaç intoksikasyonu, metabolik anormallikler gibi ikincil nörolojik tutulum yapabilecek nedenleri dışlamak gerekmektedir.

Kognitif bozukluk: Kognitif bozukluk denildiğinde NPSLE hastalarında görülen klinik bulgular genelde okul performansında düşme, dikkat eksikliği, konsantrasyonda düşüş, konfüzyon ve komadır. Ama SLE hastalarında bilişsel fonksiyonların değerlendirilmesi amaçlı standart bir test geliştirilmemiştir (70). Son yıllarda çocukluk çağı başlangıçlı SLE'de pediatrik otomatik nöropsikolojik değerlendirme testi (*Ped-ANAM*; *Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics*) ile yeni bir ölçeğin nörokognitif bozuklukları erken saptamada yardımcı bir ölçek olabileceği fikri ortaya atılmıştır (71, 72). Bu ölçek; konsantrasyon, dikkat, bilişsel işleme verimliliği, sözel akıl yürütme, öğrenme, hatırlama ve çalışma belleği gibi bazı yetileri ölçmeye dayanır. Daha önce çocukluk

çağı SLE hastalarında nörokognitif etkilenmeyi göstermede etkili olduğu ortaya konulmuştur (73). Ama bu ölçeğin farklı etnik gruplarda ve dillerdeki geçerliliği bilinmemektedir. Hastalığın klinik bulguları tek başına olabileceği gibi, birlikte ve/veya bir birleriyle ilişkili de olabilirler (Şekil 2.5.) (74).



Şekil 2.5. Nöropsikiyatrik SLE'de örtüşen klinik bulgular (74)

*KD: Kognitif Disfonksiyon; SVH: Serebrovasküler hastalık; DDB: Duygudurum Bozukluğu.
Not: Balonların büyüklüğü, bulguların nöropsikiyatrik SLE'de görülme sıklığını yansıtmaktadır (74).*

2.2.5.2. Nöropsikiyatrik tutulumun patofizyolojisi

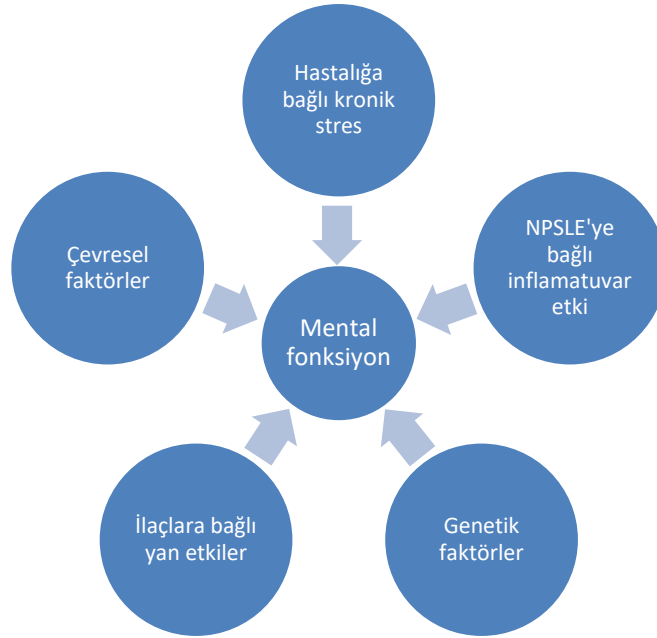
Patolojide inflamatuvar mediatörlerin intraserebral sıvıda artmasının da rol oynadığı düşünülen yapılan erişkin çalışmalarda intrakraniyal veya intratekal sıvı incelemelerinde artmış IL-6, IFN- α , IL-10, IL-8 ve TNF- α düzeyleri saptanmış ve bu mediatör düzeylerindeki artış ile nöbet, psikoz ve diğer psikiyatrik bulgular arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (75).

Nöbetlerin etiyopatogenezinde anti-Sm antikoru, anti fosfolipid antikor sendromu (AFAS) hastanın ek diğer nöropsikiyatrik semptomlarının olması ve yüksek hastalık aktivitesi yer almaktadır (76).

Hastaların %10-15'inde rastlanan periferik nöropatinin sinirleri besleyen küçük arteriyollerin vaskülopatisine bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Hastalığın gelişmesinde üretilen antikörlerin kan-beyin bariyerini geçerek beyin dokusunda hasara yol açması gösterilmiştir. Bununla birlikte, özellikle beyin hücrelerine spesifik olan bazı hücre membranı reseptörlerine karşı gelişen otoantikörler da, hastalığın şiddetlenmesinde önemlidir (Tablo 2.5.).

Hastalarda mental fonksiyonları etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Bunlara ağrı, hastalığa bağlı kronik stres, genetik faktörler, nöropsikiyatrik tutulumun sebep olduğu inflamatuvar etki, tedavide kullanılan ajanların yan etkileri gösterilebilir (Şekil 2.6.)



Şekil 2.6. Hastalıkta mental fonksiyonlara etki eden ve sebep oluşturan faktörler

2.2.5.3. Nöropsikiyatrik SLE hastalarında otoantikörler

Nöropsikiyatrik SLE hastalarında yeni yapılan araştırmalara göre klinik bulguların birçoğu bazı otoantikörler ile ilişkilendirilmiştir. Örnek olarak NMDAR (anti-N-methyl-D-aspartate reseptör) antikoru ile nörokognitif tutulum arasında ilişki saptanmıştır (77). Yine bu otoantikörün pediatrik SLE hastalarında nörokognitif tutulumla olan ilişkisi ile yapılmış çalışmalar sınırlıdır (77). Ayrıca hastaların bir kısmında NPSLE için spesifik sayılan serum ve beyin omurilik sıvısında artan

düzeyleri ile tanıda yardımcı olan anti-ribozomal P antikoru da son dönemlerde yapılan kısıtlı çalışmalarda dikkat çekmektedir (77).

2.2.5.4. Nöropsikiyatrik SLE’de görüntüleme yöntemleri

Nöropsikiyatrik SLE hastalarının tanısında radyolojik görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır. NPSLE’ye bağlı beyin perfüzyon kusurları görülebildiğinden Single-photon emission computed tomography (SPECT) ve Pozitron Emisyon Tomografi (PET) taramaları ile perfüzyon değerlendirilmesi yapılabilmektedir. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (f-MRG) ise günümüzde çocuk ve erişkin hastalarda bilişsel, davranışsal ve dikkat gibi nörokognitif fonksiyonları değerlendirmek amaçlı kullanılmaktadır. Özellikle SLE gibi nörokognitif fonksiyonları etkileyen beyin tutulumu ile giden birçok hastalıkta prognostik açıdan önem taşır. f-MRG genelde kan oksijen seviyesine bağlı görüntüleme prensibi (BOLD - blood oxygen dependent imaging) ile çalıştığından, kontrast tutulumu ve bunun doğurabileceği komplikasyonlarla kıyaslandığında, non-invaziv ve doğal bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Dolayısıyla, gelecekte nörokognitif fonksiyonları değerlendirmede rutin kullanım açısından f-MRG diğer beyin görüntüleme yöntemlerini geride bırakabilir. Birçok çalışmadan çıkan sonuçlara göre SLE’de nörobilişsel fonksiyonların değerlendirilmesinde f-MRG tek başına yeterli bir yöntem değildir. Bu yüzden f-MRG ile birlikte özgün bir biyobelirteç ve/veya NPSLE spesifik otoantikör bakılması nörokognitif fonksiyonların daha doğru ve kesin tanımlanmasına yardımcı olabilir (78-80).

2.2.6. Kalp-damar sistemi tutulumu

Kardiyovasküler hastalıklar SLE hastalarında mortalite ve morbiditede büyük rol oynayan faktörlerdendir. Kardiyak tutulum perikard, miyokard, iletim sistemi, kalp kapakları gibi kalbin herhangi bir bölgesinde olabilmektedir (9).

Lupus hastalarında perikardiyal tutulum ekokardiyografik olarak en sık rastlanan bulgu olup aynı zamanda hastalarda semptomatik kardiyak tutulumun en sık sebebidir (81). Perikardiyal tamponad nadirdir, fakat gerçekleştiğinde mortalitesi yüksektir. Perikardiyal sıvı incelendiğinde plevral effüzyonda da izlenen patolojik

lupus eritematozus hücreleri, düşük kompleman düzeyleri ve immün kompleksler, düşük glukoz ve değişken protein düzeyleri saptanmaktadır.

Miyokardit nadir görülür, fakat en ciddi kardiyak tutulumlardandır. Hastalarda görülme sıklığı erişkinlerde çocuk hastalara göre daha sıktır ve aktif hastalık sırasında görülür. Hastalarda vücut ısısı ile uyumsuz taşikardi olduğunda, elektrokardiyografide ST ve T dalga anormallikleri veya açıklanamayan kardiyomegali varlığında akla gelmelidir. Miyokard tutulumunun yapılan bazı çalışmalarda anti-ribonukleoprotein (RNP) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (82).

Kapak tutulumu SLE'nin en sık tutulumlarından. En sık görülen tutulum şekli ise diffüz kapak kalınlaşması şeklindedir ve sıklıkla mitral ve aort kapakları bu sırada tutulmuş olur. Daha az sıklıkla kalp kapaklarında vejetasyon ve regürjitasyon, nodüler ve stenotik lezyonlara neden olabilir. Lupus hastalığında Libman Sacks endokarditi denilen non-bakteriyel trombotik endokardit de görülebilir ve bu durum antifosfolipid antikorları ile ilişkilidir. Libman Sacks endokarditi, valvülit ile ilişkili olabilen, steril granüler vejetasyonların izlendiği, tek veya multipl vejetasyonlarla karakterize verrüköz endokardittir ve genellikle asemptomatiktir. Fakat komplikasyon geliştiğinde emboliye neden olabilir veya bakteriyel tutulum görülebilir. Hastalara genelde antibiyotik profilaksisi önerilmektedir (83).

Konjenital kalp bloğu maternal anti Ro/Ss-A ve anti-La/Ss-B antikorları varlığı ile bağlantılı olan neonatal lupus sendromunun bir parçasıdır. Konjenital kalp bloğu gelişen infantların annelerinin bir kısmında SLE izlenmektedir. Belirtilen antikorların pozitif olduğu anne bebeklerinde konjenital kalp bloğu gelişme riski %3'tür. Gebeliğin erken dönemlerinde antikor bakılması, riskli hastalarda doğum sonrası infantın kardiyak açıdan takibi öneriler arasındadır (84).

Çocuklarda, çok nadir de olsa, erişkin hastalarda immün kompleks birikimine bağlı damarlarda gelişen inflamasyona ikincil ateroskleroz gelişebilmektedir (83).

2.2.7. Solunum sistemi tutulumu

Hastalığın solunum sisteminde en yaygın belirtisi plevral tutulumdur. Plöretik ağrı, plevral effüzyonun var olup olmamasından bağımsız hastaların yarısından fazlasında gözlemlenmektedir (85). Otopsi incelemelerinde plevral effüzyon oranı yaklaşık %90 civarlarındayken, klinik olarak hastaların %50'inde

görülmektedir (86). Hastalıkta plevral effüzyon genellikle küçük miktarlarda, bilateral ve eksüdatiftir. Plevral sıvı incelemesinde immün kompleksler, anti-ds-DNA antikörleri, lupus eritematozus hücreleri ile serum glukoz düzeyine göre daha düşük glukoz oranları izlenmektedir (85). Plevral tutulumlu SLE hastalarında NSAİİ tedavisine çoğunlukla olumlu yanıt alınmaktadır. Hastaların yaklaşık yarısında pulmoner hastalık gelişmektedir.

Pulmoner hemoraji, pnömoni ve lupus pnömonisi en yaygın olan kliniklerdendir (87). Erişkin hastalarda yapılan çalışmalara göre akut pnömoni hastaların %12'inde görülmektedir. Çocuk hastalarda lupus hastalığının pulmoner tutulumu ile ilgili geniş kapsamlı istatistik verisine yazınlarda rastlanılmadı. Alveolokapiler hasar sonrası hastalarda hemoraji ve ödem gelişebilmektedir. Akut alveolit tanısı bilgisayarlı tomografi'de (BT) buzlu cam görünümünün olması ve kortikosteroidlerle tedavi sonrası bu görünümün kaybolması ile konur (88, 89). Tedavi ve klinik gözlem pulmoner tutulumlu lupus hastalarında önemlidir. Reversibl olan hastalar tedavi edilmezse, geri dönüşümsüz değişiklikler; pulmoner fibrozis ve pulmoner hipertansiyon gelişmektedir. Çocuk yaş grubunda pulmoner hipertansiyon klinikte tedavi edilmeyen olgularda siktir. Fakat pulmoner komplikasyon geliştiren çocuk ve ergen sayısı sınırlı olduğundan, bu oran multidisipliner çalışmalara nadir görülen komplikasyon olarak yansımaktadır.

Kronik interstisyel pnömoni; lupus hastalarının yaklaşık %10'unda görülen, ciddi klinik tablo ile karakterize, akut pnömoni sekeli olabilen, pulmoner fibrozisle gidebilen bir komplikasyondur. Genellikle asemptomatik olmakla birlikte, semptomatik vakalarda kuru öksürük ve dispne görülmektedir. Yapılan solunum fonksiyon testinin bozuk olması yaygın bir klinik bulgu olup yüksek rezolüsyonlu bilgisayar tomografik görüntüleme (HRCT) %70 oranında bulgular izlenmektedir. İnce kesit BT'de daha küçük lezyonlar ve tutulumlar gösterilebilir, fakat tanıda genellikle sık kullanılmaz (86, 88, 89).

Pulmoner alveolar hemoraji; lupus olgularında nadir, fakat mortalitesi yüksek bir komplikasyondur. Mortalite oranları hastaların %50-90'ını kapsamaktadır (90). İmmün mediatörlere ve üremiye sekonder gelişebilmektedir. Posterio-anterior akciğer grafisinde bazal akciğer bölgelerinde asiner ve yamalı bilateral opasiteler tipiktir. Genellikle anti-ds-DNA antikoru tedaviye rağmen yüksek hastalarda,

ekstrapulmoner komplikasyonları yüksek, böbrek tutulumu olan ve uzun dönem kronik böbrek yetmezlikli olgularda sıklığı artmış bir klinik tablodur (91).

Pulmoner hipertansiyon (PHT), SLE'li olgularda görülen bir komplikasyondur ve antifosfolipid sendromu olanlarda daha sık rastlanmaktadır. Lupus hastalarında PHT patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte, tekrarlayan pulmoner emboli, vaskülopati ve parankimal hastalık ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (42, 85, 86, 89). Bununla birlikte, ciddi ve dirençli PHT, SLE hastalarında nadir görülmektedir.

Pulmoner enfeksiyon; risk genel polülasyona göre 3 kat daha fazladır. Patogenezinde, intrinsek immünolojik anormallikleri patojene karşı naturel killer (NK) hücre aktivitesinde azalma ve immüsupresif tedavi bulunur (42). Hastalarda solunum sekresyonlarının düşük klerensi, solunum kaslarında zayıflık, staz, altta yatan parankimal hastalık ve otoinflamasyon, atelektazi alanları gibi faktörler solunum yolları enfeksiyonlarına zemin hazırlar. Hastalarda en sık izole edilen etken *Staphylococcus aureus*, *Mucobacterium spp.* ve *Pneumocystis jiroveci* enfeksiyonlarıdır. Legionella, Herpes virüsleri, mantar enfeksiyonları da fırsatçı enfeksiyonlar arasında etken olabilmektedir. Bu tarz fırsatçı etkenlerin oluşturduğu pnömoni kliniği, SLE hastaların immüsupresif hastalıklar gibi ele alınması ve aynı yaklaşım gerektirdiğini göstermektedir. *Nocardia* ve *mycobacterium spp.* enfeksiyonları normal polülasyonla oranda SLE hastalarında oldukça yüksektir (90).

Küçülen akciğer sendromu (KAS); daha nadir görülen komplikasyonlardan biridir. 'Shrinking lung syndrome' diye yazınlarda geçen bu durum vagal sinirin paralizisi ile gelişen diyafragma disfonksiyonudur ki, bu da radyografik görüntüleme baziler atelektaziye neden olmaktadır (86, 92). Bu kliniğin çocuklarda görülme sıklığı ile ilgili çalışma yoktur. Son dönemde infliksimab gibi bazı biyolojik ajan kullanımının artması ile romatolojik hasta polülasyonunda da ilaç ilişkili KAS sıklığında artış görülmektedir (92). Lupus hastalığının akciğer tutulumu ile gelişen klinikleri aşağıda özetlenmiştir (Tablo 2.8.).

Tablo 2.8. Pediatrik SLE'nin pulmoner tutulumları ve sıklıkları (90)

Klinik Prezantasyon	Klinik bulgu ve Tanı	Sıklık
Subklinik	<ul style="list-style-type: none"> Anormal pulmoner fonksiyon testi¹ Anormal BT görüntüleri Plevral effüzyonda artış 	<ul style="list-style-type: none"> Yaygın Yaygın Yaygın
Akut	<ul style="list-style-type: none"> İnfeksiyon <ul style="list-style-type: none"> Bakteriyel Viral Fırsatçı Pulmoner hemoraji Akut lupus pnömonisi Pulmoner emboli 	<ul style="list-style-type: none"> Yaygın Nadir Nadir Nadir
Subakut/Kronik	<ul style="list-style-type: none"> Subakut interstisyel akciğer hastalığı Bronşiolitis obliterans Organize pnömoni Küçülen akciğer sendromu² Pulmoner arteriyel hipertansiyon Vaskülitler Pulmoner embolizm <ul style="list-style-type: none"> Akut Kronik Pulmoner kapak hastalığı <ul style="list-style-type: none"> Primer Kronik Kronik interstisyel akciğer hastalığı 	<ul style="list-style-type: none"> Nadir Nadir Nadir Nadir Nadir Nadir Nadir Nadir Nadir Oldukça nadir

1: Sıklıkla görülen restriktif tiptir ve bozuk DLCO (karbon-monooksit difüzyon ölçümü) değerleri mevcuttur.

2: Vagal sinir paralizisi ile giden diafram disfonksiyonudur. Detay için bakınız: Başlık 2.3.7.

2.2.8. Gastrointestinal sistem tutulumu

Karaciğer tutulumu da dahil olmak üzere gastrointestinal (GIS) tutulum hastaların yaklaşık %20'inde görülür. Lupus peritoniti hastaların %10'undan daha azında görülmekle birlikte, asitle birlikte kramp tarzı karın ağrısına yol açar ki, bu durum enfektif peritonitten ayırıt edilmelidir. En sık görülen semptomlar karın ağrısı ve ishaldir (93).

Sıklıkla lupus sistiti ile ilişkili olan lupus enteropatisi, kramlı karın ağrısı ve ishal veya protein kaybettiren enteropati olarak klinik bulgu verir. Hastaların radyolojik ve/veya ultrasonografik görüntülemesinde bağırsak duvarında inflamasyon lupus enteritini düşündürmelidir. Bu klinik mezenterik vaskülitte ve/veya tromboza ikincil gelişmiş olabilir. Batın semptomlarının nedenini araştırmak için BT

görüntüleme gerekebilir. GIS vaskülitleri mevcutken, hastalar perforasyon riski taşırlar. Yüksek doz kortikosteroid kullanımı olan hastalarda perforasyon kliniği ilaç kullanımı dolayısıyla maskelenebilir. Bu nedenle, klinik takip ve gerekirse ek görüntüleme tetkiklerine ve cerrahi konsültasyona ihtiyaç vardır. Çocukluk çağında nadir vakalarda inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile SLE birlikte tanımlanmıştır (93). Yapılan pediatrik yaş grubu çalışmada, hastaların tüm ölüm nedenleri biyopsi örnekleri ile birlikte incelenmiş ve en sık görülen bulgular non-spesifik inflamasyon, peritoneal inflamasyon, iskemik lezyonlar olmuştur. Bazı durumlarda kronik GIS hastalıkları SLE tutulumu ile karışabilir. Genellikle Çölyak hastalığı bulgularından olan açıklanamayan kilo kaybı, kalıcı ve kramp tarzı karın ağrısı durumlarında ayırıcı tanı önemlidir (94).

Pankreatit pediatrik SLE’de nadir görülen bir klinik tablodur ancak potansiyel olarak hayati tehlike arz etmektedir. Çocukluk çağı yaş grubunda kliniğin görülme sıklığı %5’in altındadır. Genellikle tüm kadranlarda olan karın ağrısı, bulantı ve kusma ile kendini gösterir. Yapılan laboratuvar incelemelerinde lipaz ve pankreatik amilaz düzeylerinin yüksek olduğu görülmüştür. Hastaların azatiopurin ve kortikosteroid kullanımına bağlı gelişen ilaç ilişkili pankreatit, SLE’nin primer tutulumu ile karışabilir ve çoğunlukla da ayırt etmek zordur. Ayırıcı tanısında primer tutulum olan vakaların tedavisinde kullanılan kortikosteroid hastalığın klinik olarak iyileşmesine neden olsa da, özellikle kortikosteroid ilişkili pankreatitte ise ilacın kesilmesi hastalığı tedavisinde ana basamağı oluşturur. Dolayısıyla, bu iki iç içe geçmiş kliniğin tedavisi, genellikle gözlemdir. Lupus hastalarında nadiren de olsa, psödokist formasyonu ve pankreas yetmezliği gibi sekelli klinik gelişebilir. Çocuk yaş grubu SLE hastalarında sözü geçen nadir pankreatik komplikasyonlar bildirilmemiştir (42, 93-96).

Splenomegali hastaların %20-30’unda görülmekte olup sistemik inflamasyonun aktivitesini göstermektedir. Daha ciddi klinik olarak splenik arter enfarktüsü veya immün disregülasyona ikincil gelişen fonksiyonel aspleni görülmektedir. Her iki komplikasyon kliniğinin tanınması önemlidir, çünkü bu durumda sepsis riski artmıştır (96).

Hepatomegali hastaların yaklaşık yarısında görülür. Anormal karaciğer fonksiyon testleri ise SLE’nin primer tutulumuna bağlı olarak yaklaşık %25’inde

görülmektedir. Bu durum çoğunlukla önceden tanı almış SLE hastalarının tedavisinde kullanılan kortikosteroid ve diğer karaciğerde metabolize olan immün supresif ilaçlara ikincil gelişen hipertransaminemi durumu ile karışabilmektedir. Diğer taraftan hepatik ven ve arter trombozu ve sağ kalp yetmezliğine bağlı hepatik drenajın bozulması da etkenler arasında sıralanabilir. Bazı hastalarda SLE kliniği olmaksızın, SLE otoantikörlerinin yüksek olmasından kaynaklanan ve tedavisiz kalırsa kronik karaciğer yetmezliği ile sonuçlanan klinik durum görülebilir. Bu durum lupoid hepatittir. Bir çeşit otoimmün hepatit olan lupoid hepatitin diğer otoimmün hepatitlerden farkı, patogeneizde saptanan antikörlerin lupus otoantikörleri olmasıdır (95).

2.2.9. Endokrin organ tutulumları

Tiroid bezi SLE hastalarında en sık tutulum gösteren endokrin organdır. Pediatrik SLE hastalarının %35'inde anti-tiroid antikörleri mevcuttur ve hastaların yaklaşık %10-15'inde hipotiroidizm kliniği gelişmiştir. Bu nedenle klinikte hastaların tiroid antikörleri ve tiroid hormonları yıllık kontrol edilmelidir. Graves hastalığı otoimmün tiroid hastalığı olmasına karşın SLE'de görülme sıklığında artış yoktur (97).

Tip I Diyabet, hastaların %5-10'unda görülmektedir ve nadir komplikasyondur (98).

Non-otoimmün adrenal yetmezlik, antifosfolipid sendromu olan veya uzun süreli kortikosteroid kullanan hastalarda görülmektedir ve tromboza eğilimi arttırmaktadır. Genel olarak nadir komplikasyondur. Hipo- ve hiperparatiroidizm, Adisson hastalığı gibi kliniklerin SLE ile birlikte görüldüğüne dair literatürde nadir vaka bildirimleri vardır (98).

Büyüme geriliği sıklığı, kronik hastalık ve kortikosteroid kullanımına bağlı geliştiği düşünülmektedir. Pediatrik SLE hastalarında büyüme hormonu eksikliği görülme sıklığı artmıştır (11). Gecikmiş ergenlik ve adet düzensizlikleri yaygındır. Ovaryan ve testis fonksiyon bozukluğu, SLE tedavisinde sık kullanılan siklofosfamide ve dozuna bağlı gelişebilen klinik tablodur (31).

2.2.10. Oküler tutulum

Göz tutulumu ile ilgili birkaç çalışma mevcuttur. En yaygın göz bulgusu SLE ilişkili ‘pamuk-yün lekeleri’dir (sitoid cisimler). Bu bulgu retinal vaskülitin göstergesi olup genelde para-arteriolar tutulum şeklindedir. Retinal arter oklüzyonu genellikle antifosfolipid sendromu ve santral sinir sistemi vaskülitlerinin bir parçası olabildiği gibi nadiren de tek başına görülebilir. Genellikle erişkin hastalarda çocuk vakalara oranla daha sık görülmektedir. Lupusa bağlı episklerit ve sklerit nadir de olsa görülebilmektedir (99). Lupusa ikincil gelişen Sjögren kliniğine benzer olan non-spesifik keratokonjonktivit ve sicca sendromu da SLE’nin oküler tutulumlarına örnek gösterilebilir (9, 99).

2.2.11. Retiküloendotelial Sistem tutulumu

Lenfadenopati SLE hastalarının yaklaşık %40’ında hastalık başlangıcı veya takibinde ortaya çıkan, değişik morfolojide olabilen, ağrısız ve yumuşak karakterde, lokal ve yaygın görülebilen lezyonlardır. En sık servikal, aksiler ve inguinal bölgede gözlenir. Klinik olarak hastalık aktivitesi ile korele olmadan büyüme gösteren lenf nodlarında örnekleme yapılması önerilmektedir (9).

2.2.12. Hematolojik tutulum

Hematolojik tutulum pediatrik yaş grubu SLE’nin hemen hemen hepsinde görülmektedir. Hastaların ırksal özellikleri ve etnik kökenlerine bağlı olarak hematolojik tutulum sıklığında büyük farklılıklar vardır. Anemi SLE hastalarında en sık görülen klinik bulgudur. Pediatrik SLE’de en yaygın görülen anemi ise kronik hastalık anemisidir. Genellikle normokromik, normositik olma eğilimindedir. Ancak kalıcı anemi geliştiğinde hipokrom mikrositer hale gelebilir ve bu da demir eksikliği anemisinden ayırt edilmesini zorlaştırabilir. Serum demir seviyeleri her iki anemi tipinde de düşük olma eğilimindedir, bu nedenle transferrin tanı koymada yardımcı bir marker olarak kullanılabilir. Ferritin, demir eksikliği anemisi ve SLE’nin kronik hastalık anemisinde düşüktür. Bunun sebebi ferritinin negatif akut faz reaktanı olmasıdır. Aslında, bu iki kliniğin ayırıcı tanısında altın standart transferrin reseptör düzeyinin ölçülmesidir, fakat pratik uygulamada yeri yoktur. Reseptör düzeyleri demir eksikliği anemisinde yüksektir. Coombs testi hastaların yaklaşık %30-40’ında

pozitif saptanır, fakat hastaların yalnızca %10-15'inde hemoliz gelişir. Lupus anemisi ile orak hücreli anemi ve talesemi gibi hemoglobinopatiler ayırıcı tanıya girmektedir. Dalak büyüklüğü de hastalarda anemi sebeplerindedir.

Trombositopeni, hastaların %15-45'inde görülür ve pediatrik olguların %15'inde lupusun ilk bulgusu olarak klinikte karşımıza çıkabilir. Kronik 'otoimmün idyopatik trombositopenik purpura' (OITP) olan hastalar, SLE gelişme riski yüksek olduğu için, ANA antikörlerinin varlığı açısından değerlendirilmelidir. Coombs-pozitif hemolitik anemi, başka adıyla Evans sendromu gelişen hastalarda otoimmüniteye yatkınlık arttığından SLE gelişebilir. Lupus'a ikincil OITP'li birçok hasta, genellikle uzun süreli steroid tedavisine yanıtız trombositopeniye sahiptir. Bu hastalarda tedavide çoklu intravenöz immünglobulin (IVIG) kullanımı gerekebilir. Dirençli olgular da ise, anti-B hücre tedavisi işe yaramaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda splenektominin hastaların kan bulgularını düzelttiği görülse de, kar-zarar dengesinde artan enfeksiyon riski nedeniyle girişimden kaçınılmalıdır. Pediatrik SLE'de trombositopeninin patogeneğinde anti-platelet antikörlerinin, bozulmuş trombosit yapımı, mikroanjiopatik trombotik trombositopenik purpura (TTP) veya hemolitik-üremik sendrom (HÜS), anti-fosfolipid sendromu, hemofagositik sendrom (HFS)/makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), ilaç yan etkileri gibi sık karşılaştığımız nedenlerin yanısıra, anti-CD40 ligand antikörleri gibi nadir sebepler de gösterilmektedir.

Mikroanjiopatik hemolitik anemi, nörolojik ve böbrek hastalığı ile gelen hastalarda TTP düşünülmelidir ki, bu çocuk hastalarda beklenenin dışında bir klinik tablodur. Bu durumda SLE mutlaka akla gelmelidir. Bu hastalarda böbrek ve/veya ciltte fibrin birikmesine ikincil arteriyol ve kapiller damarların yaygın bir biçimde stenozu söz konusudur. Genelde antikoagülasyon ve plazmaferez gibi agresif tedaviler gerekebilir.

Lökopeni, pediatrik SLE vakalarının yaklaşık %20-40'ında görülür. Hem lenfopeni, hem de granülositopeni bulunabilir, fakat lenfopeni daha sık görülür ve genellikle özel bir tedavi ve araştırma gerektirmez. Bazı hastalar kliniğe derin lenfopeni ile gelirler ve bakılan aralıklı kontrollerde düzelme göstermezler. Lenfosit sayısının $>500/\text{mm}^3$ olması durumunda viral hastalık ve MAS düşünülmelidir. Granülositopeni genellikle granülopoezinin inhibisyonuna, splenik sekestrasyona

veya daha nadiren anti-granülosit antikorların oluşumuna ve progenitör hücrelerin baskılanmasına ikincil gelişmektedir. Lenfopeni ve/veya lökopeninin tek başına SLE hastalarında artmış enfeksiyon riski oluşturdukları bilinmemektedir. Çünkü genellikle, immüsupresif tedaviler başta olmak üzere birçok etken enfeksiyon ve sepsis kliniklerinden sorumlu tutulmaktadır.

Eğer hastanın bisitopenisi veya pansitopenisi var ise, SLE kliniği yanında aşağıdaki klinikler mutlaka düşünölmelidir:

- 1) Sekonder HFS / MAS
- 2) Herpes virüs ailesi ve enfeksiyon
 - Epstein Barr virüsü (EBV)
 - Sitomegalovirüs (CMV)
 - Herpes simpleks
- 3) Kemik iliği aplazisi
 - Antikor veya sitokin aracılı ikincil kemik iliği progenitör hücreleri baskılanması
 - Miyelofibrozis

Koagulyasyon bozukluğu; hastalarda yaygın görölmektedir. Lupus antikoagulanı (LAK), pediatrik SLE hastaların yaklaşık 1/5'inde pozitifdir. LAK'lı hastalarda sanılanın aksine, arteriyel stenozlardan ziyade tromboembolik olaylar gelişmektedir. Tromboembolizm için en yaygın alanlar bacaklar, beyin damarları ve pulmoner damarlardır. Bu hastalar LAK'ı olmayan hastalardan 25-30 kat daha fazla tromboz riski taşırlar. Arteriyel tromboz geliştiren hastalar, LAK'a ek olarak vaskülit olma eğilimindedirler. Lupus antikoagulanı pozitif olan hasta kanama ile geldiğinde, pıhtılaşma bozuklukları, edinsel protrombin eksikliği (LAK'lı SLE hastalarının yaklaşık %5'inde görölr) veya daha az görölen kazanılmış Faktör VIII ve IX veya von-Willebrand eksiklikleri (kısmı ve/veya tam) gibi klinik tablolar düşünölmelidir. Bundan başka, yüksek homosistein düzeyleri veya edinilmiş protein S ve C eksikliği, anti-trombin III eksikliği de kanama riskini artıran faktörlerdendir.

2.2.12.1. Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS)

Bu sendrom genellikle mevcut fosfolipidlere yönelik antikorların varlığı ile karakterize edilir. Başka bir otoimmün hastalık kanıtı bulunmadığında primer AFAS

olarak adlandırılır. Sebep belirlenirse sekonder AFAS olarak isimlendirilir. Çocuklarda ikincil AFAS primerden daha sık görülür ve SLE en yaygın ikincil nedendir. Antifosfolipid antikoru sendromu için uluslararası sınıflandırma, en son 2006 yılında yapılmıştır ve sonradan birçok revizyondan geçmiştir, ancak farklı merkezlerde kullanılan laboratuvar testlerinin standardizasyonu ve onaylanması konusunda hala kesin olmayan yaklaşımlar bulunmaktadır. Sendromun karakteristik klinik özellikleri gösterilmiştir (Tablo 2.9.) (90).

Tablo 2.9. Pediatrik SLE’de antifosfolipid antikorlarının öne çıkan klinik özellikleri (90)

Venöz tromboz	<ul style="list-style-type: none"> • Derin ve süperfisiyal
Arteriyel tromboz	<ul style="list-style-type: none"> • Venöz tromboza göre daha az
Dermatolojik	<ul style="list-style-type: none"> • Livedo retikularis • Sneddon sendromu • Kütanoz ülserler • Deri nekrozu
Non-infektif endokardit	<ul style="list-style-type: none"> • Steril kapak tutulumu
Pulmoner hipertansiyon	<ul style="list-style-type: none"> • Tekrarlayan tromboz ve emboli
Renal disfonksiyon ve/veya hipertansiyon	<ul style="list-style-type: none"> • Tekrarlayan tromboz ve emboli
Santral Sinir Sistemi tutulumu	<ul style="list-style-type: none"> • İnme (trombotik veya emboliye bağlı) • Geçici iskemik atak • Kore • Guillan-Barre • Multipl Skleroz benzeri tablo • Migren • Felç

Lupus hastalığı primer AFAS’nin gelişiminden yıllar sonra ortaya çıkabilir. Venöz olaylar, arteriyel olaylardan daha yaygındır ve aşağıdaki sırayla gerçekleşir (en sık rastlanandan başlayarak): derin venöz alt ekstremitte trombozu, pulmoner emboli ve serebral olaylar. İkincil AFAS, Wegener granülomatozu dahil olmak üzere SLE’ye ek olarak diğer otoimmün hastalıklarda görülebilir. Böbrek hastalığı AFAS’da küçük damar tutulumu şeklinde ortaya çıkabildiği gibi, böbrek enfarktüsüne yol açabilen ciddi darlıklara da yol açabilir. Tanı koymak için radyolojik görüntüleme gereklidir.

Sendromun nefropatisi, küçük damar vaskülopatisi olarak tanımlanır. Bu HÜS’de görülen trombotik mikroanjyopatiye benzer. Hipertansiyon yaygındır ve genellikle livedo reticularis ile ilişkilidir.

Katastrofik antifosfolipid sendromu (CAPS), içinde antifosfolipid aracılı bir hastalıkta kullanılan terimdir ve nispeten kısa bir süre boyunca iç organları etkileyen küçük damarların çoklu trombüsleri şeklinde ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %50'sinde, CAPS AFAS'nin ilk klinik bulgusudur. Trombositopeni ve hemolitik anemi siktir. Santral sinir sistemi, kalp, akciğer, karaciğer, böbrek gibi hayati organlarda trombüs görülebilir. Mortalitesi yüksektir (%40-50). Hormon kullanımı kesin kontrendike olan bu kliniklerde tedavi heparin sonrası ömür boyu kullanması gereken düşük molekül ağırlıklı heparin veya warfarin sodyumdur. Sendromun karakteristik laboratuvar özellikleri gösterilmiştir (Tablo 2.10.) (90).

Tablo 2.10. Pediatrik SLE'de antifosfolipid antikorlarının öne çıkan laboratuvar özellikleri (90)

Antikorlar	Tanı anında sıklığı (%)	Hastalık seyri sırasında sıklığı (%)
Anti- β 2glikoprotein 1	Bildirilmiş veri yok	53
Anti kardiyolipin	26-50	40-59
Lupus Antikoagulanı - Anti-protrombin - Nötral lipide karşı direkt	9	13.23
Anti-annexin	Bildirilmiş veri yok	Bildirilmiş veri yok
Sifiliz için yanlış pozitif test	Bildirilmiş veri yok	Bildirilmiş veri yok

2.3. Sistemik Lupus Eritematozusda laboratuvar bulguları

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde rutin laboratuvar ölçümleri önemlidir. Serum kompleman seviyeleri, bazı organların tutulumunu ve hastalık aktivitesini yansıtabilmektedir (100). Fakat malar raş ve/veya artrit gibi hafif olgularda değerler normal olabilir. Lupus hastalığı, hipokomplemanemi ile seyreden hastalıklardan biridir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) genel inflamasyonun ölçümünde iyi bir belirteçtir. C-reaktif protein (CRP) seviyeleri, aktif nefrit veya nöropsikiyatrik tutulumda bile normal olabilir. Yüksek CRP seviyeleri genellikle seröz tutulumlu ve enfeksiyon varlığında pozitifdir. Yüksek immünglobulin seviyeleri (özellikle IgG), ferritin ve diğer akut faz reaktanlarının (CRP hariç) yüksekliği

görülebilmektedir. Düşük IgG düzeyleri, şiddetli nefrotik sendromlu ve primer immün yetmezlik ile ilişkili SLE hastalarında görülebilmektedir. Hastalarda izole IgA eksikliği prevalansı normal polülasyona göre daha yüksektir (42, 100).

Anemi, lökopeni, trombositopeni SLE'nin sık görülen klinik bulgularındandır. Lökopeni genellikle 2500-4000/mm³ arasındadır ve otoimmün lökopeni genellikle aktif hastalığa eşlik eder. Lökopeni durumu, hastaların tedavisinde kullanılan immüsupresif tedavi veya enfeksiyonlara, özellikle viral enfeksiyonlara bağlı gelişebilir. Trombositopeni, izole veya sistemik hastalığın belirtisi olarak mutlaka ekarte edilmelidir. Bunun sonucunda peteşiyel ve purpurik döküntüler gelişir.

Spesifik otoantikörlerin SLE'de yüksek ve pozitif saptandığı iyi bilinen bir bilgidir. Anti-ds-DNA antikörlerinin hastalık aktivitesini yansıttığı bir gerçektir. Çocuk hastaların yaklaşık %80-100'de ANA pozitifliği görülmektedir. Bizim hastanede de yapılan çalışmada hastaların %80'inde ANA pozitifliği, neredeyse hepsinde anemi görülmüştür (101). Hastaların %5'lik dilimi ise ANA negatiftir ve 'ANA negatif SLE' olarak adlandırılır. Bu kısım hastaların çoğunda anti-Ro antikör pozitifliği görülmüştür (102).

2.4. Sistemik Lupus Eritematozusta tanı kriterleri

Hastalığın tanı kriterleri olarak ilk 1982'de tanımlanan ve 1997'de revize edilen ACR tanı kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2.11.) (103).

Tablo 2.11. 1997’de revize edilmiş ACR 1982 SLE tanı kriterleri (103)

<ol style="list-style-type: none"> 1. Malar raş: yanaklarda ve burun sırtında, düz veya kabarık, nazolabial olukları koruyan sabit eritem 2. Diskoid raş: Keratotik skarlar ve folliküler tıkaçlar gösteren deriden kabarık eritemli plaklar 3. Güneş duyarlılığı (Fotosensitivite): Hasta öyküsünde veya hekim gözleminde güneş ışığına reaksiyon olarak gelişen döküntü ve/veya hastalık belirtilerinde ağırlaşma 4. Oral ülserler: Hekim tarafından görülen ağrısız, mum alevi şeklinde oral veya nazofarengeal ülserasyon 5. Artrit: İki veya daha fazla eklemden erozyon oluşturmeyen artrit 6. Serozit: <ul style="list-style-type: none"> - Plörit: Tipik plörit ağrısı öyküsü veya plevral frotman veya plevral effüzyon bulguları veya - Perikardit: Perikard frotmanı veya EKG bulgusu veya perikardiyal effüzyon bulguları 7. Renal tutulum: <ul style="list-style-type: none"> - Proteinüri: >0.5 gr/gün veya 3+ persistan proteinüri - İdrarda hücre silendirlerinin varlığı: eritrosit, hemoglobin, granüler, tubuler veya karışık 8. Nörolojik bulgular: Metabolik bozukluğa (üremi, ketoasidoz veya elektrolit imbalansı) veya bir ilaca bağlı olmayan <ul style="list-style-type: none"> - Nöbetler - Psikoz 9. Hematolojik bulgular: <ul style="list-style-type: none"> - Retikülositozun eşlik etmediği hemolitik anemi veya - Lökopeni: <4000/mm³ (en az iki defa) veya - Lenfopeni: <1500/mm³ (en az iki defa) veya - Trombositopeni: <100000/mm³ (ilaca bağlı olmayan) 10. İmmünolojik bulgular: <ul style="list-style-type: none"> - Anti-ds-DNA antikor varlığı - Anti-Sm antikorunun pozitif olması - Antifosfolipid antikor pozitifliği: <ul style="list-style-type: none"> • Artmış antikardiyolipin IgG ya da IgM antikor düzeyi • Pozitif lupus antikoagülan testi • 6 aydan beri devam eden yalancı sifiliz testi pozitifliği <ul style="list-style-type: none"> ▪ VDRL pozitif, TPHA negatif 11. Anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği: <ul style="list-style-type: none"> • En az 6 ay süreyle pozitif olmalı • İlaça bağlı olmamalı

VDRL: Venereal Disease Research Laboratory Test, TPHA: Treponema Pallidum Hemagglutinyon Assay

Kesin tanı için 4 kriter gerekirken, 3 kriterin pozitif olması halinde muhtemel tanıdan söz edilebilir. Gerçekte SLE’nin ilk belirti ve bulgularının ortaya çıkışından 4 kriter sağlanana kadar bir zaman periyodu geçmektedir. Bu sebepten dolayı, sınıflandırma kriteri SLE tanısının onaylanması için gereklidir. Prospektif takip çalışmalarında ‘inkomplet lupus’ olarak adlandırılan undiferansiye bağ dokusu hastalığı hastalarının bir kısmının SLE sınıflandırma kriterlerini sağladığı gösterilmiştir (104).

Revize edilmiş 1982 yılı ACR tanı kriterleri dışında 2012 yılında SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) kriterleri yayınlandı. Buna göre

SLE tanı kriterleri kendi aralarında klinik ve immünolojik kriterler olarak 2 başlık altında toplandı. Sistemik Lupus Eritematozus tanısı için ya en az 1 klinik ve 1 immünolojik kriter olması koşuluyla 4 kriterin olması veya böbrek biyopsisi ile kanıtlanmış lupus nefriti ile birlikte ANA veya anti-ds-DNA pozitifliğinin bulunması şeklinde tanımlandı (Tablo 2.12.) (105).

Tablo 2.12. Sistemik Lupus Eritematozus için 2012 SLICC kriterleri (105)

Klinik Kriterler	İmmünolojik Kriterler
1. Akut deri lupusu a. lupus malar raşı, büllöz lupus, toksik epidermal nekrozis SLE varyantı, makülopapüler lupus raşı, fotosensitif lupus raşı (dermatomyozit dışlanmalı) b. Subakut deri lupusu	1. ANA pozitifliği
2. Kronik deri lupusu: Klasik diskoid lupus, hipertrofik lupus, lupus panniküliti, LE turnidus, ‘chillbians’ lupus, diskoid lupus/Liken planus overlap	2. Anti-ds-DNA pozitifliği (ELISA ile ve 2 laboratuvar referansı)
3. Oral veya nazal ülserler: oral ülser damak, yanak ve/veya dilde olmalı. Bu ülserler vaskülit, Behçet hastalığı, herpesvirüs gibi enfeksiyonlar, reaktif artrit ve/veya asidik içeceklere bağlı olmamalı	3. Anti-Sm pozitifliği
4. Skarsız Alopesi	4. Antifosfolipid antikorlar a. LAK pozitifliği b. yalancı RPR c. Anti-kardiyolipin pozitifliği (orta-yüksek düzey IgA, IgM, IgG) d. anti-β2-glikoprotein-1 (IgA, IgM, IgG)
5. Sinovit (<i>şişlik, hassasiyet ve/veya effüzyon</i>)	5. Düşük kompleman düzeyi (C3, C4, CH50)
6. Serözit (<i>plörit, perikardit</i>)	6. Direkt Coombs pozitifliği (hemolitik anemi olmadan)
7. Renal tutulum (<i>proteinüri, hematüri</i>)	
8. Nörolojik tutulum: Nöbet, psikoz, mononöritis multipleks, miyelit, periferik/kranial nöropati, akut konfüzyon	
9. Hemolitik anemi	
10. Lökopeni ($<4000/mm^3$ en az bir kez ve ilaç, hipertansiyon ve/veya Felty's sendromuna bağlı olmaksızın) veya Lenfopeni ($<1000/mm^3$ en az bir kez ve ilaç, kortikosteroidler ve/veya enfeksiyona bağlı olmaksızın)	
11. Trombositopeni ($<100000/mm^3$ en az bir kez ve ilaç, portal hipertansiyon ve TTP'ye bağlı olmaksızın)	

LE: Lupus Eritematozus; TTP: Trombik Trombositopenik Purpura; ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay; LAK: lupus antikoagülanı

2.5. Sistemik Lupus Eritematozusta hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

Hastalar oldukça karmaşık klinik ve laboratuvar bulgularla seyrettiğinden, SLE hastalığının sistematik bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. Düzenli kontrollerde hastaların hastalığa uyumu, koruyucu önlemler ve tedavi kontrolü sağlanmaktadır. Bakılan rutin laboratuvar değerlendirmelerinde hastalar ele alınırken, uluslararası standartizasyon ve/veya klinisyenden kaynaklanan bulguları sorgulama ve/veya atlama durumu sık yaşanmaktadır. Bu nedenle, bütün hastalıklarda olduğu gibi SLE’de de standart bir değerlendirilmeye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla geliştirilmiş olan testlerin ana hedefi hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde ortak algoritma oluşturmak, riskli grupları ve detaylı inceleme gereken hastaları ayırtetmektir. Bu bağlamda SLE için geliştirilmiş ‘Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index’ (SLEDAI), yani ‘SLE hastalık aktivite indeksi’ ve ‘the British Isles Lupus Assesment Group Index’ (BILAG) gibi standartize ve farklı toplumlarda valide edilmiş yöntemler mevcuttur (106). Kullanılan indeks yapılan klinik çalışmaya göre değişmektedir. Çocuk hastalarda daha sık kullanılan ve genellikle daha pratik olan bir yöntem olarak kabul gören SLEDAI bu anlamda öne çıkmaktadır. Bu indekste en sık ve en önemli hastalık bulguları kapsayan 24 bulgu yer almaktadır. Sonradan ‘Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus Assesment’ (SELENA) çalışması ile SLEDAI modifiye edilerek SELENA-SLEDAI sistemi oluşmuştur. SELENA-SLEDAI bazı tanımlamalara açıklık getirmekle birlikte, temel skorlama sistemini değiştirmemiştir (Tablo 2.13.) (107).

Tablo 2.13. SELENA Modifikasyonlu SLEDAI skorlaması (107)

Not: Vizit sırasında veya son 10 günlük klinik gözlem esasında doldurulmalıdır.

Puan	Bulgu	Tanımlama			
8	Nöbet	Yeni başlangıçlı. Metabolik, enfeksiyöz ve ilaçlara bağlı nedenler dışlanmalı			
8	Psikoz	Gerçeği değerlendirme yetisinde normal aktivitelerini devam ettiremeyecek kadar ciddi bozulma olması. Halüsinasyonlar, tutarsız davranışlar, düşünce içeriğinde gerileme olması, mantıksız düşünceler, tuhaf, organize olamayan, katatonik davranışları kapsamaktadır. Üremi ve ilaçlara bağlı nedenler dışlanmalıdır.			
8	Organik Beyin Sendromu	Mental durum değişiklikleri. Bozulmuş oryantasyon, hafıza veya diğer entellektüel fonksiyonlar. Dikkat dağınıklığını da içerecek şekilde bilinç bulanıklıkları, çevreye karşı duyarsızlık bu kapsamda değerlendirilmelidir. Ayrıca bunlara ek olarak aşağıda belirtilen bulgulardan en az ikisi bulunmalıdır: Algı bozukluğu, tutarsız konuşma, insomnia veya gün içinde sürekli uyuklama hali, artmış ya da azalmış psikomotor aktivite. Metabolik, enfeksiyöz ve ilaçlara bağlı nedenler dışlanmalıdır.			
8	Görme Bozuklukları	SLE'nin retinal değişiklikleri: sitoid cisimler, retinal hemorajiler, seröz eksudalar veya koroidlerde hemoraji, veya optik nöriti içermektedir. Hipertansiyon, enfeksiyon nedenler dışlanmalıdır.			
8	Kranial Sinir Bozuklukları	Kranial sinirleri de içerecek şekilde yeni gelişen motor ve duyuşal nöropati			
8	Lupus Baş ağrısı	Ciddi persistan baş ağrısı: Migrenöz bir ağrı olabilir, fakat kesinlikle narkotik analjeziklere yanıtız olmalıdır.			
8	SVO	Yeni gelişimli serebrovasküler olay(lar). Arterioskleroz dışlanmalıdır.			
8	Vaskülit	Ülserasyon, gangren, hassas parmak nodülleri, periungal infarkt, splinter hemorajiler, veya vaskülitin biyopsi veya anjiyogram ile kanıtlanması			
4	Artrit	İkiden fazla eklemde ağrı ve inflamasyon bulgularının olması (hassasiyet, şişlik veya efüzyon)			
4	Miyozit	Kreatinin fosfokinaz/aldolazda yükselme ile proksimal kas ağrısı/güçsüzlüğü veya elektromiyogram değişiklikleri veya miyoziti gösteren biyopsi varlığı			
4	İdrar tortuları	Heme-granüler veya eritrosit tortuları			
4	Hematüri	Büyük büyüme altında >5 eritrosit görülmesi, enfeksiyöz nedenler dışlanmalıdır			
4	Proteinüri	>0,5 gr/gün, yeni gelişimli veya bir öncekine göre 0,5 gr/gün artış olması			
4	Piyüri	Büyük büyüme altında >5 lökosit görülmesi, enfeksiyöz nedenler dışlanmalıdır			
2	Yeni gelişimli raş	Yeni gelişimli veya inflamatuvar tipte raşın tekrarlanması			
2	Alopesi	Yeni gelişimli veya anormal, bölgesel veya yaygın saç kaybının tekrarlanması			
2	Mukozal ülserler	Yeni gelişimli veya oral veya nazal ülserasyonların tekrarlanması			
2	Plörezi	Plevral efüzyonla birlikte plöretik göğüs ağrısı veya plevral kalınlaşma			
2	Perikardit	Perikardiyal ağrı ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı: frotnan, efüzyon veya elektrokardiyografik doğrulama			
2	Düşük kompleman	CH50, C3 ve C4 değerlerinin normalin altında olması			
2	DNA bağlanmasındaki artış	Farr değerlendirilmesiyle >%25 bağlanma veya testi yapan laboratuvarın normalinin alt sınırında olması			
1	Ateş	>38°C (enfeksiyöz nedenler dışlanmalıdır)			
1	Trombositopeni	<100000/mm ³ platelet sayısı			
1	Lökopeni	<3000/mm ³ (ilaçlara bağlı nedenler dışlanmalıdır)			
0-3	Doktorun hastayı genel olarak değerlendirmesi	Normal	Hafif	Orta	Ağır
		0	1	2	3

2.6. Sistemik Lupus Eritematozusta klinik seyir

Lupus'ta hastalık aktivitesi temel olarak, alevlenme (remittan relapsing pattern), kronik aktif hastalık ve uzun sessiz dönem olarak 3 ana seyir göstermektedir. Hastaların genelde 1/5'inden azı, uzun sessiz dönemde seyreder. En sık görülen hastalık paterni kronik intermittan seyirdir. Bununla birlikte, hastaların çoğunda genellikle tedaviye bağlı tam remisyona ve tedavi kesildikten sonra 10-30 yıl süren remisyona görülebilir. Yapılan erişkin çalışmalarda, bir yıl ve üzerindeki remisyona sürelerinin, hastalık süresi 20 yıl olanlarda %50'ye ulaştığı bildirilmiştir (108). Farklı merkezli yapılan iki ayrı çalışmada, tanı konduktan sonraki 5-10 yıl içerisinde yeni organ ve sistem tutulumunun olduğu gösterilmiştir (109, 110). Daha öncesinden ağır hastalık seyri olanlarda da remisyona sağlanabilmektedir. Fakat bilinen odur ki, majör organ tutulum hasarı prognostik önem arz etmektedir. Remisyona sırasında genellikle immünolojik testlerde düzelme olmakla birlikte, hastaların bazılarında anormal testler remisyona sırasında da devam etmiştir (108). Genel yaklaşım olarak, agresif tedavi hastalığın organ tutulumunu engelleyerek hastalık gidişatını değiştirebilir ve remisyona kadar geçen süreyi kısaltabilir. Ancak onu da biliyoruz ki, hastalık seyrinde anti-ds-DNA konsantrasyonunda yükselme ve düşük kompleman düzeyleri hastalığın remisyondan uzak bir klinik gidişata sahip olduğunu göstermektedir. Bu nedenle ismi geçen serum parametrelerinin hastalığın prognozunda önemli yeri olduğu yapılan birçok çalışmada vurgulanmıştır. Hastalıkta kullanılan uzun süreli tedaviler de hastalık morbiditesini arttırmaktadır. Kortikosteroidin kümülatif etkisine bağlı olarak hastalarda zamanla osteoporozla bağlı kemik kırıkları, ateroskleroz ve katarakt gibi önemli morbidite sorunları ortaya çıkmaktadır (111).

2.6.1. Sistemik Lupus Eritematozusta Mortalite

Çoğu çalışmada SLE'de zaman içinde sağ kalımda artış olduğu görülmüştür. Son yıllarda yapılan araştırmaların sonucunda, hastalığın mortalitesinde azalma olmakla birlikte, halen yüksek seyrettiğini ve normal polülasyona göre yaklaşık 3 kat daha fazla olduğu bilinmektedir. Retrospektif çalışmalarda hastaların %85-92'sinden fazlasının 5 yıldan uzun süre yaşadığı ve 10 yılda %75-85, 20 yılda %65 olarak sağkalım olduğu bildirilmiştir. Ölüm oranlarının sosyoekonomik durum ve sağlık

hizmetlerine bireysel erişim, eğitim durumu, ırk ve etnik köken, endemik enfeksiyon oranları, hastalık aktivitesi ve böbrek ve merkezi sinir sistemi tutulumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Erken dönemde (ilk 2 yıl) SLE ölüm nedenleri pankreatit, pulmoner kanama, kullanılan steroid ve immün supresif tedaviye bağlı sıklıkla gelişen fırsatçı enfeksiyonlar, tromboembolik hastalık ve aktif nöropsikiyatrik hastalıklardır. Geç dönemde (>5 yıl) ölüm nedenlerine ise son dönem böbrek hastalığı, ateroskleroz, intihar ve daha az yaygın SLE varyantları veya enfeksiyona bağlı gelişen komplikasyonlardır (112).

Son 40 yıl içerisinde ölüm oranları ve sebepleri ile ilgili yapılmış olan bazı pediatrik SLE çalışmaları ele alınmıştır. Buna göre kardiyak ve santral sinir sistemi (SSS) tutulumuna bağlı ölüm oranlarında azalma görülmekteyken, enfeksiyon ve renal hasara bağlı ölüm oranlarında artış gözlemlenmektedir (Tablo 2.14.) (112).

Tablo 2.14. Pediatrik SLE’de son 40 yılda yapılan bazı çalışmalardaki ölüm oranları (112)

Yazar	Yayın tarihi	Hasta sayısı	Ölüm (%)	Enfeksiyon (%)	Aktif SSS (%)	Renal hasar (%)	KP tutulum (%)	Diğer (%)
<i>Meislin ve Rothfield</i>	1968	42	43	39	11	33	0	11
<i>Walraven ve Chasei</i>	1976	50	24	8	0	33	42	25
<i>Garin ve ark.</i>	1976	49	12	33	33	33	0	0
<i>King ve ark.</i>	1977	108	26	29	0	43	0	0
<i>Cassidy ve ark.</i>	1977	58	19	73	9	64	27	9
<i>Abeles ve ark.</i>	1980	67	15	10	0	30	0	60
<i>Platt ve ark.</i>	1982	70	16	82	0	18	9	18
<i>Glidden ve ark.</i>	1983	55	16	33	33	33	0	11
<i>Wang ve ark.</i>	2003	101	18	72	28	0	22	55
<i>Yu ve ark.</i>	2006	18	28	28	60	20	20	20
<i>Hari</i>	2009	54	16	45	0	33	11	11

2.6.2. Sistemik Lupus Eritematozusta Morbidite

Pediyatrik SLE'li hastalarda görülen başlıca morbidite sebepleri özetlenmiştir (Tablo 2.15.).

Tablo 2.15. Pediyatrik SLE ilişkili öne çıkan başlıca morbidite klinikleri (104)

Tutulan sistem ve organlar	Başlıca morbiditeler
<i>Renal</i>	Hipertansiyon, diyaliz, transplantasyon
<i>SSS</i>	Organik beyin sendromu, nörokognitif hastalık
<i>KVS</i>	Ateroskleroz, miyokard enfarktüsü
<i>İmmün sistem</i>	Rekküren enfeksiyonlar, fonksiyonel aspleni, malignensi
<i>Kas-iskelet</i>	Osteoporoz, kompresyon fraktürleri, avasküler nekroz
<i>Oküler</i>	Katarakt, glokom, retina dekolmanı, körlük
<i>Endokrin</i>	Diyabet, obezite, büyüme geriliği, infertilite, düşük

SSS: Santral Sinir Sistemi, KVS Kardiyovasküler Sistem

Lupus hastalarında sağ kalım arttıkça erken ateroskleroz, önde gelen morbidite ve mortalite nedeni olarak kabul edilmiştir. Hem geleneksel hem de geleneksel olmayan aterosklerotik risk faktörleri, erişkin ve pediyatrik SLE'li hastalarda erken aterosklerozda rol oynar. Yapılan çalışmalarda hastaların erken yaşta anormal nabız dalga hızı, vasküler reaktivite ve artmış karotis intima media kalınlığı dahil olmak üzere, miyokard perfüzyon anormallikleri ve erken ateroskleroz belirtileri gösterdiği ortaya çıkmıştır. Pediyatrik SLE'de erken miyokard enfarktüsü ve serebral vasküler olaylar bildirilmiştir (104). Her ne kadar lipit anormallikleri, otoantikolarlar, vaskülit, hipertansiyon ve muhtemelen steroid kullanımı gibi sebepler aterosklerozun oluşumunda sorumlu olsalar da, SLE'nin kronik inflamasyonunun erken yaşta ateroskleroz için ana risk faktörü olması muhtemeldir. Genç SLE'li kadınlarda yapılan çalışmaya göre miyokard enfarktüsü riski normal popülasyona göre 50 kat artmıştır (113).

Çocuk SLE hastalarının %20'sinde görülen düşük kemik mineral dansitesi (KMD), muhtemelen hem kronik inflamasyon, hem de uzun süreli steroid kullanımının sonucudur. Spinal kırık oranı <%5 oranında görülmektedir. Kalça kırığı, çok düşük KMD varlığında bile çocuk SLE hastalarında nadir görülür. Düşük KMD ile ilişkili olduğu bilinen sebepler arasında hastalık süresi, tedavide kullanılan

ajanlar ve dozları, steroid kullanım süresi ve dozu, yüksek hastalık aktivitesi indeksi, kronik hastalıktan kaynaklanan düşük fiziksel aktivite, güneşten kaçınmaya bağlı düşük D vitamini seviyeleri ve yetersiz kalsiyum alımı sayılabilir. Ergenlik sırasındaki düşük kemik kitlesi daha uzun vadeli bir problem olabilir, çünkü 18 ile 20 yaş arasında kemik kitlesi pik seviyelere ulaşmaktadır (114). Bu nedenle ergenlerde görülen bu problem erken osteoporoza ve orta yaşta kırık oranlarının artmasına neden olabilir. Bu konuyu ele alan bir çalışma yapılamamıştır. Hastalar için öneriler, fiziksel aktivite, D vitamini ve kalsiyum alımını optimize etmektir. Bununla birlikte, D vitamini dozları veya hedef D vitamini düzeyi için belirlenmiş bir kılavuz bulunmamaktadır (115, 116). Günümüzde hastalara bifosfonat tedavisi verilebilir, fakat bazı riskleri dolayısıyla KMD'si osteoporoz aralığında ve daha düşük olan hastalarda kullanımı önerilmektedir (117).

2.6.3. Sistemik Lupus Eritematozusta yaşam kalitesi

Pediyatrik SLE'nin yaşam kalitesi, erişkin hastalarda yapılan yaşam kalitesi çalışmalarında erişkin verilerine benzer oldukları görülmüştür. Buna göre 4 ana önlem geliştirilmiştir:

- 1) Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirilmesi Anketi
- 2) Çocuk Yaşam Kalitesi Envanteri Genel Çekirdek Ölçeği - Romatoloji Modülü
- 3) Çocukluk Çağı Yaşam Kalitesi Çok Boyutlu Yorgunluk Ölçeği
- 4) Çocuk Sağlığı Anketi

Bu anketler pediyatrik SLE hastalarına özgüdür ve değerlendirilmelerde kullanılabilir, fakat kullanımı yaygın değildir (114).

2.7. Sistemik Lupus Eritematozusta Biyobelirteçler

Son zamanlarda hastalığın erken teşhisinde kullanılmak üzere sadece o hastalığa özel salınan, idrar ve kan gibi kolay örneklenebilen vücut sıvılarından izole edilmesi, basit ve ucuz tekniklerle elde edilmesi mümkün olan biyobelirteçler (biomarkers) araştırılmaya başlandı. Pediyatrik yaş grubu SLE hastalarında biyobelirteç olması muhtemel bazı moleküller önerilse de, bunların hiçbirisi için

yapılmış geniş kapsamlı araştırma yoktur (118). Bazı öne çıkan ve umut vaat eden biyobelirteçler aşağıda sıralanmıştır:

- 1) Serum-melanom ile ilişkili antijen geni B2,
- 2) Anjiyogenik vasküler endotel büyüme faktörü,
- 3) Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (NGAL),
- 4) Adipokinler (leptin, adiponektin ve grelin),
- 5) İdrar-NGAL,
- 6) Transferrin,
- 7) Alfa-asit-glikoprotein,
- 8) Lipokalin tipi prostaglandin-D sentetaz.

2.8. Sistemik Lupus Eritematozusta tedavi

Sistemik Lupus Eritematozusun tedavisi ile ilgili erişkin ve çocuk hastalarda yapılmış birçok çalışma mevcut olsa da, özellikle çocuk hastalar için tedavi algoritmasını belirlemek zordur. Genelde klinisyen tecrübesine ve merkezin yaklaşımına göre değişmekle birlikte, belli başlı tedavi prensipleri olsa da, bireysel tedavinin önemi, hastalığın aktivitesi ve organ tutulumuna göre yönünün belirlenmesinin daha akılcı olduğu tüm çalışmaların verdiği ana mesajdır.

Her şeyin başında, hastalara genel koruyucu önlemlerin doğru anlatılması gelmektedir. Aşırı fiziksel ve psikolojik stresten kaçınma, güneşten korunma ve güneş kremi kullanılması koruyucu tedavilerdendir. Semptomların kontrol altına alındıktan sonraki takip döneminde alevlenmeler olabileceğinden, yakın takip önerilmektedir (Tablo 2.16.) (114, 119).

Non-steroid Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ); pediatrik SLE tedavisinde esas amacı kas-iskelet sistemi şikayetlerini tedavi etmektir. Miyalji, artralji veya artrit klinikleri SLE’de NSAİİ’ye iyi cevap vermektedir. Hastalarda siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörlerinin tedavide özellikle diğer NSAİİ’lere göre üstünlüğü ile ilgili yapılmış çalışma bulunmamaktadır (120).

Hidroksiklorokin / Klorokin; çocuk SLE hastalarının hemen hemen hepsine verilmektedir. Tedavide ana hedef, SLE hastalarında remisyonu sağlamaktır. Makrofaj ve dendritik hücrelerde proteozomda pH’da artmaya neden olarak antijen gelişimi ve sunumunu azalttığı tahmin edilmektedir. En önemli toksisitesi oküler

birikimdir. Erken hasar geri dönüşümlü olsa da, geç dönemde geri dönüşümsüz olabilmektedir. O yüzden hastaların 6 ayda bir rutin fundoskopik muayenesi önerilmektedir. Ayrıca lipid profilini optimize etme etkisi, SLE'nin en önemli morbidite nedeni olan aterosklerozun da önlenmesinde önemli tedavi ajanı olmasına neden olmaktadır (119). Bununla birlikte sistemik, deri veya kas-iskelet sistemi sorunları dahil olmak üzere hafif kliniği olan SLE hastalarında da hidrosiklorokin ve NSAİİ kortikosteroidlere ihtiyaç olmadan yeterli olabilmektedir. Hastalar takipte hidrosiklorokini tolere etmezlerse, klorokin kullanılabilir (120).

Glukokortikoidler; farmakolojik tedavinin temelini oluşturmaktadır ve SLE'li çocukların >%90'ı hastalığın bir döneminde bu tedaviyi almış olurlar. Doz ve süre, tedavinin ciddiyeti ve cevabına göre planlanmaktadır ve bununla ilgili ortak bir kılavuz bulunmamaktadır. Optimal dozu belirlemek için çocuklarda hiçbir çalışma yapılmamıştır. Bir çalışmada, Kuzey Amerika pediatrik romatologları arasında bile uygulama farkı olduğu gösterilmiştir (112). Oral tedavilerde genelde klinik duruma göre gūnaşırı doz alımı, yan etkilerden korunma amaçlı önerilmektedir. Pulse steroid tedavisi ise ciddi organ tutulumları ve MAS kliniğinde bizim kliniğimizde de ilk olarak tercih edilmektedir (121). Bolus steroid verilmeden önce mutlaka hastanın tansiyon, kan şekeri, lipid profili gibi parametreleri bakılmalı ve tedavi sonrası süreçle karşılaştırılmalıdır (Tablo 2.16.) (122).

Tablo 2.16. Pediatrik SLE’de genel yönetim ve glukokortikoidlerin kullanımı (122)

Uygulama / İlaç	İçerikleri ve/veya tedavi dozları ve endikasyonları
<i>Genel koruyucu önlemler</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Danışmanlık • Eğitim • Takım çalışması • Yeterli istirahat • Uygun egzersiz • D vitamini takviyesi • Kalsiyum takviyesi • Güneş koruyucu krem • İmmünizasyon (özellikle pnömokok aşısı) • Enfeksiyondan koruyucu önlemler
<i>Glukokortikoid</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sistemik hastalık • Deri tutulumu • Serozit • Kas-iskelet sistemi tutulumu
	<ul style="list-style-type: none"> • Oral prednizolon 0,25-0,75 mg/kg/gün günde tek doz • Serozit için 0,5-1 mg/kg/gün günde doz (maksimum 60 mg/gün)
	<ul style="list-style-type: none"> • Majör organ tutulumları (Sınıf III ve IV LN ve NP tutulum) ve MAS <ul style="list-style-type: none"> ▪ Oral prednizolon: 6 hafta boyunca 2 mg/kg/gün günde 3 doz ▪ IV MPz 10-30 mg/kg/gün (maksimum 1 gr/gün); nadiren 3 gün üst-üste verilebilir

LN: Lupus Nefriti, NP: Nöropsikiyatrik tutulum, IV: İntravenöz, MPz: Metil-prednizolon

İmmünsupresif ajanlar; pediatrik SLE hastalarında kullanımı için iki ana endikasyon vardır:

1) Sınıf III ve IV SLE nefriti veya nöropsikiyatrik tutulumlu SLE hastalarında sonucu iyileştirmek

2) Daha hafif hastalık aktivitesi olan fakat kortikosteroid bağımlı hastalarda steroidin yan etkilerinden korunma amaçlı. Burada endikasyon, kortikosteroid tedavisinin seçimi, dozu ve süresi gibi parametrelere bağlı değişkenlik göstermektedir ve bireysel tedavi ve klinisyen gözlemi/kararı esas alınır (119).

Azatiopurin; muhtemelen çocukluk çağı lupus hastalığını tedavi etmek için diğer herhangi bir ikinci basamak ajandan daha uzun süredir kullanılmakta ve diğer ajanlara göre (metotreksat hariç) güvenlik, maliyet ve/veya doz sıklığı avantajlarına sahiptir. Bununla ilgili en büyük sorun, bazı araştırmacılar arasında optimal dozu belirlemede farklılıklar olmasıdır. Bazı klinisyen ve merkezler optimal doz olarak 3 mg/kg/gün (maksimum 150 mg/gün) uygularken, diğerleri düşük dozu (1-2 mg/kg/gün) tedavide tercih etmektedirler. Bu iki uygulama arasında farkı ortaya çıkaran herhangi bir çalışma yapılmamıştır (119).

Siklofosfamid; SLE yönetiminde yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Fakat tedavide yaygın toksisite ve yan etkileri mevcuttur. Kontrollü meta-analizler, proliferatif lupus nefritinde azatiopurin ve mikofenolat mofetilin lupus nefritinde herhangi bir üstünlük gösteremediği anlaşılmıştır. Birçok pediatrik ve erişkin romatologlar, proliferatif lupus nefritinde ilk tercih olarak halen siklofosfamid kullanmaktadır. Kontrollü çalışmalar yapılmamasına karşın, yazınlarda vaka serileri, ağır seyirli ve akut gelişen nöropsikiyatrik tutulumlu SLE hastalarında siklofosfamidin kortikosteroidlerle birlikte kullanılması gerektiğinin altını çizmektedir (120).

Metotreksat; steroid koruyucu ajan olarak dirençli SLE artrit ve cilt tutulumlarının tedavisinde kullanılmaktadır (119).

Siklosporin; her ne kadar çalışmalarda SLE’de faydalı olabileceği yönünde olsa da, kullanımı membranöz nefrit veya MAS hastaları ve agresif seyirli cilt tutulumlu hastaların tedavisinde kullanılmalıdır. Erişkin kliniklerde pediatrik SLE hastalarına göre daha sık tercih edilmektedir (120).

Mikofenolat mofetil (MMF); kullanımı ile ilgili pediatrik hastalarda deneyim sınırlı olmakla birlikte, yetişkinlerde meta-analizler olan çok sayıda çalışma, proliferatif hastalarda remisyon indüklemesinde MMF’in intravenöz siklofosfamide eşdeğer veya üstün olduğunu göstermiştir. Genelde nefrit vakalarında daha iyi bir remisyon sağlandığı bildirilse de, 5-10 yıllık takiple ilgili yeterli veri yoktur (120). İlacın ve SLE tedavisinde yeri olan tüm farmakolojik tedavilerin yan etkisi ve diğer özellikleri Tablo 2.17.’da özetlenmiştir.

Tablo 2.17. Pediatrik SLE’de sık kullanılan farmakolojik ajanlar ve özellikleri (119), (121), (122)

Ajan	Endikasyon	Dozu	Yan etkileri	Önemler
<i>Hidroksiklorokin</i>	<ul style="list-style-type: none"> Çoğu hastada 	5-6 mg/kg/gün; maksimum doz 400 mg	<ul style="list-style-type: none"> Oküler Kalp kası 	<ul style="list-style-type: none"> 6 ayda bir fundoskopik muayene Böbrek yetmezliğinde dozunu azalt
<i>NSAİİ</i>	<ul style="list-style-type: none"> Sistemik Kas-iskelet 	İlaça göre değişir	<ul style="list-style-type: none"> GIS Aseptik menenjit 	<ul style="list-style-type: none"> Böbrek yetmezliğinde dozunu azalt
<i>Metotreksat</i>	<ul style="list-style-type: none"> Steroid koruyucu 	15 mg/m ² /hafta oral veya subkutan 25 mg maksimum doz	<ul style="list-style-type: none"> Hepatit Kİ supresyonu 	<ul style="list-style-type: none"> Tam kan sayımı ve KCFT kontrolü Böbrek yetmezliğinde dozunu azalt
<i>Azatiopürin</i>	<ul style="list-style-type: none"> Proliferatif nefrit Steroid koruyucu 	3 mg/kg/gün; maksimum doz 150 mg	<ul style="list-style-type: none"> Kİ supresyonu Enfeksiyöz hepatite yatkınlık 	<ul style="list-style-type: none"> Tam kan sayımı ve KCFT kontrolü
<i>Siklofosfamid</i>	<ul style="list-style-type: none"> NP tutulum Proliferatif nefrit 	1 gr/m ² /ay IV	<ul style="list-style-type: none"> Kİ supresyonu Enfeksiyona yatkınlık İnfertilite Malignensi 	<ul style="list-style-type: none"> PJP profilaksisi ver Mesna ver Tam kan sayımı, KCFT ve BFT kontrolü Böbrek yetmezliğinde dozunu azalt
<i>Mikofenolat mofetil</i>	<ul style="list-style-type: none"> Proliferatif ve membranöz LN NP tutulum Steroid koruyucu tedavide ikinci basamak ajanlarla başarılı olunmadığında 	1 gr/m ² /gün oral	<ul style="list-style-type: none"> Kİ supresyonu Enfeksiyöz hepatite yatkınlık 	<ul style="list-style-type: none"> Tam kan sayımı ve KCFT kontrolü Böbrek yetmezliğinde dozunu azalt

Not: Glukokortikoidler ve özellikleri için bkz Tablo 2.16.

NSAİİ: Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar

GIS: Gastrointestinal sistem

Kİ: Kemik iliği

KCFT: Karaciğer fonksiyon testleri

NP: Nöropsikiyatrik

PJP: *Pneumocystis Jiroveci Pneumonia*

BFT: Böbrek fonksiyon testleri

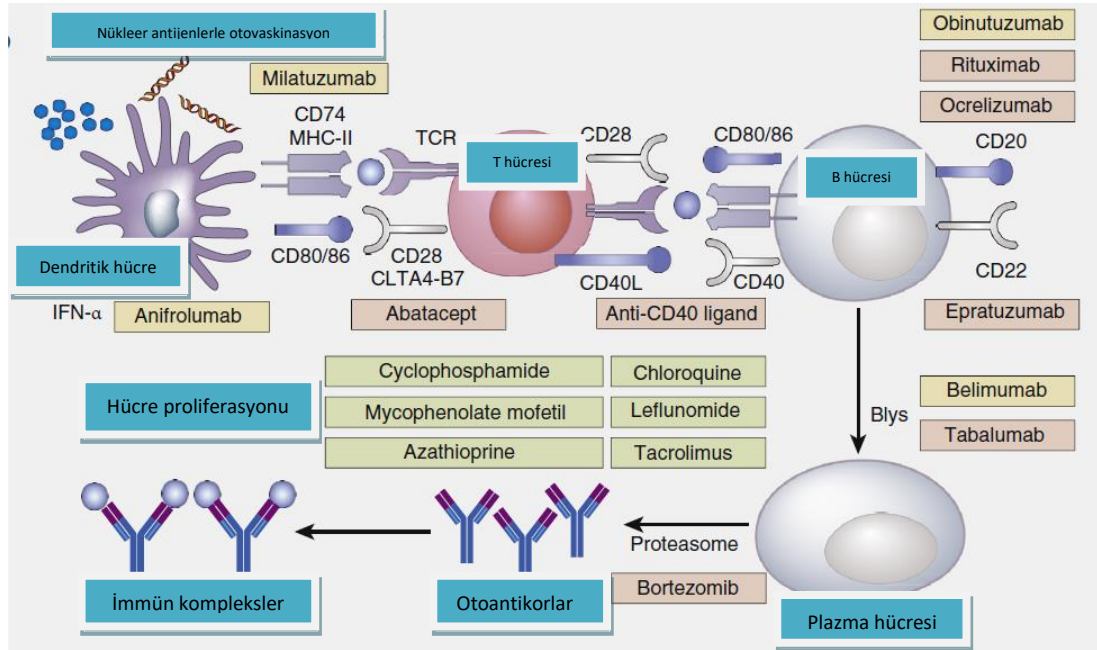
LN: *Lupus Nefriti*

Biyolojik tedaviler; ağır ve şiddetli, tedaviye dirençli SLE vakalarında kullanılmakta olup kabaca 3. basamak ilaçlar olarak nitelendirilmektedirler. Başlıca kullanılan ajanlara intravenöz immünglobulinler (İVİG), plazmaferez, monoklonal antikolar örnek gösterilebilir (123, 124).

İntravenöz immünglobulinler; günümüzde otoimmün steroide dirençli sitopeni ve MAS tedavisi dışında neredeyse kullanılmamaktadır. Rutinde çok kullanılmamasının sebebi sık görülen anafilaksi, böbrek yetmezliği gibi ciddi yan etkilerinin olmasıdır (123).

Plazmaferez; TTP veya pulmoner kanama gibi ciddi akut komplikasyonlar için kullanılmaktadır. Uzun vadeli yönetiminde fayda sağladığı gösterilmemiştir. O yüzden rutin kullanımda önerilmemektedir (123).

Monoklonal Antikolar; Anti-CD20 monoklonal antikor olan rituksimab, her türlü SLE hastalarının tedavisinde fayda sağladığı bildirilmiştir. Özellikle tedaviye dirençli SLE ilişkili sitopenilerde etkin tedavi sağlamaktadır. Hala erken dönem çalışmaları olan ve ileride faydalı olacağı düşünülen monoklonal tedaviler arasında B hücrelerine spesifik anti-B lenfosit uyarıcısı, anti-B7 ile ilişkili protein-1, anti-CD22 ve diğer anti-CD20 monoklonal antikolar örnek gösterilebilir. T hücreleri hedef alan tedavilerde anti-CTLA4 antikoları önem arz etmektedir. Anti-TNF ve anti-interferon ajanların da çocuklarda kullanımı sınırlı olsa da, erişkin bazı vaka serilerinde etkinliği ve fayda sağladığı gösterilmiştir (Şekil 2.7.) (123, 124).



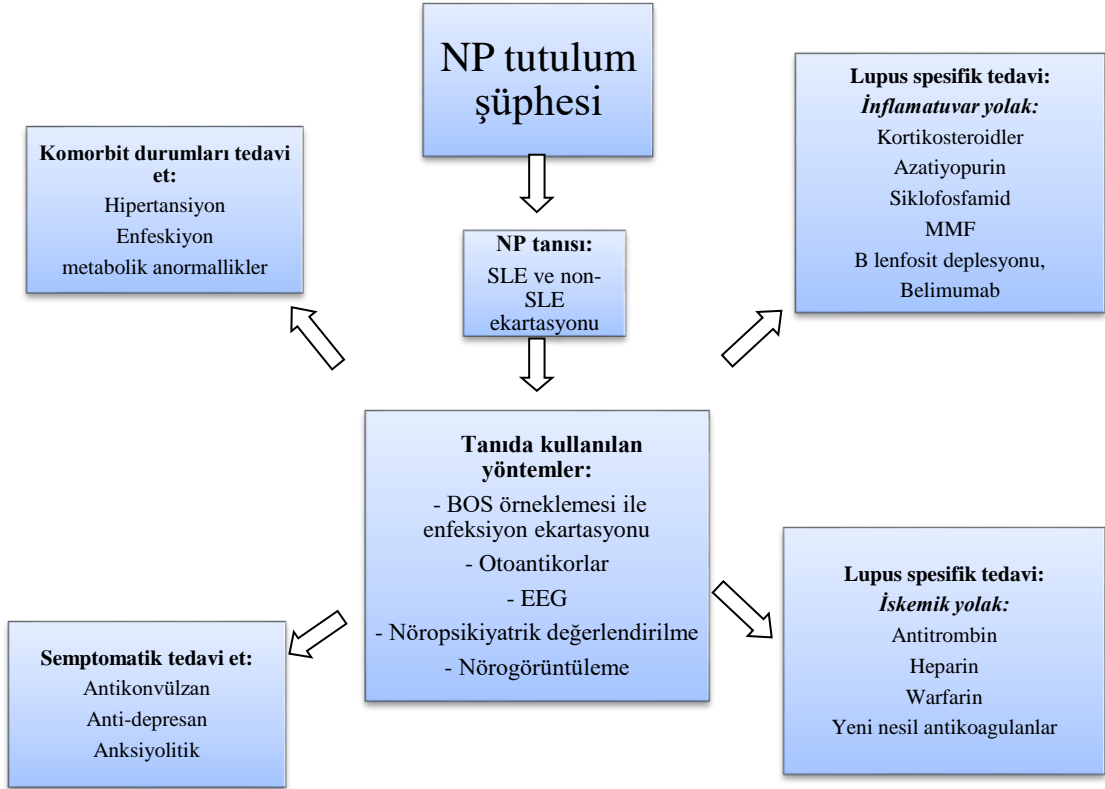
Şekil 2.7. Pediatrik SLE’de kullanılan immünsüpresif ve biyolojik ajanların etki mekanizmalarının şematik özeti (124)

Transplantasyon; olog kemik iliği nakli (oKİT) erişkin ve pediatrik SLE hastalarında birçok merkez tarafından uygulanmıştır. Fakat uzun vadede oKİT’in güvenilirliği ve etkinliği henüz bilinmemektedir. T hücre sıfırlanması ve/veya miyeloablative tedavi gibi oKİT protokollerinde yapılan son revizyonlar, engraftmanı arttırmak ve miyeloablasyona ikincil gelişen morbidite ve mortaliteyi azaltmayı hedeflemiştir (114). Son dönemlerde erişkin SLE hastalarında allojenik KIT (aKIT) ve mezenkimal kök hücre naklinin (MKHN) başarılı olduğunu gösteren yazınlar mevcut olsa da, pediatrik SLE’de aKIT ve MKHN uygulanmamıştır (125).

2.8.1. Nöropsikiyatrik SLE’de tanı ve tedavi

Nöropsikiyatrik SLE (NPSLE), SLE hastalarında major organ tutulumlarının en ciddi komplikasyonla seyreden kliniklerindedir ve önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Pediatrik SLE hastalarında yapılan çalışmalar sonucunda NPSLE için belli başlı kriter geliştirme çabası olsa da, bu mümkün olmamıştır. Güncel yazında sunulan algoritma bu açıdan yol gösterici niteliktedir (126). Özellikle NPSLE patogeneğinde rol alan inflamatuvar ve iskemik yolların tedavisi olarak ayrılması

tedavinin daha akılcı yönetimine olanak sağlamaktadır. Burada yeni nesil antikoagulanların ve NPSLE tedavisinde Faz III çalışmaları başarılı olmuş monoklonal antikörlerin da (belimumab) gelecekte organ tutulumuna özgün tedaviler açısından umut verici olduğunu göstermektedir (Şekil 2.8.) (126).



Şekil 2.8. Nöropsikiyatrik SLE’de tanı ve tedavi algoritması (126)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Romatoloji Ünitesi ve Çocuk Nörolojisi Ünitesi ile Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Araştırma, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurul tarafından GO 18/994-19 No'lu etik kurul izni alındıktan sonra (Ek 1), 2 Ocak 2019 – 31 Mart 2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Romatoloji Polikliniği'ne başvuran SLE ve juvenil idiyopatik artrit (JIA) hastalarına uygulanmıştır. Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun nöropsikiyatrik ve psikometrik değerlendirilmesi Hacettepe Üniversitesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, nörolojik değerlendirilmesi Hacettepe Üniversitesi Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı'nda yapılmıştır. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından Kapsamlı Araştırma Projesi olarak TSA-2019-17700 Proje No ile desteklenmektedir (Ek 2).

3.1. Çalışma Verileri

Çalışmaya hasta grubu olarak Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Romatoloji Polikliniği'nde muayene edilen 10-18 yaş arası SLE hastaları seçilmiştir. İleriye dönük yapılan çalışmada seçilen lupus hastalarının tanısı, orijinal adı 'The Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics' (SLICC), türkçesi Uluslararası Sistemik Lupus Klinikleri İşbirliği (bundan sonra SLICC diye bahsedilecektir) tanı kriterlerine göre belirlenmiştir. SLICC tanı kriterleri 11 klinik ve 6 immünolojik kriterden oluşmaktadır. Tanı için en az bir klinik ve bir immünolojik olmak koşulu ile 4 kriter gerekmektedir. Ayrıca tanı kriterlerinde biyopsi ile gösterilmiş renal tutulum varlığının yanında anti-nükleer antikor (ANA) ve ya anti-çift sarmallı-deoksiribonukleik asid (anti-ds-DNA) otoantikor pozitifliği gereklidir (5).

Öncelikle tüm hasta ve kontrol grubu oluşturacak olgulara çalışma ve amacı ile ilgili detaylı bilgi verildi ve onam formları detaylı okunarak ailelerden imzalanması istendi. Kabul edenler çalışmaya alındı ve dosyalar ve sistem bilgileri üzerinden çocukların demografik özellikleri, tanı anındaki klinik ve laboratuvar

özellikleri ve değerlendirme anındaki klinik ve laboratuvar özellikleri hasta anket formlarına kaydedildi. Bunun yanı sıra hastaların hastalık aktivitesi değerlendirilmesi de yapıldı. Ardından çocuklara aynı gün içerisinde uzman nörolog tarafından detaylı nörolojik muayene yapıldı ve doktor anket formuna kaydedildi. Ailelere ve çocuklara ruhsal değerlendirmeyi daha detaylı yapmak üzere psikiyatrik değerlendirme ölçekleri içeren anket formları verildi. Formların aileler ve çocuklar tarafından doldurulması sonrasında Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanları tarafından detaylı ruhsal değerlendirilme yapıldı.

Çalışmaya süresi boyunca kliniğe rutin kontrole gelen 34 SLE hastası dahil edildi, daha önceden nöropsikiyatrik tutulumu olduğu bilinen lupus hastaları çalışmanın dışında bırakıldı. Muayene sırasında psikiyatrik bozukluk tespit edilen çocuklar, psikiyatrik tedavisi yapılarak çalışma kapsamının dışında takip edildi ve ailelere bununla ilgili bilgi verildi.

Ayrıca kontrol grubu olarak nörokognitif bozukluk yapmadığı bilinen ve kronik bir hastalık olan juvenil JİA tanısı ile izlenen 31 hasta ve SLE tanısı ile takipli olan hastaların yaş ve cinsiyeti ile eş olan 33 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Juvenil İdyopatik Artrit, çocuklarda en sık rastlanan kronik romatizmal hastalıklardan biridir. Tanı 16 yaşın altındaki çocuklarda en az 6 haftadır devam eden artrit varlığında diğer nedenlerin dışlanması ile konulur. ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) sınıflanmasına göre JIA yedi alt gruba ayrılmaktadır:

1. Sistemik JIA
2. Romatoid faktör (RF) pozitif poliartiküler JIA
3. RF negatif poliartiküler JIA
4. Oligoartiküler (persistan ve yaygın “*extended*”) JIA
5. Psöriyatik artrit
6. Entezit ilişkili artrit
7. Sınıflandırılmayan artrit (56)

Yine sağlıklı kontrol grubu olarak sosyodemografik ve sosyokültürel özellikleri ile lupus hasta grubuna yakın olan 33 sağlıklı birey değerlendirildi.

3.2. Kullanılan gözlem ve laboratuvar teknikleri

Tüm hastaların SLE'nin ve JIA'nın olası organ tutulumları açısından anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı ve tansiyon, boy ve kilo, vücut kitle indeksleri (VKI) hesaplandı. Hastaların boy ve kilo ölçümleri çocuk hastalarda standartize edilmiş ve yaygın kullanımı olan 'Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri' (HKÖM), orijinal ismi ile 'Centers for Disease Control and Prevention' (CDC) 'Z skor' otomatik hesaplama sistemi ile hesaplandı ve standart sapmaları belirlendi (127). Hastaların vücut sıcaklıkları ölçüldü ve >38 °C ateş olarak kabul edildi. Tansiyon ölçümleri ofis tipi ölçüm olup rutin kontrollerinde fizik muayenenin bir parçası olan tansiyon ölçümlerinden farklı olmadan yapıldı ve değerlendirmelerinde 'Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti Çocuk ve Adölesan Ofis Kan basıncı Evreleri' esas alındı. Aşağıdaki sınıflamaya göre sistolik ve diastolik kan basınçları evrelendirildi (128):

Normal (<90 th)

Yüksek-Normal (≥ 90 th - <95 th)

Evre 1 HT (95th - 99th + 5 mmHg)

Evre 2 HT (>99 th + 5 mmHg)

İzole sistolik HT (SKB ≥ 95 th ve DKB <90 th)

Cilt tutulumu açısından ciltte döküntü, alopesi ve mukozal ülserler anamnez ve fizik muayeneyle değerlendirildi. Merkezi sinir sistemi tutulumuna bağlı olabilecek semptomlar sorgulandı. Hastalara uzman çocuk nörologu tarafından detaylı nörolojik muayene yapıldı. İki'den fazla eklemde ağrı ve inflamasyon bulguları (hassasiyet, şişlik veya efüzyon) artrit olarak değerlendirildi.

SLE'ye bağlı böbrek tutulumunu değerlendirebilmek için hastaların tam idrar tetkiki bilgileri dikkate alındı. Taş, enfeksiyon gibi nedenler dışlandıktan sonra büyük büyütmeye 5 ve üzeri eritrosit görülen hastalar hematürik kabul edildi. Günde 500 mg'dan fazla proteinürisi olan hastalar ve daha önceki incelemelerine göre protein atılımı >500 mg artan hastalar proteinürik kabul edildi. Enfeksiyon dışlandıktan sonra mikroskop altında büyük büyütmeye 5 ya da daha fazla beyaz küre görülmesi piyüri olarak kabul edildi.

Hastaların serum kompleman (C3, C4) düzeyleri nefelometrik yöntemle (normal değerleri C3: 85-200 mg/dL, C4: 15-50 mg/dL), anti-dsDNA düzeyleri

ELISA tekniđi 20 (Euroimmune Anti-ds DNA ELISA kit, Almanya) ile ölçüldü (normal deđer: 0-100 IU/ml).

Aktif hematolojik bulguların tespiti için tüm hastalarda yapılan tam kan tetkikinde trombosit $<100.000/mm^3$ trombositopeni olarak kabul edilirken, ilaçlara

bağlı nedenler dışlandıktan sonra $<4000/mm^3$ beyaz küre sayımı lökopeni olarak kabul edildi. Anemisi saptanan hastaların immün hemolitik anemi açısından ileri incelemeleri (direkt ve indirekt Coombs testleri) yapıldı. Elde edilen tüm bu laboratuvar ve klinik verilerin ışığında hastaların SLEDAI'leri (SLE Disease Activity Index) hesaplandı.

Kontrol grubu, bilinen hiçbir hastalığı olmayan ve düzenli bir ilaç kullanmayan sağlıklı çocuklardan seçildi.

3.3. Çalışmanın uygulanması

Sistemik Lupus Eritematozus kronik bir hastalık olup hastalar normalde üç ayda bir rutin poliklinik kontrolüne gelmektedirler. Polikliniđe gelen hastaların öncelikle şikayetleri değerlendirildi. Hastalar, çalışma için ilaveten çağrılmadı. Rutin kontrolleri sırasında çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra, eğer kabul ederlerse, hasta ve ebeveyn onam formları imzalanarak çalışma ile ilgili aileye ve hastaya detaylı bilgi verildi. Demografik bilgiler ve hastalık bilgileri anket formu hastanın muayenesi esnasında doktor tarafından dolduruldu. Lupus hastaları, rutin kontrollerinde fizik muayeneleri yapıldıktan sonra tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatinin, kan üre azotu (BUN – blood urea nitrogen), anti-nükleer antikor (ANA), anti-çift sarmallı-DNA antikor (anti-ds-DNA), kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4) ve tam idrar tetkiki (TİT) bakılmaktadır. Yıllık bakılan değerler ise antifosfolipid antikorları ve ekstrakte nükleer antijenlerdir (anti-glikoprotein antikorları).

JIA kronik bir hastalık olup hastalar normalde üç ayda bir rutin poliklinik kontrolüne gelmektedirler. Polikliniđe gelen hastaların öncelikle şikayetleri değerlendirildi. Hastalar, çalışma için ilaveten çağrılmadı. Rutin kontrolleri sırasında çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra, eğer kabul ederlerse, hasta ve ebeveyn onam formları imzalanarak çalışma ile ilgili aileye ve hastaya detaylı bilgi verildi.

Demografik bilgiler ve hastalık bilgileri anket formu hastanın muayenesi esnasında doktor tarafından dolduruldu. Jüvenil İdiyopatik Artrit ve sağlıklı kontrollerden oluşacak kontrol grubuna, SLE grubuna uygulanan tüm ölçüm ve değerlendirmeler uygulandı.

Rutin değerlendirilmelerin yanı sıra yapılan ölçümler aşağıda özetlenmiştir:

1) Form ve Ölçekler:

1. Klinisyenin doldurduğu bilgi ve ölçekler:
 - a) Sosyodemografik bilgiler
 - b) Hastalık bilgileri
 - c) Hastalık aktivitesinin belirlenmesi
2. Ebeveynlerin hasta çocukları ile ilgili doldurduğu ölçekler:
 - a) Güçler ve Güçlükler Anketi
 - b) Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği
3. Çocukların kendileri ile ilgili doldurduğu ölçekler:
 - a) Çocuklar İçin Depresyon Ölçeği
 - b) Çocuklar İçin Durumluk Kaygı Envanteri
 - c) Çocuklar İçin Sürekli Kaygı Envanteri
 - d) Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği
 - e) Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

2) Uygulanan İşlemler:

1. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi – Şimdi ve yaşam boyu versiyonu (ÇDŞG-ŞY): Orijinal adı ‘the Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia’ (K-SADS), Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzman hekim tarafından hasta ve aile ile klinik görüşme yapılarak uygulandı.
2. Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği - (WÇZÖ-IV): Orijinal adı ‘The Wechsler Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda uzman psikologlar tarafından uygulandı.
3. Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı’nda detaylı nörolojik muayene yapıldı.

Çalışmanın ilk vizitinde çocuk ve ergenlere yapılan psikiyatrik değerlendirmeden sonra psikiyatrik bozukluğu olanlar ana çalışma dışı bırakılarak psikiyatrik tedavileri verilmesi ve ayrıca izlenmesi planlandı.

3.4. Veri toplama araçları

Veri toplama araçları aşağıda detaylı bir şekilde ele alınmıştır.

3.4.1. Sosyodemografik Veri Formu

Ek 3’de sunulmuştur.

3.4.2. Hastalık Değerlendirme Formu

Ek 3’de sunulmuştur.

3.4.3. Hastalık aktivitesi Formu

SLE hastalarının aktivitesinin değerlendirilmesi SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) kullanılacaktır. SLEDAI’ye göre 4 ve üzeri olanlar aktif olarak kabul edilecektir. SELENA modifikasyonlu SLEDAI skoru Ek 11’de sunulmuştur (107).

3.4.4. Güçler ve Güçlükler Anketi (GGA)

Çocuk ve ergenlerin olumlu sosyal davranışlarını ve duygusal ve davranışsal problemlerini değerlendirmek için geliştirilmiş bir davranış tarama anketidir (129). Çalışmaya alınan çocukların ebeveynleri tarafından tamamlanmıştır. Ankette davranış özelliklerini sorgulayan 25 soru bulunmaktadır. Türkçe versiyonunun, çocukların duygusal ve davranışsal problemlerini ve olumlu sosyal davranışlarını değerlendirmek için güvenilir ve geçerli olduğu bulunmuştur (130). Güçler ve Güçlükler anketi Ek 17’de sunulmuştur.

3.4.5. Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇYKÖ)

2-18 yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerin sağlıkla ilgili yaşam kalitelerini ölçebilmek için Varni ve arkadaşları tarafından yaklaşık 15 yıllık çalışma sonucu 1999 yılında geliştirilmiş bir yaşam kalitesi ölçeğidir (131). Dünya Sağlık Örgütü’nün tanımladığı sağlıklılık halinin özellikleri olan fiziksel sağlık, duygusal işlevsellik ve sosyal işlevsellik alanlarını sorgulamaktadır. Bunun yanında okul işlevselliği de sorgulanmaktadır. Puanlama 3 alanda yapılmaktadır. İlk olarak ölçek

toplam puanı (ÖTP), ikinci olarak fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), üçüncü olarak duygusal, sosyal ve okul işlevselliğini değerlendiren madde puanlarının hesaplanmasından oluşan psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) hesaplanmaktadır. Genel yaşam kalitesi ölçeklerinden olan ÇYKÖ okul ve hastane gibi geniş popülasyonlarda, hem sağlıklı hem de hastalığı olan çocuk ve ergenlerde kullanımı uygun olan 23 maddelik bir yaşam kalitesi ölçeğidir. Maddeler 0–100 arasında puanlanmaktadır. Sorunun yanıtı hiçbir zaman olarak işaretlenmişse 100, nadiren olarak işaretlenmişse 75, bazen olarak işaretlenmişse 50, sıklıkla olarak işaretlenmişse 25, hemen her zaman olarak işaretlenmişse sıfır puan almaktadır. ÇYKÖ toplam puanı ne kadar yüksek ise, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de o kadar iyi algılanmaktadır. ÇYKÖ'nün güvenilirliğini değerlendirmede iç tutarlık çalışması yapılmış, Cronbach alfa katsayısı 0,93 bulunmuş, geçerlik değerlendirmesi için yapı geçerliğine ve klinik geçerliğine bakılmıştır. Türkçeye geçerlik ve güvenilirlik çalışması Memik ve arkadaşları tarafından 2007 senesinde yapılmıştır (132). Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği anketi Ek 15, 16, 18 ve 19'da sunulmuştur.

3.4.6. Çocuklar için Depresyon Ölçeği (ÇDÖ)

Kovacs tarafından 1981 yılında geliştirilen, Beck Depresyon Ölçeği esas alınarak hazırlanmış olan, orijinal adı 'Children's Depression Inventory (CDI)' olan bu ölçek, çocukluk depresyonlarında en çok kullanılan ve psikometrik özellikleri en çok araştırılmış olan, 6-18 yaş çocuklarına uygulanabilen 27 maddelik bir öz bildirim ölçeğidir. Beck Depresyon Ölçeği esas alınarak hazırlanırken cinsellikle ilgili maddeler çıkartılmış ve çocukluk depresyonuna özgü okul durumu, arkadaş ilişkisini araştıran maddeler eklenmiştir. Dili, çocukların anlayabileceği şekilde sadeleştirilmiştir. Ölçek çocuğa okunarak ya da çocuğun kendisi tarafından doldurulmaktadır. Her soru için 0-2 arasında puanlandırılmış üç yanıt seçeneğinden biri işaretlenmekte ve değerlendirme 27 maddeden alınan toplam puan üzerinden yapılmaktadır. Tavan puan 54'tür. Alınan puan ne kadar yüksekse, depresyon o kadar ağır demektir. Türkiye için geçerlik güvenilirlik çalışması Oy tarafından yapılmış ve kesim noktası 19 puan olarak saptanmıştır. Çocuklar için Depresyon Ölçeği anketi Ek 12'de sunulmuştur.

3.4.7. Çocuklar için durumluk-sürekli kaygı envanteri (ÇDKE-ÇSKE)

Spielberger tarafından 1973 yılında geliştirilen, orjinal adı 'State - Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC)' olan envanter çocukların durumluk ve sürekli kaygılarını ölçen yirmişer maddelik iki alt ölçekten oluşan bir öz bildirim ölçөгüdür. Yetişkinler için geliştirilmiş Durumluk-Sürekli Kaygı Envanterinin çocuklar için sadeleştirilmiş formudur. Her madde için yetişkin formunda dört olan seçenek sayısı çocuk formunda üçe indirilmiştir. Durumluk kaygı envanteri ile gerginlik, sinirlilik, telaş, tedirginlik gibi durumluk kaygıyla ilgili durumlar ölçülmektedir. Çocuktan ölçөгü doldurduğu anda, içinde bulunduğu "o anı" ve o anda kendini nasıl hissettiğini değerlendirmesi ve ilgili üç seçenekten birini işaretlemesi istenmektedir. Her madde belirtilerin şiddetine göre 1-3 puanları arasında değerlendirilmektedir. Ölçekten alınan düşük puanlar sakinlik, huzurlu olma durumunu gösterirken, ortalama puanlar orta derecede bir gerginlik ve tedirginliği, yüksek puanlar ise şiddetli gerginlik ve kaygılı olma durumunu gösterebilmektedir. Sürekli kaygı envanteri ile kaygı yatkinlığında kalıcı bireysel farklılıkların ölçümü amaçlanmıştır. Çocuktan genellikle kendini nasıl hissettiğini değerlendirip maddelerde belirtilen durumların oluş sıklığına göre '() hemen hemen hiç, () bazen, () sık sık' olarak belirlenmiş seçeneklerden en uygun seçeneği işaretlemesi istenmektedir. Her iki ölçekten de alınabilecek en düşük puan 20, en yüksek puan ise 60'tır. Ölçek 20 durumluk, 20 sürekli kaygı maddesini içeren 2 ayrı ölçekten oluşmuştur. Uygulama sırasında durumluk kaygı envanteri, testle ilgili ya da test koşullarında ortaya çıkacak, tedirginlik ve heyecan gibi duygusal olaylara duyarlı olduğundan sürekli kaygı envanterinden önce verilmiştir. Çocuklar için durumluk-sürekli kaygı envanterinin uyarlama, geçerlik, güvenilirlik çalışması Özusta tarafından yapılmıştır ve Ek 13'te sunulmuştur (133).

3.4.8. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi, geçmiş bir aylık sürede uyku kalitesini ve bozukluğunu değerlendiren, on dokuz maddelik bir öz bildirim ölçөгüdür. Buysse ve arkadaşları tarafından 1989 yılında geliştirilen ölçөгün, Türkiye geçerlilik ve güvenilirlik çalışması, Ağargün ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yapılmıştır (134, 135). Testin her maddesi eşit olarak 0-3 arasında puanlanır. Ölçek subjektif

uyku kalitesi, uyku latensi, uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozuklukları, uyku ilacı kullanımı ve gündüz işlevsellik kaybını değerlendiren yedi alt ölçekten oluşur. Alt ölçeklerinin toplanması ile 0-21 arasında değişen toplam PUKİ puanı elde edilir. Toplam PUKİ puanının beşten büyük olması %89,6 duyarlılık ve %86,5 özgünlük ile bireyin uyku kalitesinin yetersiz olduğuna işaret etmekte ve alt testlerde belirtilen en az iki alanda ciddi ya da üç alanda orta derecede bozulma olduğunu göstermektedir (135). Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi Ek 14’de sunulmuştur.

3.4.9. Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi- Şimdi ve yaşam boyu versiyonu (ÇDŞG-ŞY)

Çocuk ve ergenlerde şimdiki ve yaşam boyu olan psikopatolojileri saptamak amacıyla kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (136). Form üç bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde çocuğun demografik özellikleri, genel sağlık durumu, varsa daha önceki psikiyatri başvurusu ve tedavisi, aile ve akran ilişkileri, okul bilgileri gibi genel bilgiler sorgulanır. İkinci bölüm özgül psikiyatrik belirtilerin sorgulandığı tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütlerini içermektedir. Tarama görüşmesi ile pozitif belirtiler varsa o psikopatolojiyi daha iyi değerlendirmek amacıyla ek belirti listesi sorgulanmaktadır. Belirtilerin varlığına ve şiddetine çocuğun ya da ergenin, anne babanın ve klinisyenin görüşleri birleştirilerek karar verilmektedir. ÇGDBŞÖ-ŞY duygudurum bozuklukları, psikotik bozukluklar, anksiyete bozuklukları, dışa vurum bozuklukları, yıkıcı davranım bozuklukları, madde kötüye kullanımı, yeme bozuklukları ve tik veya motor bozukluklar değerlendirilebilmektedir. Üçüncü bölüm çocuğun değerlendirme yapıldığı zamanda işlev düzeyini belirlemek amacıyla kullanılan genel değerlendirme ölçeğidir. Türk örnekleme için geçerlik ve güvenirlik çalışması yapılmıştır (137).

3.4.10. Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-IV (WÇZÖ-IV)

Bilişsel becerilerin değerlendirilmesinde klinik psikolog tarafından uygulanan WÇZÖ-IV kullanılmıştır (138). WÇZÖ-IV ile sözel-performans zekâ bölümü hesaplamaları bırakılarak dört farklı zekâ bölümü hesaplamasına gidilmiştir; bu bölümler: sözel kavrama, algısal akıl yürütme, çalışma belleği ve işleme hızıdır. Sözel kavrama bölümü içerisinde “benzerlikler, sözcük dağarcığı, kavrama, genel

bilgi (ek alt test), sözcük bulma (ek alt test)”; algısal akıl yürütme bölümü içerisinde “küplerle desen, resim kavramları, mantık yürütme kareleri, resim tamamlama (ek alt test)”; çalışma belleği bölümü içerisinde “sayı dizisi, harf-rakam dizileri, aritmetik (ek alt test)”, işleme hızı bölümü içerisinde “şifre, simge arama, çiz-çıkart (ek alt test)” bulunmaktadır. Ülkemizdeki standardizasyonu ve validasyon çalışmaları Türk Psikologlar Derneği bünyesinde gerçekleştirilmiştir (139).

3.5. Çalışma Kaynakları

Hasta bilgileri hasta/hasta yakınlarına poliklinikte birebir sorulan anket soruları, arşiv dosyaları ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Nucleus veri tabanı enformasyon sistemi kullanılarak incelenmiştir.

3.6. İstatistiksel Yöntemler

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi ve tüm ölçüm değişkenlerinin normal dağılım göstermediği saptandı. İki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U testi, üç bağımsız grup arasında ise; Kruskal Wallis testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik post-hoc, ikili karşılaştırmalar ise bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U Testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

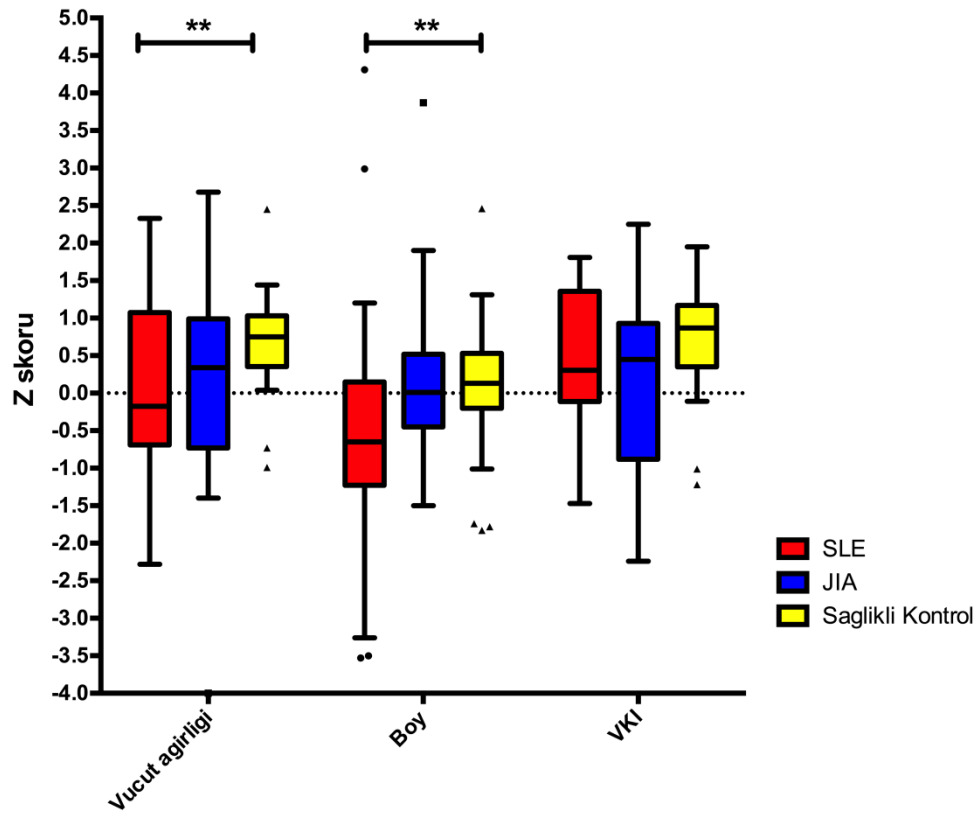
4. BULGULAR

4.1. Çalışma grubunun genel özellikleri

Araştırma kapsamında çalışmaya toplam 98 çocuk ve ergen dahil edildi. Bunlardan 34'ü (%34,7) SLICC kriterlerini karşılayan SLE hastası, hasta kontrol grubu olarak ILAR kriterlerini karşılayan 31 (%31,6) JIA hastası ve 33 (%33,7) sağlıklı çocuk ve ergen vardı. Hastaların 61'i kız (%62,2), 37'si (%37,8) erkekti. Lupus hastalarının 23'ü kız (%67,6), 11'i (%32,4) erkekti. Hasta kontrol grubu olan JIA hastalarının 19'u kız (%61,2), 12'si erkekti (%38,8). Sağlıklı kontrol grubunun ise 19'u kız (%57,6), 14'ü (%42,4) erkekti. Tanılara göre cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,691$).

Çalışmaya dahil edilen çocuk ve ergenlerin muayene yaşı ortalaması 14,9 (12-21), tanı aldığı yaş ortancası ise 11 (1-16) yaştı. Lupus hastalarının muayene yaşı ortancası 17 (12-21), JIA hastalarının muayene yaşı ortancası 14 (12-18), sağlıklı kontrol grubunun ise muayene yaşı ortancası 13 (12-16) yaştı. Her 3 grup arasında muayene yaşı ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Aradaki farkın nereden kaynaklandığını anlamak amaçlı Mann Whitney U (MWU) testi yapıldı. Yapılan post hoc istatistik sonucu 3 grup arasındaki fark SLE ile JIA ve SLE ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki farktan kaynaklanmaktaydı ($p<0,001$). Lupuslu hastaların ortanca muayene yaşı JIA hastalarının ortanca muayene yaşından büyüktü. Sağlıklı kontrol grubu ile JIA hastalarının ortanca muayene yaşı arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 4.1.).

Çalışma grubunun boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKI) Z skoru değerleri karşılaştırılmalı olarak aşağıda verilmiştir (Şekil 4.1.). Kilo ve VKI değerlendirmesinde, SLE hastalarla sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (sırasıyla $p=0,021$ ve $p=0,048$). Boy değerlendirmesinde her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p=0,078$).



Şekil 4.1. Olguların boy, kilo ve VKİ Z skorlarının şematik tasviri

4.2. Lupus hastalarının, hasta ve sağlıklı kontrol grubunun ve ebeveynlerinin eğitim durumunun karşılaştırılması

Araştırmada değerlendirilen çocuk ve ergenlerin eğitim aldığı yıl toplamı ortalaması 8 (4-15) yıldır. Araştırılan 3 grubun eğitim aldığı yıl süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Bu farkın nereden kaynaklandığını araştırmak için post hoc testler (MWU) yapıldı. Yapılan değerlendirilmede JIA hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında eğitim yılı açısından anlamlı fark yok iken ($p=0,052$), SLE hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı ($p<0,001$). Ayrıca, SLE ile JIA hasta gruplarının eğitim yılı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Sonuç olarak, SLE hasta grubu ile JIA hasta kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu eğitim yılı arasında anlamlı düzeyde ortanca hasta eğitim yılına sahipti.

Ebeveynlerin yanıtladığı anket sonuçlarına göre ise, ebeveyn eğitim aldığı yıl ortalaması 8 (0-18) yıldır. Her üç grubun ebeveynlerinin aldığı eğitim yılı toplamı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Aradaki farkın nereden kaynaklandığını anlamak amaçlı post hoc testler (MWU) yapıldı. Hasta grubu ile hasta kontrol grubu olan JIA hastalarının ebeveynlerinin aldığı eğitim yılı arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,559$). Sağlıklı kontrol grubu ile SLE hastalarının ebeveynlerinin aldığı eğitim yılı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,002$). Bu veriye göre sağlıklı kontrol grubu ebeveynleri SLE hasta grubu ebeveynlerine göre daha fazla eğitim almışlardı. Aynı zamanda hasta kontrol grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ebeveyn eğitim yılı arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,001$) ve farka göre sağlıklı kontrol grubunun ebeveynleri JIA hastalarının ebeveynlerine göre daha fazla eğitimlilerdi.

Eğitime devam durumu araştırıldığında, eğitime devam ediyorum diye anketi cevaplayan çocuk ve ergen sayısı 75 (%76,5), devam etmeyenlerin sayısı ise 23 (%23,5) kişiydi. Değerlendirilmeye alınan 3 grup arasında eğitime devam edip etmeme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,019$). Bu farkın nereden kaynaklandığını araştırmak için ikili gruplar arasında post hoc testler (MWU) yapıldı. Sağlıklı kontrol grubu ile JIA arasında anlamlı farka rastlanmadı ($p=0,178$). Lupus hastaları ile sağlıklı kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,005$). Bakılan 3. ikili karşılaştırma olan SLE ile JIA hastalarının eğitime devam durumu arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,172$). Sonuç olarak, bu durum SLE ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farktan kaynaklanıyordu (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Olguların demografik ve bireysel/ebeveyn eğitim özellikleri

	SLE (n=34)	JIA (n=31)	Sağlıklı Kontrol (n=33)	p değeri
Cinsiyet (Kız, %)	67,6	61,3	57,6	0,691
Çalışmaya Alınma Yaşı (Ortanca yıl, min-maks)	17 (12-21)*	14 (12-18)	13 (12-16)	<0,001
Takip Süresi (Ortanca yıl, min-maks)	4,0 (0-13)	5,0 (1,0-13,0)	-	0,394
Hasta Eğitim Süresi (Ortanca yıl, min-maks)	10,0 (4-15)*	6,0 (4-10)	7,0 (6-10)	<0,001
Aile Eğitim Süresi (Ortanca yıl, min-maks)	8,0 (0-16)	8,0 (0-16)	14,0 (0-18)*	<0,001
Eğitime Devamlılık (%)	61,8*	77,4	90,9	0,019

* diğer iki gruptan farklı olan grubu ifade etmektedir.

4.3. Lupus hastalarında tanı anında ve ziyaret sırasında mevcut olan organ tutulumlarının değerlendirilmesi

Lupus hastalarının tanı anında tutulum gösteren organlarına bakıldığında, tanı anında 34 SLE hastasının 24'ünde (%70,6) cilt tutulumu mevcuttu. Hastalık tanısı aldıklarında böbrek tutulumu olan hasta sayısı 13'tü (%38,2). Kemik iliği tutulumu gösteren hasta sayısı 14 (%41,2), santral sinir sistemi tutulumu gösteren hasta sayısı 1 (%2,9), eklem tutulumu gösteren hasta sayısı 11 (%32,4), karaciğer tutulumu olan hasta sayısı 4 (%11,8), mukozal aftı olan hasta sayısı 1'di (%2,9). Tanı anında plevra tutulumu olan lupus hastası da 1'di (%2,9). Hastalarımızdan hiçbirinde tanı anında oküler ve gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu görülmemiştir.

Hastaların yapılan değerlendirilme ve rutin ziyaretleri sırasında saptanan organ tutulumlarının değerlendirilmesinde cilt tutulumu devam eden hasta sayısı 4 (%11,8), böbrek tutulumu olan hasta sayısı 14'tü (%41,8). Kemik iliği tutulumu gösteren hasta sayısı 3'tü (%8,8). Diğer organ tutulumları tanı anı ile mukayesede tutulum göstermiyordu. Hastaların 32'sinde (%94,1) tanı sonrası remisyon mevcuttu, 2 hastanın (%5,9) aktif SLE tutulumu devam ediyordu (Tablo 4.2.).

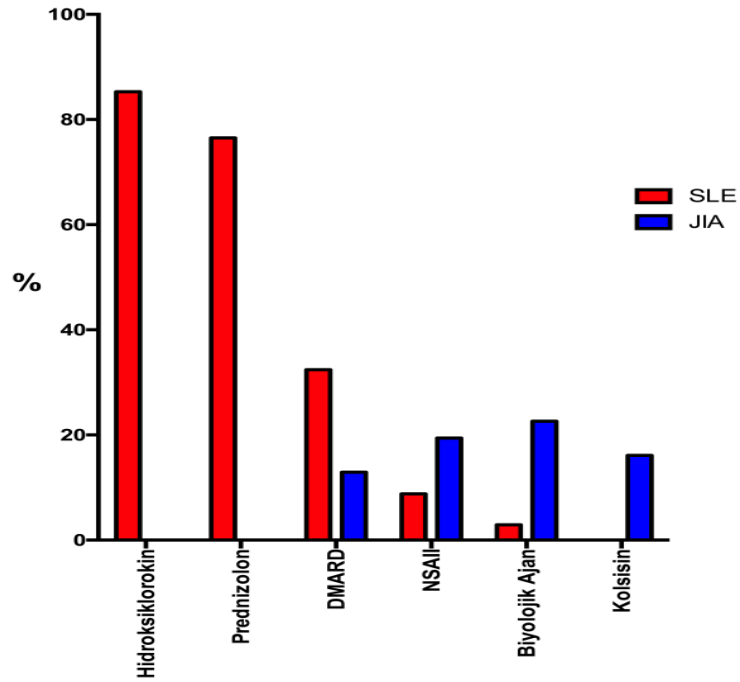
Tablo 4.2. Lupus hastalarının klinik özellikleri

	SLE (n=34)	%
Tanı anındaki organ tutulumları	Cilt tutulumu	70,6
	Kemik iliği tutulumu	41,2
	Böbrek tutulumu	38,2
	Eklem tutulumu	32,4
	Karaciğer tutulumu	11,8
	Mukozal tutulumu	2,9
	Santral sinir sistemi tutulum	2,9
	Seroza tutulumu	2,9
	Göz tutulumu	0
	Gastrointestinal tutulum	0
Vizit sırasında tespit edilen organ tutulumları	Böbrek tutulum	41,2
	Cilt tutulumu	11,8
	Kemik iliği	8,8
	İzlemde Remisyon	94,1

4.4. Sistemik Lupus Eritematozus ve JIA hastalarının kullandığı medikal tedavilerin değerlendirilmesi

Kontrolleri sırasında yapılan değerlendirilmeler sonucunda, lupus hastalarının tamamının hayatının bir döneminde medikal tedavi aldığı görüldü. Buna göre, ziyaret esnasında SLE hastalarında kullanılan medikal tedavilere bakıldığında zaman, hidroklorokin kullanan hasta sayısı 29 (%85,3), prednizolon kullanan hasta sayısı 26 (%76,5), non-steroidal anti-inflamatuvar ajan (NSAİİ) kullanan hasta sayısı 3 (%8,8), biyolojik olmayan immünsupresif kullanan hasta sayısı ise 11'di (%32,4) (azatiopurin, mikofenolat mofetil, metotreksat, siklofosfamid). Hastalardan yalnızca biri biyolojik ajan kullanıyordu (%2,9).

Hasta kontrol grubuna bakıldığında zaman, kolşisin kullanan hasta sayısı 5 (%16,1), NSAİİ kullanan hasta sayısı 6 (%19,4), non-biyolojik immünsupresif kullanan hasta sayısı ise 4'tü (%12,9). Hastaların 7'si (%22,6) tedavisinde biyolojik ajan kullanıyordu (Şekil 4.2.)



Şekil 4.2. Ziyet sırasında hastaların aldığı tedavilerin karşılaştırılması

4.5. Çalışma grubun tansiyon değerlerinin karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen tüm çocuk ve ergenlerin istirahat halinde iken ofis tipi kan basınçları manuel şişirilebilir manşonlu kan basınç ölçüm aleti ile ölçüldü ve alınan değerler kaydedildi. Buna göre, tüm hastaların ortanca sistolik kan basıncı değeri 90 mmHg (70-130 mmHg), diastolik kan basıncı değeri 60 mmHg (45-90 mmHg) olarak değerlendirildi. Lupus hastalarının ortanca sistolik kan basıncı değeri 101 mmHg (88-120 mmHg), JIA hastalarının ortanca sistolik kan basıncı değeri 90 mmHg (70-130 mmHg), sağlıklı kontrol grubunun ortanca sistolik kan basıncı değeri 90 mmHg (78-101 mmHg) olarak hesaplandı. Bakılan diastolik kan basıncı değerlerinin ortancası ise SLE hastaları için 63 mmHg (50-90 mmHg), JIA hastaları için 58 mmHg (50-80 mmHg), sağlıklı kontrol grubu için ise 60 mmHg (45-70 mmHg) olarak değerlendirildi.

Avrupa Hipertansyon Cemiyeti Çocuk ve Adölesan Ofis Kan Basıncı Evreleri baz alınarak yapılan sınıflamada, SLE hastalarının 29'u (%85,3) normal kan basıncına, 5'i (%14,7) yüksek normal kan basıncına sahipti. Daha yüksek evreye dahil edilen SLE hastası yoktu. Hasta kontrol grubu için yapılan evrelemede hastaların 30'u (%96,8) normal kan basıncına sahip hastalardı, yalnızca 1 (%3,2) hastada Evre 1 Hipertansiyon görülmüştü. Sağlıklı kontrol grubundan 33 (%100) çocuk ve ergenin, yani hepsinin kan basınçları evrelemeye göre normaldi. Toplam değerlendirildiğinde, çalışma grubundan olan 92 (%93,9) çocuk ve ergenin kan basıncı değerleri normal aralıkta, 5'inin (%5,1) değerleri ise yüksek normal olarak değerlendirilmişti. Yapılan değerlendirilmede, her üç grbun kan basıncı evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,017$). Aradaki farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek amaçlı post hoc değerlendirilmeler yapıldı (Kikare). Hasta kontrol grubu ile SLE hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,053$). Sağlıklı kontrol grubu ile SLE hastaları arasında da anlamlı fark çıkmadı ($p=0,053$). Yapılan JIA ile sağlıklı kontrol arasındaki değerlendirmede de anlamlı sonuç çıkmadı ($p=0,484$). Bu durumun sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin istatistiksel olarak normal dağılım göstermemesinden kaynaklandığı anlaşıldı (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Olguların kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	SLE	JIA	Sağlıklı Kontrol	p değeri
Sistolik KB (Ortanca mmHg, min-maks)	101 (88-120)*	90 (70-130)	90 (78-101)	<0,001
Diastolik KB (Ortanca mmHg, min-maks)	63 (50-90)*	58 (50-80)	60 (45-70)	<0,001
Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti Çocuk ve Adölesan Ofis Kan basıncı Evreleri (%)				
Normal	85,3*	96,8	100	0,017
Yüksek Normal	14,7*	0	0	
Evre 1 HT	0	3,2	0	

* diğer iki gruptan farklı olan grubu ifade etmektedir; KB: kan basıncı; HT: Hipertansiyon

4.6. Lupus hastalarında laboratuvar bulgularının ve hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi

Çalışmayı kabul eden tüm SLE ve JIA hastalarından, normal ziyaret sırasında alınan tam idrar analizi (TİT) ve diğer kan tetkikleri değerlendirildi. Değerlendirmeye göre alınan TİT örneklerinde hematüri saptanan hasta sayısı 5'ti (%14,7). Hastalardan 11'inin (%32,4) proteinürisi vardı. Hiçbir hastanın idrar örneklemede ketona rastlanmadı. Piyürisi olan hasta sayısı 4'tü (%11,7). Hasta kontrol grubunda alınan rutin TİT örneklerinin incelemesinde, aynı SLE hastalarının örneklerinde olduğu gibi keton cisimciğine rastlanmadı, hematürisi olan hasta sayısı 3 (%9,7), piyürisi olan hasta sayısı ise 1'di (%3,2). Proteinürisi olan JIA hasta sayısı ise 1'di (%3,2).

Sistemik Lupus Eritematozus ve JIA hastalarının tüm laboratuvar bulguları aşağıdaki tablo ile özetlenmiştir (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4. Hastaların vizit sırasında değerlendirilen laboratuvar bulguları

	SLE (n=34)	JIA (n=31)	p değeri
Hemoglobin gr/dL (Ortanca, min-maks)	12,9 (9,1-17,3)	13,4 (8,5-14,9)	0,532
Beyaz Küre /mm³ (Ortanca, min-maks)	6550 (1900-12400)	5900 (4200-10000)	0,979
Absolü Nötrofil Sayısı /mm³ (Ortanca, min-maks)	3900 (1400-10500)	3300 (1700-6900)	0,200
Trombosit x1000/ mm³ (Ortanca, min-maks)	219 (47-361)	266 (179-441)	0,055
C-reaktif Protein mg/dL (Ortanca, min-maks)	0,21 (0,1-0,94)	0,23 (0,1-2,93)	0,411
ESR mm/saat (Ortanca, min-maks)	9 (2-56)	7 (2-53)	0,461
ALT U/L (Ortanca, min-maks)	11 (4-174)	13 (6-24)	0,688
AST U/L (Ortanca, min-maks)	19 (11-88)	20 (11-37)	0,258
BUN mg/dL (Ortanca, min-maks)	10,91 (6,43-20,64)	9,83 (4,39-18,70)	0,120
Kreatinin mg/dL (Ortanca, min-maks)	0,61 (0,4-0,84)	0,49 (0,33-0,81)	0,001
Hematuri (%)	14,7	9,7	0,711
Piyuri (%)	11,8	3,2	0,358
Proteinüri (%)	32,4	3,2	0,003
C3 mg/dL (Ortanca, min-maks)	84,2 (28,2-129,0)	-	-
C4 mg/dL (Ortanca, min-maks)	15,7 (4,0-36,0)	-	-
ANA	%8,8 negatif, %76,5 (1/100-1/320), %14,7 (1/640-1/1000)	-	-
Anti-dsDNA pozitifliği (%)	38,2	-	-
Anti-Glikoprotein IgM/IgG pozitifliği (%)	2,9	-	-
Anti-Kardiyolipin IgM/IgG pozitifliği (%)	5,9	-	-

Tüm SLE hastalarının, muayeneden önceki dönemde nörolojik tutulumun olup olmadığı sistem bilgilerinden ve hasta anamnezinden öğrenildi. Buna göre hastalardan 4'ü (%11,8) geçmişte en az bir nörolojik tutulum ve/veya şikayet sergilemişlerdi. Hastaların muayene sırasında da detaylı nörolojik muayeneleri yapıldı. Muayenesi yapılan SLE hastalarından yalnızca birinde (%2,9) yeni saptanan ve daha önceden bilinmeyen pozitif nörolojik muayene bulgusuna rastlandı ki, bu

hastanın şikayeti baş ağrısıydı. Yapılan nörogörüntüleme kliniğin organik bir nedene bağlı olmadığı, aynı zamanda lupus baş ağrısı da olmadığı kanaatine varıldı.

Hastaların SLEDAI skorlarına bakıldığı zaman, hastalık aktivitesi ortanca skoru 2 (0-19) olmakla birlikte, vizit sırasında %8,8 ‘şiddetli hastalık’, %29,4 ‘orta dereceli hastalık’, %61,8’inin ise remisyonda olduğu değerlendirilmişti.

4.7. Olguların psikiyatrik bulgularının değerlendirilmesi

Çalışma grubuna Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları uzmanları tarafından psikiyatrik hastalık tarama testi olan K-SADS uygulandı. Yapılan K-SADS testi, çocuk ve ergenlerde psikiyatrik hastalık taramasında yaygın kullanılan ve kabul görmüş testdir. Testte çocuk ve ergenlerde depresyon, distimi, panik bozukluk, özgül fobi, sosyal anksiyete bozukluğu, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, yaygın anksiyete bozukluğu, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB), yeme bozukluğu, enürezis/enkoprezis, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), karşıt olma karşıt gelme bozukluğu (KOKGB), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), akut stres bozukluğu (ASB), davranım bozukluğu, motor (tik) bozukluk gibi ana psikiyatrik hastalıklar tarandı. Bu değerlendirilme, hasta ve ebeveyni ile görüşme sırasında yapıldı ve çalışmaya dahil olan çocuk ve ergenler hastalık var, yok ve eşik altı şeklinde değerlendirildi ve hastalık formlarına not edildi. Elde edilen verilerin değerlendirilmesi için, hastalık tespit edilen ve eşik altı hastalık belirtileri gösteren olgular birlikte ele alındı.

Lupus hastalarından 4’nün (%11,8) depresyon tanısı mevcuttu. Hasta kontrol grubundan 2 hastada (%6,5) depresyon belirtileri mevcuttu. Sağlıklı kontrol grubundan da 2 adölesanın (%6,1) depresyonu ya vardı, ya da eşik altıydı. Böylece toplam 8 çocuk ve ergen (%8,2) depresif belirtiler sergilemekteydi. Çıkan sonuçlara göre, her üç grup arasında depresyon tanısı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,636$).

Değerlendirilen her üç gruptan birer ergen olmak üzere toplam 3 ergen (%3,1) distimi belirtileri gösterdi (SLE için %2,9, JIA için %3,2, sağlıklı kontrol için %3,0). Her 3 grup arasında distimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,998$).

Panik bozukluk tanısı açısından gruplar incelendiğinde, 98 ergenden yalnızca SLE’li hasta grubundan olmak üzere 2’sinde (SLE için %5,9; toplam %2,0)

belirtilere rastlandı. Her üç grup arasında hastalık taraması açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=0,146$).

Özgül fobi tanısı taraması sonucunda 9 (%26,5) SLE hastasında eşik altı, 3 (%8,8) hastada kesin tanı olmak üzere toplam 12 (%35,3) SLE hastasının pozitif belirtiler gözlemlendi. Dört JIA hastasında (%12,9) kesin tanı, 4 hastada (%12,9) ise eşik altı olmak üzere toplam 8 (%25,8) hasta kontrol grubuna dahil olan ergende özgül fobi belirtilerine rastlandı. Sağlıklı kontrol grubu adölesanları ele alındığında ise, 3 ergende (%9,1) kesin tanı, 12 ergende (%36,4) eşik altı olmak üzere toplam 15 ergende (%45,5) hastalık bulguları ile karşılaşıldı. Her üç grup arasında yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,018$). Farkın nereden kaynaklandığını aydınlatmak için post hoc testler yapıldı. Sağlıklı kontrol ile JIA hastaları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,096$). Sağlıklı kontrol ve SLE hastaları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0,012$). Hasta kontrol grubu ile SLE hastaları arasında ise anlamlı fark saptanmadı ($p=0,376$).

Değerlendirilen bir başka psikiyatrik tanı olan sosyal anksiyete bozukluğu için yapılan değerlendirilmede, SLE hastalarının 6'sında (%17,6), JIA hastalarının 4'ünde (%12,9), sağlıklı kontrol grubunun ise 6'sında (%18,2) sosyal anksiyete bozukluğu bulguları mevcuttu. Her üç grup arasında bu tanı açısından yapılan değerlendirilmede, istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p=0,822$).

Ayrılık anksiyetesi bozukluğu için yapılan psikiyatrik görüşme sonucunda yalnızca 3 SLE hastasının (%8,8) tanının belirtilerini gösterdikleri ortaya çıktı. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarından böyle bir tanı almış olguya rastlanmadı. Toplam bu tanıyı alan olgu sayısı yüzdesi %3,1'di. Her üç grup arasında yapılan değerlendirilmede ayrılık anksiyetesi bozukluğu açısından istatistiksel olarak anlamlıya yakın fark vardı ($p=0,054$).

Yaygın anksiyete bozukluğu tanısı almış olan olgulardan 11'i (%32,4) SLE, 3'ü (%9,7) JIA, 5'i (%15,2) sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 19 ergen (%19,4) bu tanının belirtilerini gösteriyordu. Yapılan değerlendirilmede, her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlıya yakın fark mevcuttu ($p=0,052$).

Psikiyatrik tarama sonuçlarına göre, OKB tanısı alan ve/veya belirtilerini gösteren 6 SLE hastası (%17,6), 1 JIA hastası (%3,2), 6 sağlıklı kontrol (%18,2) grubundan olan çocuk ve ergen vardı. Toplam OKB'li olgu sayısı 13'tü (%13,3). Her

üç grup arasında OKB açısından yapılan değerlendirilmede anlamlı fark yoktu ($p=0,137$).

Yeme bozukluğu ise yalnızca bir sağlıklı kontrol (%3,0) grubu ergeninde saptandı (%1,0). Bu açıdan bakılan üç ergen grubu arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0,370$).

Çocuk ve ergenlerde enürezis/enkoprezis klinikleri genelde psikiyatrik sorunlarla birlikte olabildiği gibi organik nedenlere de bağlı olabilir. Organik nedenleri ekarte edilmiş olan çalışma grubu adölesanlarında bakılan psikiyatrik enürezis ve psikiyatrik enkoprezis kliniklerinin biri ve/veya her ikisini gösteren olgular pozitif kabul edildi. Lupuslu bir hasta (%2,9) ve JIA tanılı bir hasta (%3,2) olmak üzere toplam 2 hasta (%2,0) olmak üzere belirtilen klinikleri gösteriyordu. Her üç grup arasında bakılan istatistiksel fark anlamlı değildi ($p=0,594$).

Çocuk ve ergen hastalarda, özellikle son zamanlarda kliniğin de tanınması ve farkındalığın artması ile birlikte DEHB kliniği sık görülmektedir. Bu açıdan çalışma grubu ele alındığında, lupus hastalarından 2'sinde (%5,9), JIA hastalarından 2'sinde (%6,5) ve sağlıklı kontrol grubundan ise 3 ergende (%9,1) olmak üzere toplamda 7 olguda (%7,1) DEHB belirtileri ve bulguları mevcuttu. Her üç adölesan grubu arasında yapılan değerlendirilmede istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı ($p=0,864$).

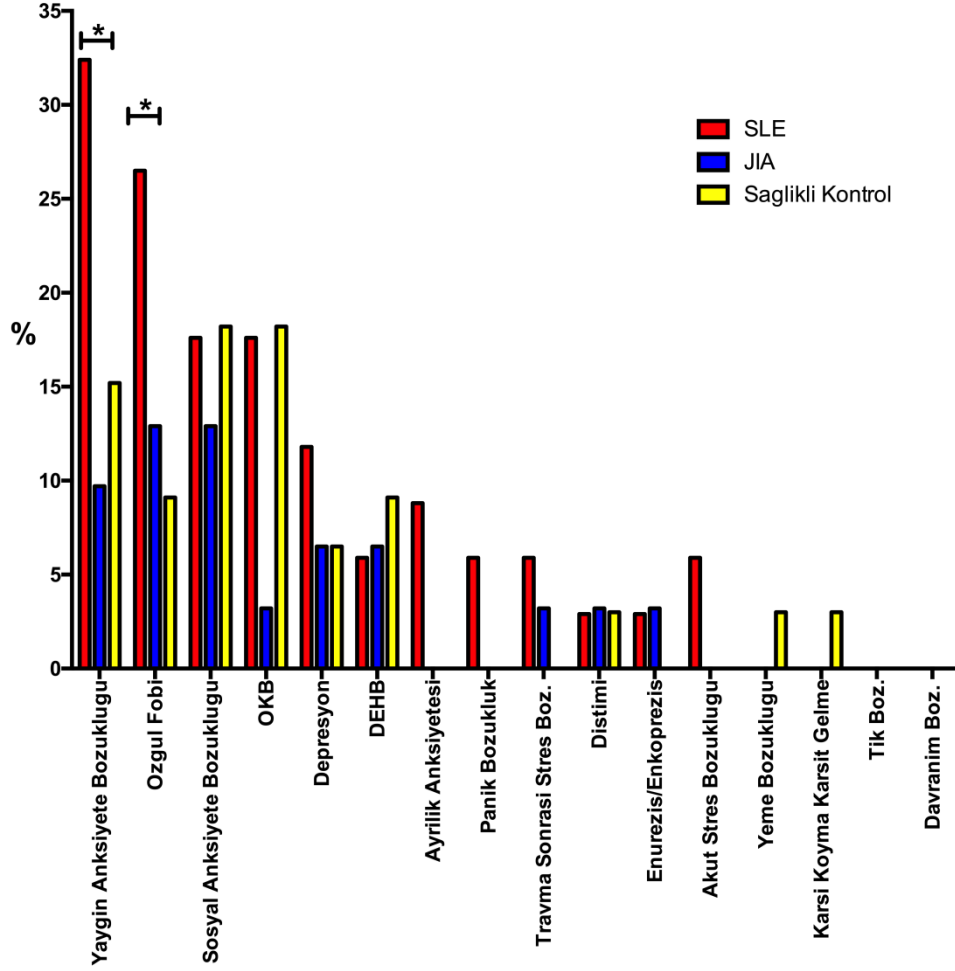
Bir başka psikiyatrik tanı olan KOKGB kliniğini gösteren olgu sayısı sağlıklı kontrol grubundan (%3,0) olmak üzere toplamda birdi (%1,0). Yapılan gruplararası değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,370$).

Diğer ele alınan psikiyatrik klinik olan TSSB tanısı alan 2 SLE (%5,9) ve bir JIA hastası (%3,2) olmak üzere toplamda 3 hastada (%3,1) görülmüştü ve her üç olgu grubu arasında yapılan değerlendirilmede istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,376$).

Akut Stres bozukluğu ele alındığında, yalnızca 2 SLE hastasında (%5,9) bu belirtilerin pozitif olduğu görüldü (%2,0). Yapılan istatistiksel değerlendirmede ASB açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,146$).

Tik ve davranım bozukluğu, çalışma grubuna dahil olan hiçbir çocuk ve ergende saptanmadı.

Değerlendirilen tüm olguların her üç grup arasında K-SADS psikiyatrik tarama sonuçlarından elde edilen klinik tanı farklarının şematize edilmiş hali aşağıdaki gibidir (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Çalışma grubu çocuk ve ergenleri arasında K-SADS taraması ile tanı almış ve/veya belirti gösteren hasta sayısı yüzdeleri ve farkları

4.8. Çocuk veya ergen ve ebeveynlerin doldurdıkları hayat kalitesini ölçen anketlerin değerlendirilmesi

Üç ayda bir kontrole geldikleri Çocuk Romatoloji Polikliniği'ndeki değerlendirilmeden sonra, çalışmaya alınmayı kabul eden aileler, romatolojik muayeneleri yapıp tetkik edildikten sonra bilgilendirildi. Ebeveynlere ve çocuk/ergen hastalara ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan sağlıklı çocuk ve

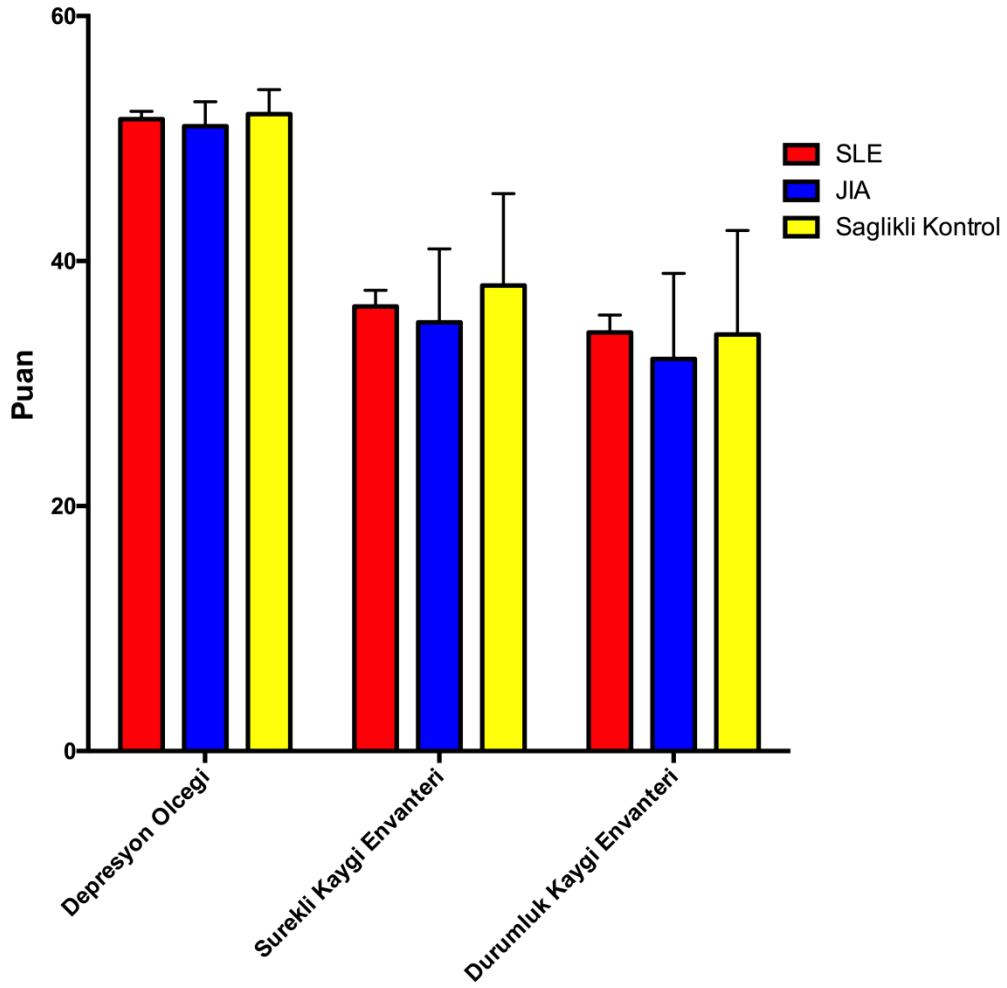
ergenlere ve ebeveynlerine hastanede doldurulmak ve sonrasında tarafımıza teslim edilmek üzere bazı anket formları verilmişti. Bu anketler, ‘Gereç ve Yöntemler’de de detaylı ifade edildiği gibi, çocuk/ergenlerin kendilerini ve ebeveynlerinin çocuklarını psikososyal ve fiziksel sağlık gibi birçok diğer yaşam kalitesi parametreleri açısından değerlendirmeye olanak tanıyor.

Çocuk ve ergenler tarafından doldurulan ‘Çocuklar için depresyon ölçeği’ (ÇDÖ) anket verileri istatistiksel olarak normal dağılım gösteriyordu. Bu nedenle her üç grup arasında ANOVA testi ve post hoc analizler yapıldı. Gruplar arasında ÇDÖ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,273$).

Çocuk ve ergenler tarafından hastanede doldurulan ‘Çocuklar için Sürekli Kaygı Envanteri’ (ÇSKE) verileri istatistiksel açıdan normal dağılım gösteriyordu. Bu sebeple her üç çalışma grubu arasında ANOVA testi ve post hoc analizler sonucunda, ÇSKE verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ortaya çıkmadı ($p=0,158$).

Çalışma grubuna dahil olan çocuk ve ergenler tarafından doldurulan ‘Çocuklar için Durumluluk Kaygı Envanteri’nin (ÇDKE) her üç grup arasında yapılan post hoc analizler sonucu istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı saptandı ($p=0,331$).

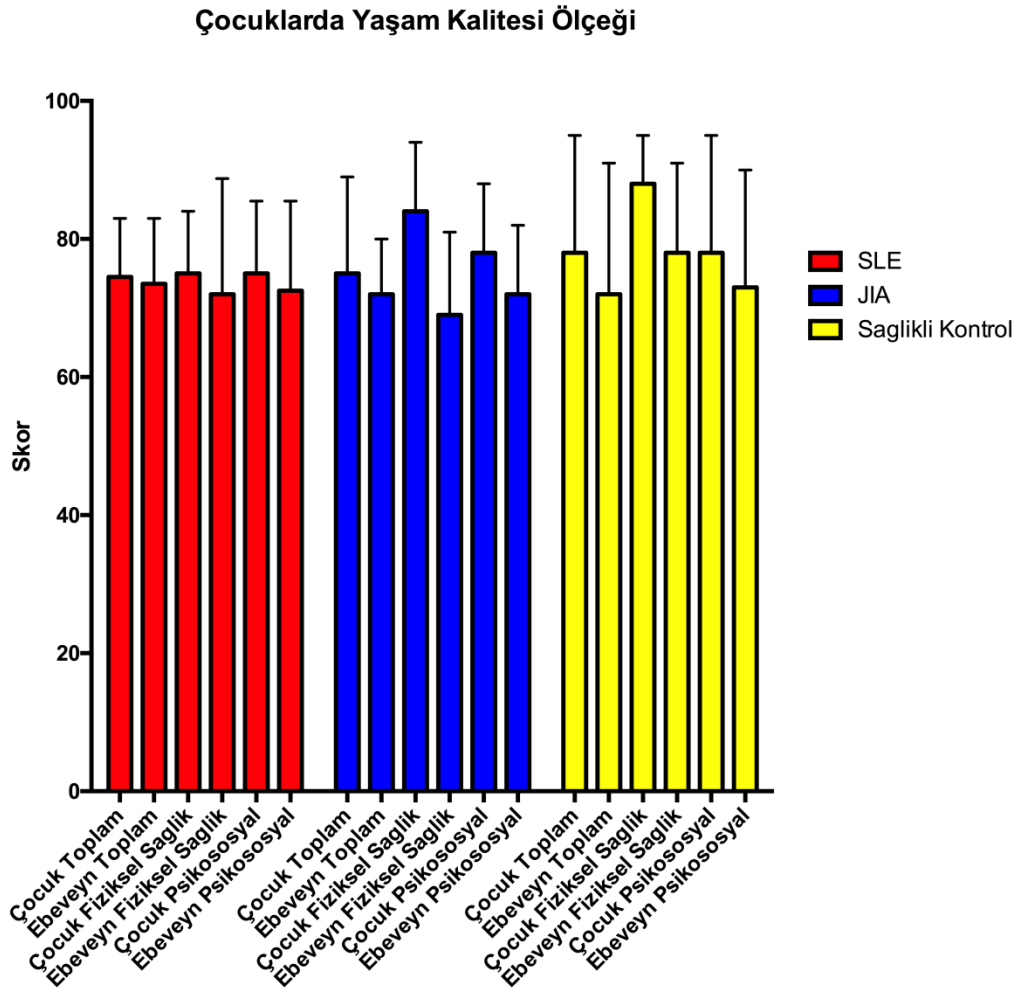
Hastalar ve sağlıklı kontrol grubu tarafından doldurulan ve değerlendirilen ÇDÖ, ÇSKE ve ÇDKE’nin diagram görüntüsü aşağıdaki gibidir (Şekil 4.4.).



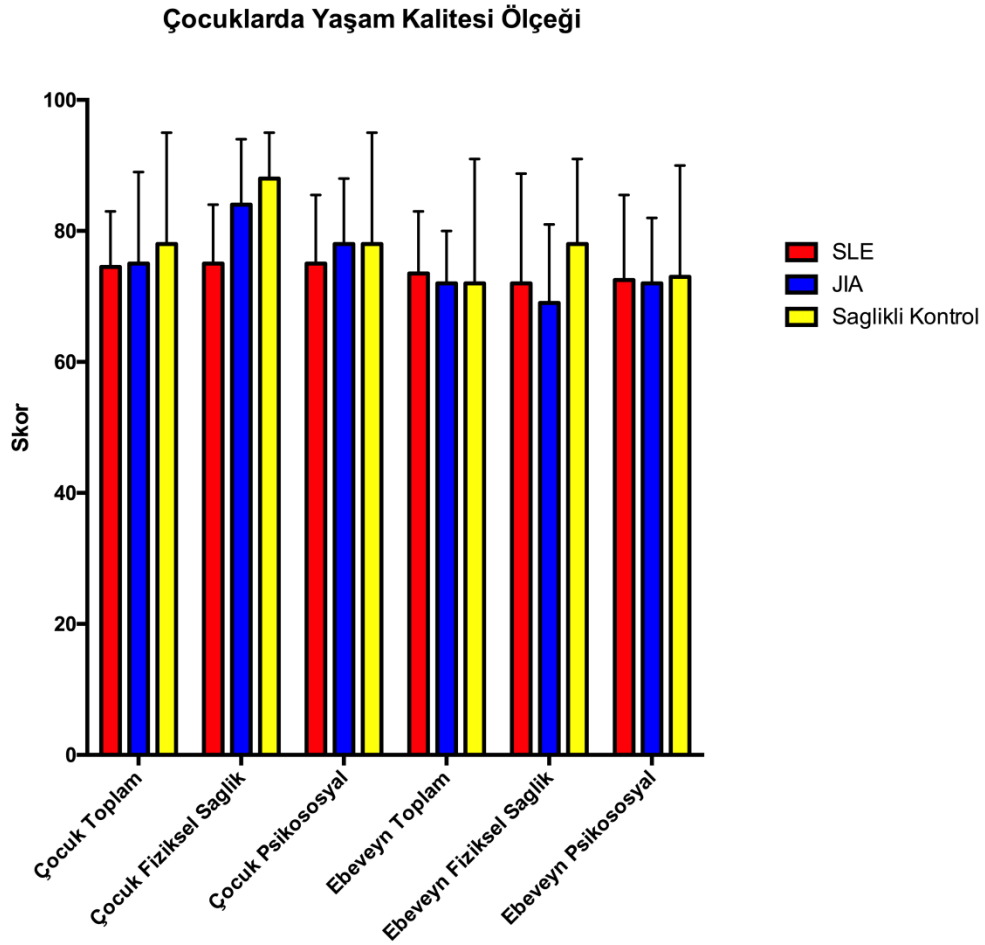
Şekil 4.4. Çocuk ve ergenler tarafından doldurulan ÇDÖ, ÇSKE ve ÇDKE'nin çalışma grupları arasında ortalama ve maksimum puan farklarının diagram görüntüsü

Çocuk ve ergenlerin psikososyal ve fiziksel sağlık açısından değerlendirmeyi hedefleyen 'Çocuklarda Yaşam Kalitesi Ölçeği' (ÇYKÖ) formları hem çocuk ve ergen, hem de ebeveynleri tarafından hastane ortamında dolduruldu. Ebeveynler tarafından doldurulan ÇYKÖ verilerine bakıldığında, hem psikososyal ($p=0,751$), hem de fiziksel sağlık alanını ($p=0,551$) değerlendiren sorulara verilen yanıtların her biri ve tüm ölçek toplam puanları açısından her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0,917$). Aynı anketler olguların kendileri tarafından da dolduruldu. Bakılan psikososyal değerlendirme puanı hariç diğer iki parametre, yani fiziksel sağlık toplam puanı ve ÇYKÖ tüm ölçek puanı istatistiksel açıdan normal

olmayan dağılım gösteriyordu. Bu nedenle çalışma grupları arasında psikososyal değerlendirme ölçek puanı ANOVA testi yapılarak post hoc analizleri, diğer iki parametre ise Kruskal Wallis testi sonrası post hoc analizleri yapılarak değerlendirilmiş oldu. Analizler sonucunda psikososyal toplam puanların gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı olmadığı anlaşıldı ($p=0,681$). Diğer ÇYKÖ alt grupları olan fiziksel sağlık toplam puanları ($p=0,153$) ve tüm ölçek toplam puanlarının gruplar arasında yapılan analizleri sonucunda istatistiksel olarak anlamlı farkı olmadığı görüldü ($p=0,195$). Çocuklarda Yaşam kalitesi Ölçeği'nin SLE, JIA ve sağlıklı kontrol grubunun ayrılıkta alt puanlarına göre (Şekil 4.5.) ve alt puanları üzerinden gruplar arası farkı gösteren matris aşağıda sunulmuştur (Şekil 4.6.)



Şekil 4.5. Çocuk/ergen ve ebeveynler tarafından doldurulan anketlerden elde edilen ÇYKÖ alt puanlarının çalışma grupları esas alınarak karşılaştırılması

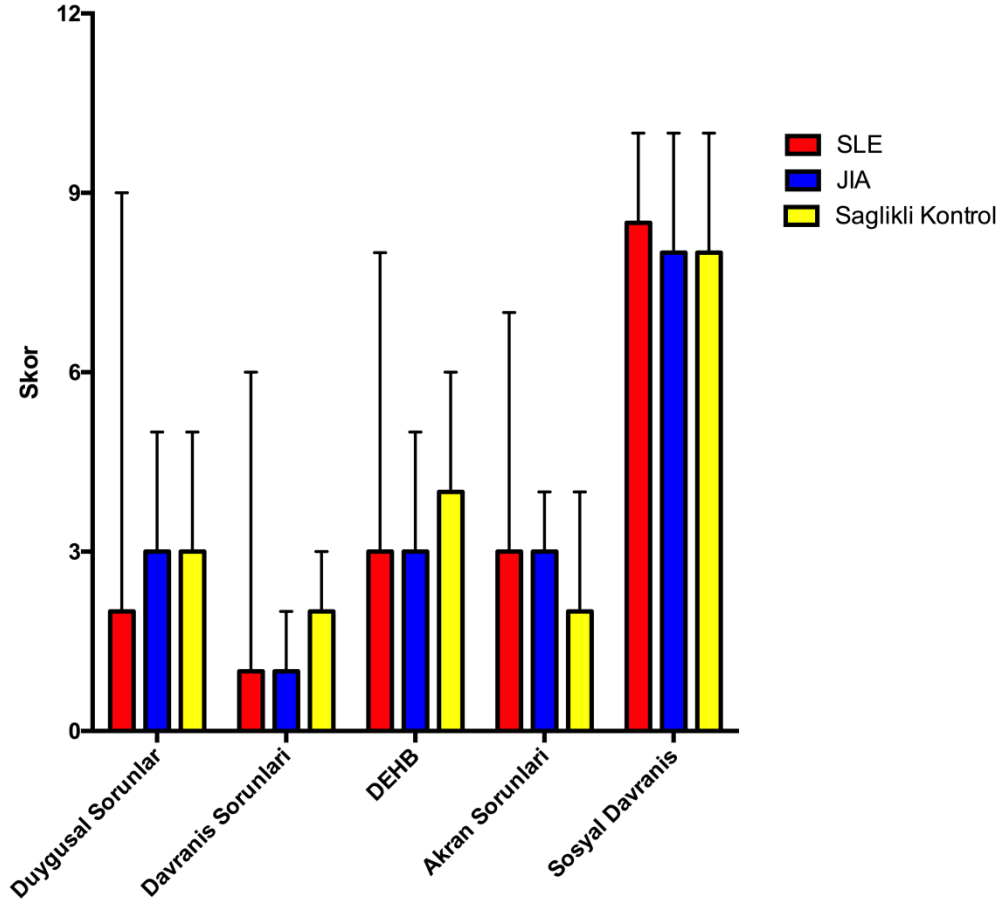


Şekil 4.6. Çocuk/ergen ve ebeveynler tarafından doldurulan anketlerden elde edilen verilerin ÇYKÖ alt puanları esas alınarak karşılaştırılması

4.9. Güçler ve Güçlükler Anketinin (GGA) değerlendirilmesi

Çocuk ve ergenlerin ebeveynleri tarafından doldurulan GGA anketi, çocukların duygusal ve psikososyal profilini çıkarma amacı ile ülkemizde ve dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Testin 5 alt başlığı olup başlıkların toplamı – ‘GGA total puan’ ile tüm alt testlerin toplamı ifade edilmektedir. Anket verileri değerlendirilirken, ebeveyn tarafından cevaplanan sorular doğrultusunda, çocuk ve ergenlerin duygusal sorunları, davranış sorunları, DEHB, akran sorunları ve sosyal davranışları hakkında bilgi edinildi. Beş alt başlık ve total GGA puanının her üç çalışma grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farkı bulunmadı ($p>0,05$).

Çalışma grupları GGA alt başlıklarına göre aşağıdaki örnekte karşılaştırılmıştır (Şekil 4.7.).



Şekil 4.7. GGA alt başlıkları ile araştırma gruplarının karşılaştırılması

4.10. Çocuk ve ergenlerde uyku kalitesinin değerlendirilmesi

Hasta ve sağlıklı kontrol grubu tarafından poliklinik muayeneleri sonrası doldurulan Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) uyku kalitesini detaylı olarak ele alan alt başlıkları ile değerlendirildi. Bu ankette sorulan sorulardan yola çıkarak, son bir ayda kişinin uykusu çeşitli bakış açılarından ele alınmış olunuyor:

- 1) Öznel uyku kalitesi
- 2) Uyku latansı
- 3) Uyku süresi
- 4) Alışılmış uyku etkinliği
- 5) Uyku bozukluğu
- 6) Uyku ilacı kullanımı
- 7) Gündüz işlev bozukluğu
- 8) PUKİ total skoru

Öznel uyku kalitesi: Anketteki 6. sorunun puanlamasıyla elde edilir ve 0-3 arasında puanlandırılır. Puanlaması ise hasta, uyku kalitesini çok iyi olarak değerlendiriyorsa 0, oldukça iyi 1, oldukça kötü 2, çok kötü 3 olarak değerlendirilir.

Uyku latansı: Soru 2 ve 5a'nın puanlarının toplamından elde edilir. 0-3 arasında puanlandırılır. İki sorunun puanlarının toplamı 0 ise 0, 1-2 ise 1, 3-4 ise 2, 5-6 ise 3 olarak puanlanır.

Uyku süresi: Anketteki 4. sorunun puanlamasıyla elde edilir ve 0-3 arasında puanlandırılır. Puanlandırılması ise uyku süresi >7 saat ise 0, 6-7 saat 1, 5-6 saat 2, <5 saat 3 olacak şekildedir.

Alışılmış uyku etkinliği: Soru 1, 3 ve 4 puanlarının toplanmasıyla hesaplanır ve puanlandırılması 0-3 arasında değişir.

Uyku bozukluğu: Soru 5b-j' nin toplamalarının puanlaması ile elde edilir. 0-3 arasında puanlandırılır. Toplamı 0 ise 0, 1-9 ise 1, 10-18 ise 2, 19-21 ise 3 olarak puanlandırılır.

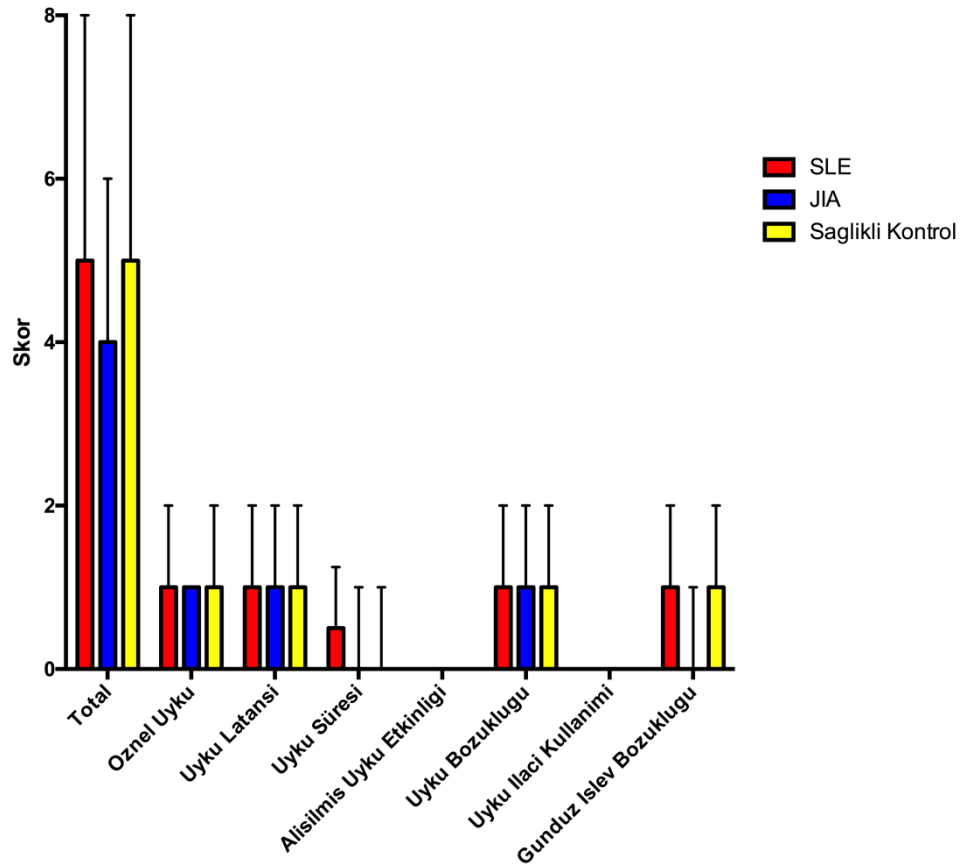
Uyku ilacı kullanımı: Yedinci sorunun puanlaması ile elde edilir. 0-3 arasında puanlandırılır. Hasta hiç uyku ilacı kullanmamışsa 0, haftada birden az 1, haftada bir veya iki kez 2, haftada üç veya daha fazla 3 olarak puanlanır.

Gündüz işlev bozukluğu: Sekiz ve 9. soruların puanlarının toplanmasıyla elde edilir. 0-3 arasında puanlandırılır.

Her bileşen 0-3 arasında puanlandırılarak bu bileşen puanlarının toplamı ölçek puanını (total PUKİ skoru) verir. Toplam puan 0-21 arasında olup >5 ise kötü uyku kalitesini, <5 'se iyi uyku kalitesini göstermektedir (135).

Her üç grup arasında yapılan karşılaştırmada tüm alt gruplar ve toplam puanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Çalışma

gruplarına uygulanan PUKİ testi 7 alt başlık ve total puanlar arasındaki fark gösterilmiştir (Şekil 4.8.).



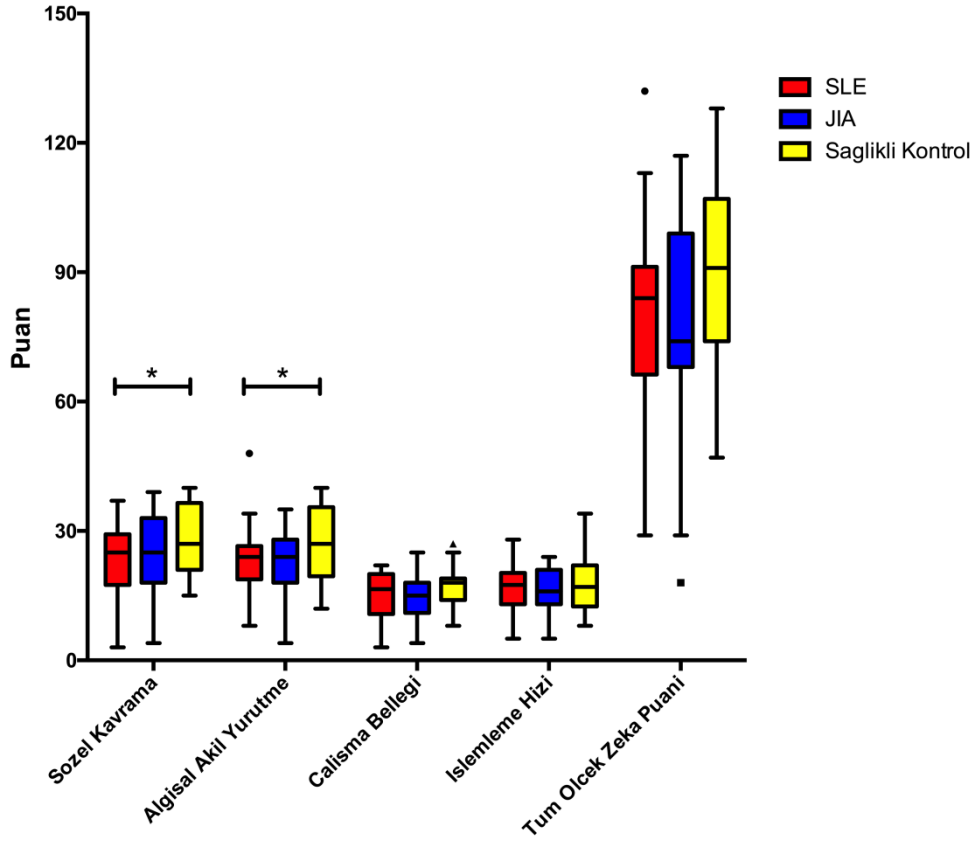
Şekil 4.8. PUKİ toplam skoru ve alt başlıkları ile çalışma gruplarının karşılaştırılması

4.11. Çocuk/ergenlerde WISC-IV (WÇZÖ-IV) zeka testi sonuçlarının ve kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi

Çocuk ve ergenlerde zeka testi olarak tüm dünyada ve ülkemizde de uyum sağlanmış ve türk çocuklar üzerinde validasyonu yapılmış şekliyle yaygın kullanılan Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-IV (WÇZÖ-IV), orijinal adı ile The Wechsler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV) her üç çalışma grubuna uygulandı. Çalışmaya dahil edilen çocuk ve ergenlere Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Poliklinikleri'nde, zeka testi yapılması için özel olarak ayrılmış, sakin, sessiz ortam koşullarını sağlayan, testlerin aynı anda da yapılabilmesini sağlayan iki oda, testi uygulayan psikolog ile çocuk/ergenin karşılıklı oturabileceği masa ve

sandalye, testin uygulanabilmesi için gereken WISC-IV zeka testi formları ve kurşun kalemler mevcuttu.

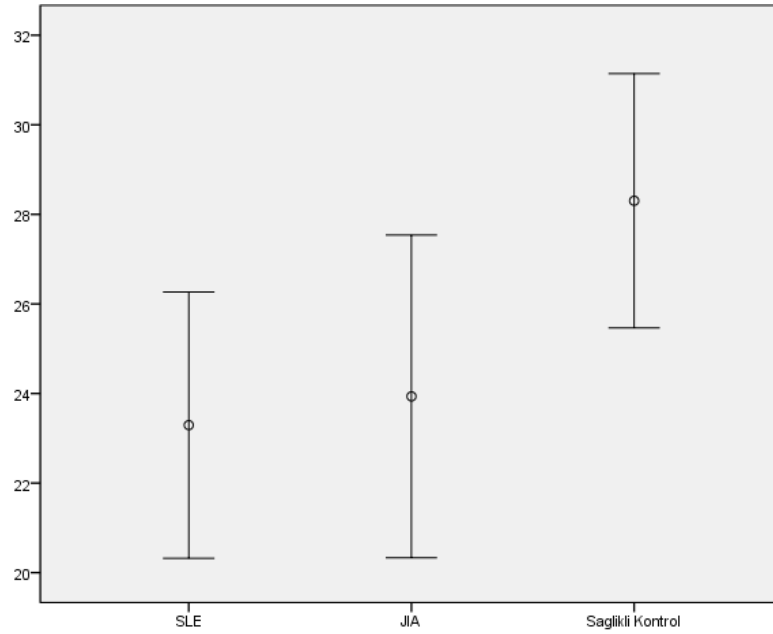
Çalışmamızda değerlendirilen çocuk/ergenlerin WÇZÖ-IV testi formlarındaki objektif veriler doğrultusunda, ‘sözel kavrama standart puanı’ (SKSP), ‘algısal akıl yürütme standart puanı’ (AAYSP), ‘çalışma belleği standart puanı’ (ÇBSP), ‘işleme hızı standart puanı’ (İHSP) ve tüm ölçek zeka standart puanı (TÖZSP) olarak ilk basamak alt testleri puanları hesaplandı ve bilgisayar ortamına kaydedildi (Şekil 4.9.).



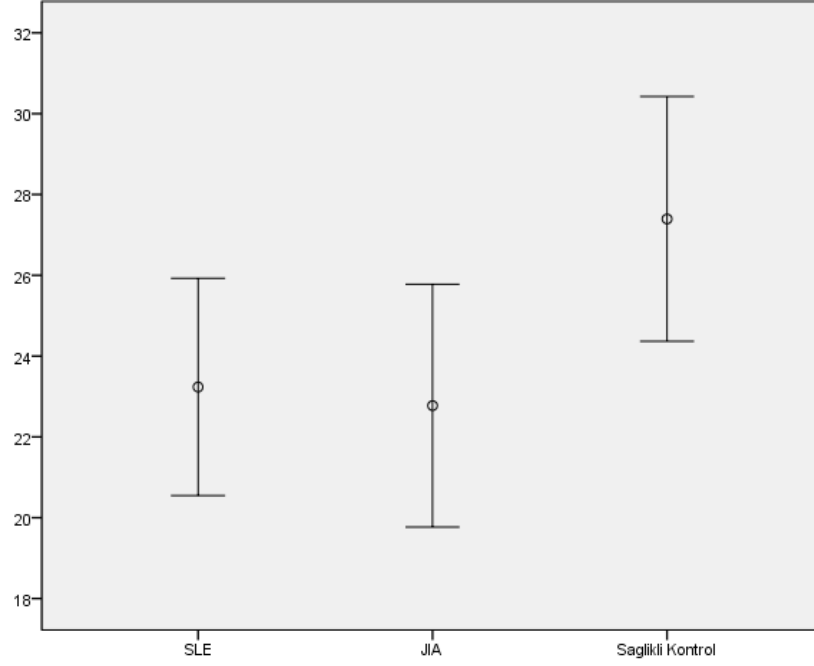
*: İstatistiksel olarak anlamlı alt başlıklar ifade edilmiştir

Şekil 4.9. Gruplara göre WISC-IV standart puanlar arasındaki farklar

Verilerden TÖZSP hariç diğer alt başlıklar gruplar arasında normal dağılım gösterdiğinden, ANOVA testi ve post hoc testler yapıldı. Gruplar arasında her beş alt başlık (SKSP için $p=0,046$; AAYSP için $p=0,046$; ÇBSP için $p=0,401$; İHSP için $p=0,465$; TÖZSP için $p=0,124$) ele alındığında, SKSP ve AAYSP ortanca puanlarının her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülürken (Şekil 4.10. ve Şekil 4.11.), diğer alt başlıklar ve toplam standart puanlar arasında anlamlı fark bulunmadı. Farkın nereden kaynaklandığını araştırmak amaçlı yapılan ikili karşılaştırmalı testlerde JIA ile sağlıklı kontrol grubu ve SLE ile sağlıklı kontrol grubu arasında SKSP ve AAYSP açısından sınırdan anlamlılık saptandı ($p=0,053$).

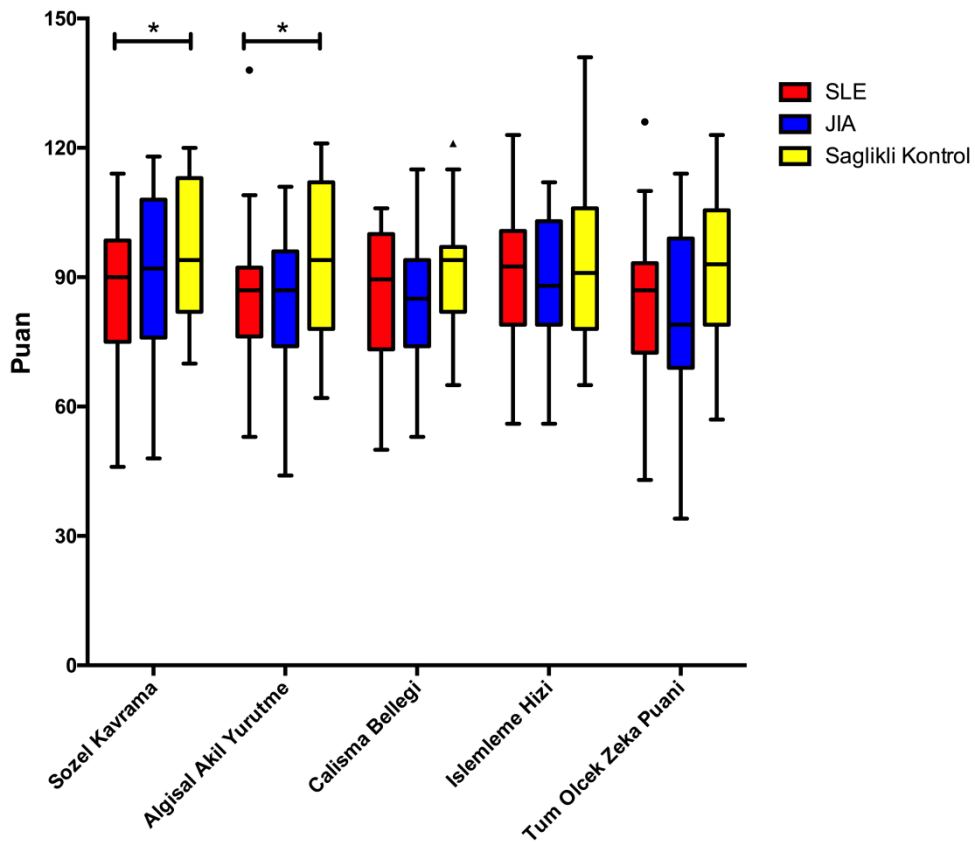


Şekil 4.10. Çalışma gruplarının WISC-IV sözel kavrama standart puanları açısından mukayeseli görseli



Şekil 4.11. Çalışma gruplarının WISC-IV algısal akıl yürütme standart puanları açısından farkı ele alan görseli

İkinci basamakta da form verilerine dayanarak ‘sözel kavrama dönüştürülmüş puanı’ (SKDP), ‘algısal akıl yürütme dönüştürülmüş puanı’ (AAYDP), ‘çalışma belleği dönüştürülmüş puanı’ (ÇBDP), ‘işleme hızı dönüştürülmüş puanı’ (İHDP) ve tüm ölçek zeka dönüştürülmüş puanı (TÖZDP) hesaplandı ve SPSS sistemine kaydedildi (Şekil 4.12.).



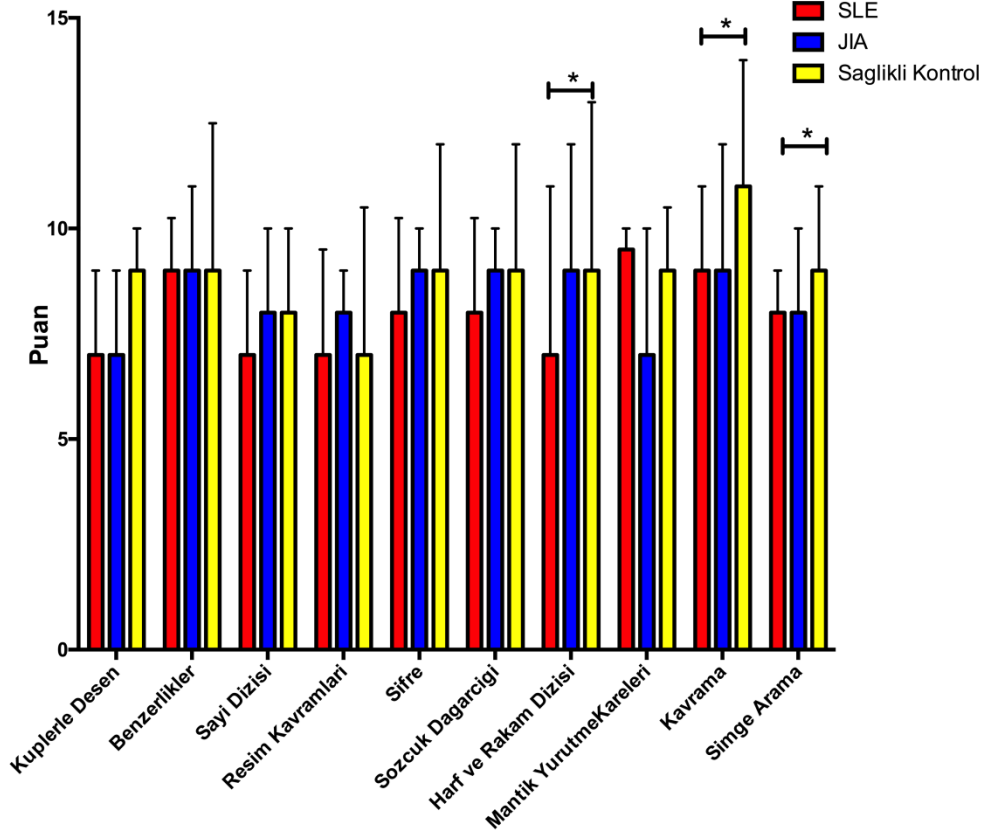
*: İstatistiksel olarak anlamlı ve anlamlıya yakın alt başlıklar ifade edilmiştir

Şekil 4.12. Gruplara göre WISC-IV dönüştürülmüş puanlar arasındaki farklar

Verilerden tüm alt başlıklar gruplar arasında normal dağılım gösterdiğinden, ANOVA ve post hoc testler yapıldı. Gruplar arasında her beş alt başlık (SKDP için $p=0,057$; AAYDP için $p=0,039$; ÇBDP için $p=0,402$; İHDP için $p=0,478$ ve TÖZDP için $p=0,055$) ele alındığında, AAYSP ortanca puanlarının her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülürken, diğer alt başlıklar ve toplam dönüştürülmüş puanlar arasında anlamlı fark bulunmadı. Farkın nereden kaynaklandığını araştırmak amaçlı yapılan ikili karşılaştırmalı testlerde JIA ile sağlıklı kontrol grubu arasında AAYDP açısından sınırda anlamlılık saptandı ($p=0,053$).

Üçüncü basamak veri analizi işlemlerinde WÇZÖ-IV alt testleri olan 'küplerle desen', 'benzerlikler', 'sayı dizisi', 'resim kavramları', 'şifre', 'sözcük

dağarcığı’, ‘harf ve rakam dizisi’, ‘mantık yürütme kareleri’, ‘kavrama’ ve ‘simge arama’ puanlarına bakıldı (Şekil 4.13.). Sonuçlar sisteme kaydedildi ve istatistiksel olarak aşağıdaki sonuçlar elde edildi (Tablo 4.5.).



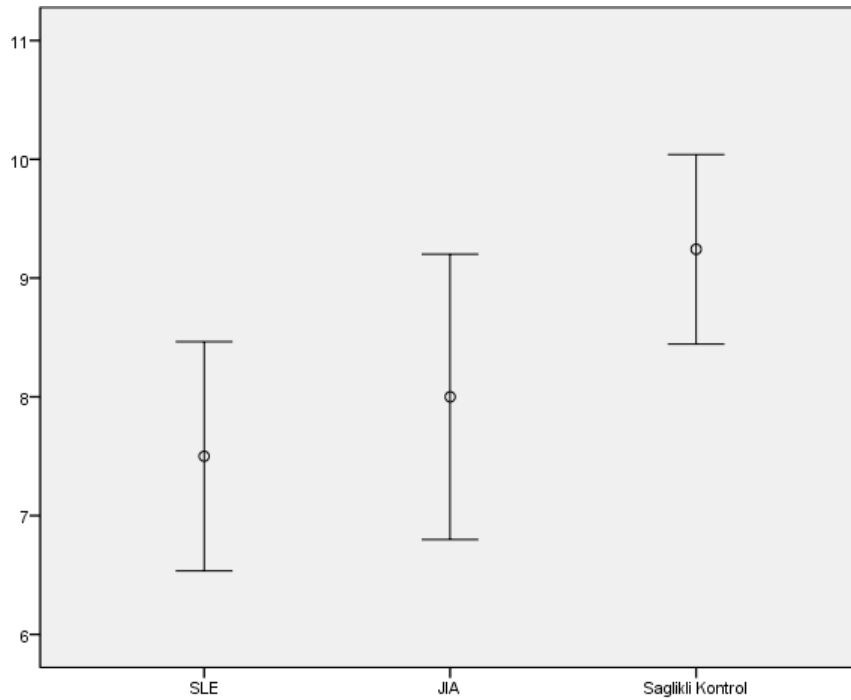
*: İstatistiksel olarak anlamlı ve anlamlıya yakın alt testler ifade edilmiştir

Şekil 4.13. WÇZÖ-IV alt testlerinin gruplara göre puan dağılımı

Tablo 4.5. WISC-IV alt testlerinin gruplar arasında istatistiksel olarak değerlendirilmesi

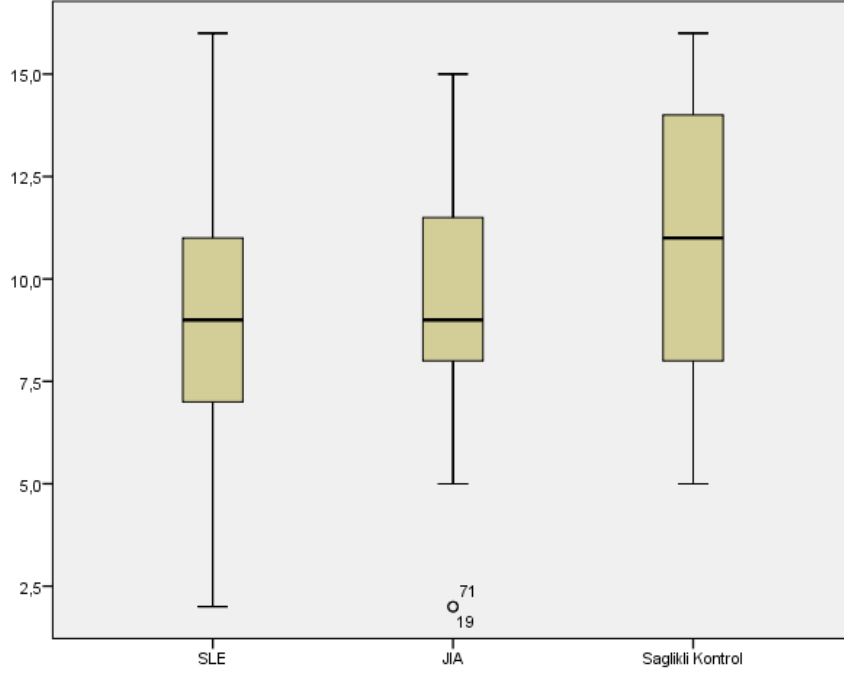
WISC-IV alt testleri	p değeri	Ortancaları arasında anlamlı farkın olduğu grup çiftleri
Küplerle desen	0,109	-
Benzerlikler	0,642	-
Sayı dizisi	0,244	-
Resim kavramları	0,957	-
Şifre	0,306	-
Sözcük dağarcığı	0,306	-
Harf ve rakam dizisi	0,060	-
Mantık yürütme kareleri	0,446	-
Kavrama	0,017	SLE-Sağlıklı kontrol JIA-Sağlıklı kontrol
Simge arama	0,036	SLE-Sağlıklı kontrol

Sonuçlara göre, ‘simge arama’ alt testinde SLE ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Şekil 4.14.) (p=0,036).



Şekil 4.14. Gruplar arasında ‘simge arama’ alt testi açısından farklı değerlendiren görsel

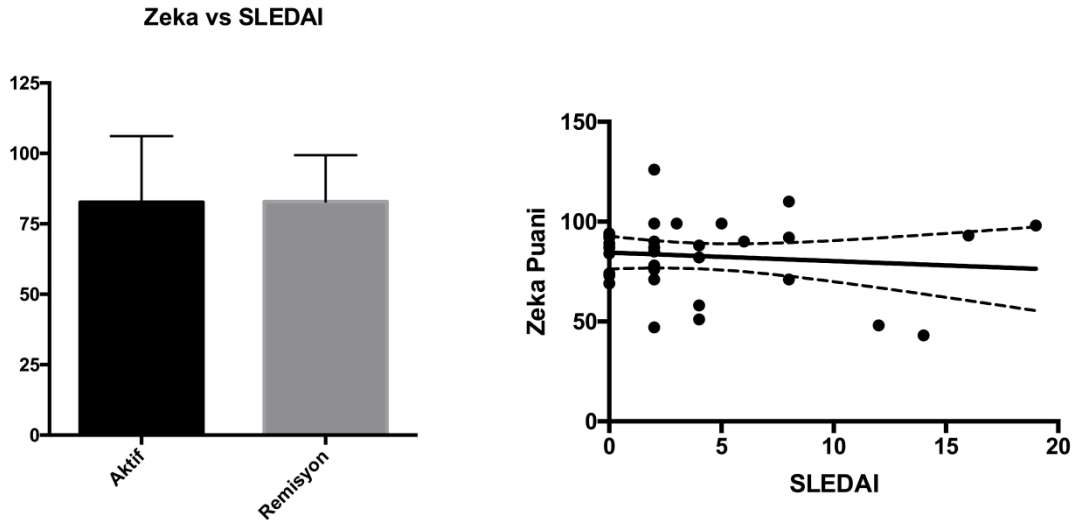
'Kavrama' alt testinde SLE ile sağlıklı kontrol grubu ve JIA ile sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark mevcuttu (Şekil 4.15.). Buna göre, SLE hem 'simge arama', hem de 'kavrama'da sağlıklı kontrol grubundan daha düşük göstericilere sahiplerdi. Hasta kontrol grubunun da 'kavrama' alt testinde sağlıklı kontrol grubuna göre düşük sonuçları mevcuttu.



Şekil 4.15. Gruplar arasında 'kavrama' alt testi açısından farkı değerlendiren diagram

Diğer alt testler açısından gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi (Şekil 4.13.) (Tablo 4.5.) ($p>0,05$).

SLEDAI skoru ile tüm zeka puanları arasında korelasyon analizi yapılmış ve korelasyon saptanmamıştır (Şekil 5.1.).



Şekil 4.16. TÖZP ile SLEDAI arasındaki korelasyon analizi

5. TARTIŞMA

Sistemik Lupus Eritematozus etiyolojisi net bir şekilde bilinmeyen, birçok organı etkileyebilen, otoantikör üretimi ve immün kompleks yapımının olduğu, çeşitli klinik ve laboratuvar bulgularına sahip, başlıca deri, seröz zarlar, eklemler, kemik iliği, böbrek tutulumu ve santral sinir sistemi en sık görülmek üzere bütün organları ve dokuları tutabilen, kronik, otoimmün, inflamatuvar, remisyon ve ataklarla seyreden romatizmal bir hastalıktır (42, 114).

Araştırmamız ilk olarak ‘Sistemik Lupus Eritematozus hastalarında nöropsikiyatrik tutulum ve psikometrik durumun değerlendirilmesi’ isimli Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi olarak başlamıştır. Bu tez, projenin ilk vizitini ele almakta olup projeye dahil edilen hedefler aşağıdaki gibi özetlenebilir;

1) SLE hastalarının nörokognitif ve nöropsikolojik değerlendirilmesinin WÇZÖ-IV ile yapılması, WÇZÖ-IV testinin kognitif disfonksiyonun belirlenebilmesindeki yerinin araştırılması

2) Kognitif ve psikolojik tutulumların hastalık aktivitesi ve diğer inflamasyon belirteçleri ile ilişkisinin araştırılması

3) SLE hastalarında depresyon, yaşam kalitesi, kaygı durumu, akranları ile ilişkileri ve uyku kalitesinin araştırılması

4) SLE hastalarında psikiyatrik hastalık görülme sıklığının araştırılması

5) Nöropsikometrik değerlendirilmeyi daha ileriye taşımayı hedefleyen ve tarama testi olma yolunda umut vaadeden Ped-ANAM testinin validasyonu

6) Ped-ANAM testinin pediatrik SLE hastalarında kognitif fonksiyonların ve nöropsikiyatrik prelinik tutulumu olan hastaların belirlenmesindeki rolünü araştırmak

7) Ped-ANAM ile tutulum gösterdiği düşünülen kortikal bölgelerin f-MRG ile görüntülenmesi

8) f-MRG’ın NPSLE görüntüleme yöntemleri ve tanı koyma aşamasındaki yerinin belirlenmesi

9) Nöropsikiyatrik SLE tanısı için spesifik otoantikör potansiyeli olan anti-ribozomal P IgG antikorunun değerlendirilmesi

10) Pediatrik SLE hastalarının nöropsikiyatrik tutulumu açısından riskli hastaların belirlenmesi

Bu nedenle, proje kapsamında değerlendirilmeye alınan SLE hastalarının tümü nöropsikiyatrik tutulum göstermeyen çocuk ve ergenlerdir. Bu sebeple lupusun nöropsikiyatrik tutulumunu gösteren, daha önceden tutulum olup sonradan tedavi edilmiş olan tüm hastalar bu çalışmanın dışında bırakılmıştır. Dolayısıyla bazı sonuçlar, pediatrik SLE kliniğini ve daha önceden yapılmış olan laboratuvar ve klinik çalışmalardan elde edilen sonuçları yansıtamamıştır. Projenin bir parçası olan hastaların nörobilişsel ve psikiyatrik değerlendirilmeleri teze dahil edilmiştir. Hastalara zeka testinin yapılmasının ana amacı, Ped-ANAM - bilgisayar tabanlı nöropsikometrik değerlendirme testi ile daha doğru sonuçlar elde edebilmek için ileri düzeyde zeka geriliği saptanan vakaları çalışmanın dışında tutmaktır. Çünkü bilgisayar ortamında yapılacak olan bu testin uygulanabilmesi için çocuk ve ergenlerin belli mental ve kongitif kapasitelerinin olması şarttır. Bu bağlamda, daha önceden bilinen orta-ağır zeka geriliği olan SLE ve juvenil idyopatik artrit (JIA) tanılı hastalar poliklinikte görüldükten sonra çalışmaya alınmamıştır. Seçilen sağlıklı kontrol grubu çocuk ve ergenlerin SLE hastalarının akranlarından ve okul arkadaşlarından olmasına özen gösterilse de, bunu sağlamak tam anlamıyla mümkün olmamıştır. Bunun sebebi, hastaların büyük bir kısmının uzak illerden gelmiş olması ve böylesine bir organizasyona uyum sağlamakta yaşanan zorluklardır. Bu nedenle, sağlıklı kontrol grubunun çoğunluğu Ankara ilinde ikamet eden SLE hastalarının yakın çevresinden oluşturulmuştur. Geri kalan sağlıklı kontrol grubu çocuk ve ergenleri, Hacettepe Üniversitesi Genel Pediatri ve Adölesan Sağlığı polikliniklerine başvuran ve çalışmayı kabul eden kişilerden seçilmiştir. Çalışmanın bu bilgiler ışığında değerlendirilmesi daha doğru olacaktır.

Araştırma kapsamında çalışmaya toplam 98 çocuk ve ergen alınmıştı. Hastaların 61'i kız (%62,2), 37'si (%37,8) erkekti. Lupus hastalarının 23'ü kız (%67,6), 11'i (%32,4) erkekti. Kız/erkek oranı 2,1:1 olup kız hastalar daha fazlaydı. Daha önce yapılmış olan kesitsel çalışmalarda 4,5:1 gibi yüksek oranlar saptanmıştır. Oran farkının ana nedeni, çalışmaya hastaların seçilmesi olup kesitsel bir çalışma olmamasıdır. Fakat seçilmiş hastalar olmasına karşın çalışmamızda da kız/erkek oranı kız lehineydi. Bu da bugüne kadar yapılan tüm çalışmaların sonuçlarını destekler niteliktedir (100). Seçilen hasta kontrol ve sağlıklı kontrol grupları ile SLE hasta grubu arasında tanımlara göre cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,691$).

Çalışmaya alınan çocuk/ergenlerin ve ebeveynlerinin eğitim durumları değerlendirildiğinde, gruplar arasında hasta eğitim süresi açısından anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$). Bunun nedeni çalışmaya alınma yaşlarının ortancalarının biri birinden farklı olmasıydı. Lupus hastalarının çalışmaya alınma yaş ortancası 17 iken, bu hasta kontrol grubunda 14, sağlıklı kontrol grubunda ise 13'tü. Bu nedenle, eğitim süreleri gruplar arasında farklılık göstermektedir. Eğitime devam durumu ise SLE hastalarında diğer gruplardan anlamlı derecede düşüktü ($p<0,019$). Bunun nedeninin lupus hastalarının yaş ortancalarının yüksek olması nedeniyle muhtemelen okulu bitirmiş olmalarından kaynaklanıyordu. Ebeveyn eğitim süresi ortancası sağlıklı kontrol grubunda diğer iki gruba mukayesede anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Bu durum, lupuslu ailelerin sosyoekonomik düzeyinin düşük olmasından kaynaklanıyordu. Ayrıca, bazı organik hastalıklarda depresyon ve yaşam kalitesini değerlendiren çalışmalarda, ebeveyn eğitim düzeyinin çocuklarda depresyon ve yaşam kalitesi ile anlamlı bir şekilde ters orantılı olduğu gösterse de, çoğu çalışmada ebeveyn eğitim düzeyinin hastalık aktivitesi ve psikiyatrik sorunlarla ilişkili olmadığı görüldü (140). Çalışmamızdaki hastalık aktivitesinin ve kronik takip süresinin zeka ve psikiyatrik tutulumlarla ilişkisini sorgulamak ana hedefimiz olduğundan, Lupus ve JIA gruplarının hasta takip sürelerinin eşit olmasına özen gösterilmiştir ($p=0,394$).

Hastalık farklı coğrafik bölgelerde farklı sıklıklarda, farklı klinik ve laboratuvar özellikleri ile görülebilmektedir. Hastalık prevalansı ve insidansı, hastalığın daha iyi tanınması ve bilinirliğinin artması nedeniyle 1980 sonrası yapılan çalışmalarda daha doğru olarak bildirilmiştir (14). Lupus hastalığının klinik belirtilerinin başlangıç ya da tanı yaşı farklı etnik toplumlarda ve ülkelerde değişiklikler göstermektedir (4, 8, 100). Bizim çalışmamızda hastaların etnik kökenleri ve ırksal özellikleri değerlendirilmedi. Bunun sebebi, hastaların çoğunun Ankara'da ikamet etmesi nedeniyle hastalık popülasyonunu doğru yansıtmayacağı ve hasta sayısının az olmasından dolayı doğru bilgilere ulaşılamayacağı gerçeğidir. Ayrıca hastalar klinisyenler tarafından nöropsikiyatrik tutulum gibi amacına uygun seçime tabi tutulduklarından, kişisel ve fenotipik özellikler gibi epigenetik faktörlere bakılma ihtiyacı doğmamıştır. Dolayısıyla, hastalığın ırksal ve etnik nedenlerle ilişkisi hakkında söz söylemek mümkün değildir. Onu da belirtmek gerekir ki, cinsiyet hormonları, çevresel faktörler, SLE'de genetik yatkınlık gibi sebeplerin de

ele alınması için daha geniş coğrafi bölge seçimine, çok merkezli çalışmalara ve daha fazla hasta sayısına gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmada hastaların tam detaylı nörolojik muayeneleri Çocuk Nöroloji uzmanları tarafından yapılmıştır. Yapılan nörolojik muayenede çocuk ve ergenlerin biri (%2,9) hariç geri kalan hiçbirinde nörolojik patolojiye rastlanmamıştır. Baş ağrısı olan SLE hastasının yapılan nörogörüntülemesinde organik patoloji olmadığı ve lupus tipi baş ağrısı olmadığı kanaatine varıldı ve bu nedenle hasta çalışmada tutuldu.

Literatür taramasında pediatrik yaş grubu SLE hastalarında yaklaşık %20-27 oranında nörolojik tutulum görüldüğü bildirilmiştir. Tutulum genelde, tanı aldıktan sonraki ilk 2 yıl içinde gelişmektedir (100). Çoğunlukla psikiyatrik belirtiler geliştiren, organik tutulumu olmayan çocuk SLE hastaları, organik nörolojik tutulum olan vakalardan daha fazla olsa da, çocuk yaş grubunda bununla ilgili kısıtlı sayıda çalışmalar mevcuttur (140). Erişkin çalışmaları da bu konu ile ilgili kısıtlı bilgi vermektedir. Bunun en önemli nedeni, mevcut SLE tanı kriterlerinde nöropsikiyatrik tutulumun detaylandırılmamasıdır (42, 74). İleride yapılan çalışmalardan elde edilen veriler doğrultusunda nöropsikiyatrik tanı kriterlerinin geliştirilmesine ciddi ihtiyaç olduğu ortadadır.

Hasta viziti sırasında, hastalığın tanı anında ve vizit sırasında mevcut olan organ tutulumları da değerlendirilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre, tanı anında en sık tutulum gösteren organlar cilt (%70,6), hematolojik tutulum (%41,2), böbrek (%38,2), eklem (%32,4) idi. Karaciğer (%11,8), mukoza (%2,9) seröz zarlar (%2,9) da tutulum gösteren organlar arasındaydı. Hastalardan tanı anında oküler ve gastrointestinal tutulum gösteren hiç yoktu. Literatürde organ tutulumlarını ele alan yazınlar mevcuttur. Amerika'da yapılan prospektif uzun dönem çalışmada en sık artrit (%67), deri tutulumu (%66), böbrek tutulumu (%55), sinir sistemi tutulumu (%27) görüldü (100). Eklem, böbrek ve cilt tutulumu çalışmaya dahil olan hastalarda da örnek literatürde olduğu gibi yüksekti. Sinir sistemi tutulumunun tanı anında %2,9 gibi düşük çıkmasının nedeni projemizin ana amacı doğrultusunda seçilen hasta popülasyonundan kaynaklanmaktaydı.

Vizit sırasında yapılan değerlendirme sonuçlarına göre, böbrek tutulumu %41,2, cilt tutulumu %11,8, hematolojik tutulumu %8,8 olarak görülmüştür. Tanı

sırasında tutulum gösteren organlar ile ziyaret sırasında önceden bilinen ve/veya tespit edilen organ tutulumları arasında farkların olduğu görüldü. Tanı anında genelde cilt tutulumu sık olmakla birlikte tedavi sonrası çoğu SLE hastasının cilt bulguları gerilemektedir. Bu nedenle çalışmadaki sonuç, deri bulgularının tedavi ile birlikte 6 kat azaldığı yönündedir. Daha önce yapılmış çalışmada bir yıllık ara ile değerlendirilen hastaların cilt bulgularının azalmadığı görülmüştür (100). Hastalarımızın izleminde %94,1 oranında remisyonda olması ve tanı anı ile yapılan ziyaret arasında çok uzun süre geçmesi, elde ettiğimiz sonuçları açıklamaktadır. Böbrek tutulumu aynı çalışmanın verilerine göre göreceli olarak artmıştır. Bizim çalışmada da benzer sonuç elde edilmiştir. Sayıca artmasının nedeni ise tanı anında böbrek tutulumu olmayan vakaların ilk bir yıl içerisinde yaklaşık %10'dan fazlasının tutulum geliştirmesidir. Genel anlamda, tanı anı ile ziyaret sırasında mevcut olan organ tutulumları arasındaki fark, hastaların hemen hemen hepsinin böbrek tutulumu hariç remisyonda olması ile ilişkilidir.

Çalışmada hastaların ve JIA hastalarının rutin poliklinik kontrolünde her zaman örneklenen tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), serum karaciğer fonksiyon testlerinden alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST), serum böbrek fonksiyon testlerinden kan üre azotu (BUN), kreatinin, ürik asit ve tam idrar analizi (TİT) gibi laboratuvar değerlerine bakılmıştır. Lupus hastalarından gene rutin poliklinik kontrollerinin bir parçası olarak serum kompleman düzeyleri (C3 ve C4), anti-çift sarmal-DNA antikoru (anti-ds-DNA), anti-nükleer antikor (ANA), anti-glikoprotein IgG ve IgM antikorları, anti-kardiyolipin IgG ve IgM antikor bakılmış ve değerlendirilmiştir.

Hemoglobin, beyaz kan hücresi, absolü nötrofil sayısı, trombosit sayısı, CRP, ESR, BUN, kreatinin, ALT ve AST'nin ortanca değerleri SLE hastalarında normal aralıktaydı. Bakılan C3 ve C4 düzeyleri ortancası da normal aralıktaydı. Bu, hastaların çoğunun tedavi altında ve/veya remisyonda olması ile açıklanabilmektedir.

Bakılan TİT'de ise SLE hastalarının %32,4'ünde proteinüri saptandı. Hastaların ziyaret anında %41,2'sinin böbrek tutulumu mevcuttu ki, proteinüri sebebi bu bağlamda açıklığa kavuşmuş olur. Bakılan idrarda protein atılımı, hasta kontrol grubu ile değerlendirildiğinde, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,003). Lupus hastalarında ana kriterlerden biri olan ANA pozitifliği %91,2 oranında

görülmüştür. Benzer çalışmalarda pediatrik SLE hastalarında ANA pozitifliği %90-100 arasında değişmektedir (94, 100, 105). Hastalarda %38 oranında anti-ds-DNA, %2,9 anti-glikoprotein IgG/IgM, %5,9 oranında anti-kardiyolipin IgG/IgM antikor pozitifliği saptandı. Benzer çalışmalarda hasta ayırımı yapılmadığından anti-ds-DNA pozitifliği %84'lere varan orandadır (100).

Tüm kronik hastalık sürecinin sonucu olarak çocuklarda büyüme ve gelişme etkilenmektedir. Her üç grupta bakılan boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKI) Z skorlarının ortancaları arasında yapılan istatistiksel analizlerde, SLE hastalarıyla sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0,021$). Literatüre bakıldığında çocuk yaş grubu SLE hastalarında hastalık ile obezite ve/veya büyüme gelişme ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Fakat erişkin kaynaklarda VKI ile SLE ilişkisini irdeleyen çalışmalar mevcuttur. Bu sene 2406 erişkin SLE hastası ile prospektif kohort çalışmasına göre, VKI ile SLE hastalık aktivitesi arasında ters orantı mevcut olduğu saptanmıştır (141). Bu ilişki steroidle bağlantılı değildir, çünkü çalışmaya dahil olan tüm hastalar eşit oranda ve dozda steroid kullanmaktadırlar. Ayrıca aktif hastalığı olan SLE hastalarının kronik inflamasyona bağlı olarak iştahsızlık, beslenme bozukluğu, etkilenmiş çökkün duygudurum gibi morbiditelerden dolayı daha düşük kilo ve VKI'ye sahip oldukları da bir gerçektir. Çalışmamızda gruplar arasında istatistiksel farka bakılmış, korelasyon analizi yapılmamış olsa da, hastaların SLEDAI ortancası 2 olduğundan, düşük VKI ve düşük kilonun hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu söylenemez. Çalışmamızda hasta ve sağlıklı kontrol grubu ile mukayesede SLE hastaları anlamlı bir şekilde daha düşük kiloya ve VKI'ne sahiplerdi. Bunun muhtemel nedeni, çocuk ve ergenlerin büyüme ve gelişmesinin hastalığın uzun dönem inflamasyonundan, her ne kadar çoğunluğu remisyonda olsa bile, etkilenmiş olma olasılığıdır. Ayrıca SLE hastalarının tanı ortanca yaşları ile örnek çalışmanın tanı yaşı ortancası arasında ciddi fark olduğu da unutulmamalıdır. Bu nedenle erişkin çalışmalardan çıkan sonuçlar pediatrik çalışmalara ışık tutmayabilir.

Lupus hastalarının kontrolleri sırasında yapılan değerlendirmeler ışığında %76,5'nin prednizolon, %85,3'ünün hidroklorokin, %32,4'ünün biyolojik olmayan immünespresif, %2,9'unun biyolojik ajan kullandığı görüldü. Amerika'da 256 çocuk ve ergen SLE hastası üzerinde yapılan prospektif çalışmada, olguların

%94'ü hayatının bir döneminde streoid kullandığı, %69'u anti-malaryal tedavi aldığı, %60'ının immünopresif kullandığı görüldü (100). Çalışmamızda da buna benzer sonuçlar elde edilmiştir. Biyolojik olmayan immüsupresiflerin yüzdesinin daha düşük çıkması, çalışmamızdaki SLE hastalarının genele yakınının remisyonda ve/veya tedavi sonrası hafif klinik bulgular göstermeleri ile açıklanabilir.

Hastalara ölçülen ofis tipi kan basıncı değerleri her üç grup arasında karşılaştırıldığında, hem sistolik, hem de diastolik kan basıncı değerlerinin diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık (her ikisi için $p<0,001$). Lupuslu 221 çocukta kardiyovasküler riski ele alan çalışmada, hastalar arasında hipertansiyon görülme sıklığı %34,1 olarak değerlendirilmiştir ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur (142). Türkiye'de çocuk SLE hastalarında kardiyovasküler riski ele alan çalışmada, hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında sistolik ve diastolik kan basınçları arasında anlamlı fark bulunmamış (143). Soep ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, SLE ile kontrol grubu arasında sistolik kan basıncı açısından anlamlı fark bulunmazken, diastolik kan basınçları arasında anlamlı fark bulunmuştur (144). Tansiyon değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna benzer olmasının nedeni etkin anti-hipertansif tedavilerin kullanılmasıdır.

Hastaların SLEDAI skorlarına bakıldığı zaman, hastalık aktivitesi ortanca skoru 2 (0-19) olmakla birlikte, vizit sırasında %8,8 'şiddetli hastalık', %29,4 'orta dereceli hastalık', %61,8'inin ise remisyonda olduğu değerlendirilmiştir. Hiraki ve arkadaşlarının yaptığı prospektif 5 yıllık çalışmada hastaların tanı anındaki SLEDAI skorları ile tanıdan 6 ay, 1 yıl ve >1 yıl sonraki gözlemlerinde hesaplanan SLEDAI skorları karşılaştırılmıştır. Tanı anında sinir sistemi ve böbrek tutulumu birlikte olan hastaların ve diğer tüm farklı organ tutulumlarının tanıdan sonra skor açısından anlamlı bir şekilde gerilediği gözlemlenmiştir (100). Bizim çalışmada kesitsel SLEDAI skorlarına bakılmış, tanı anındaki SLEDAI skorlarına dosya ve sistem bilgileri üzerinden ulaşılammıştır. Dolayısıyla, tanı ve vizit hastalık aktivitesi indeksleri arasında karşılaştırma yapılamamıştır.

Sistemik Lupus Eritematozus hastalarında nörobilişsel ve nörogörüntüleme gibi anormallikler sıklıkla gözlenir. Nörobilişsel ve nöropsikiyatrik değerlendirmeyi ele alan çalışmalar çocuk hastalarda ise yok denecek kadar azdır (140). Kapsamlı bir şekilde nörobilişsel anormalliklerin incelendiği az çalışma olmasına karşın,

nöropsikiyatrik tanı taraması ile ilgili çalışma hiç yoktur. Bugüne kadar SLE’li çocuk hastalarda yaşam kalitesini ve depresyonu ayrıca ele alan birkaç yazın vardır. Hastaların nöropsikiyatrik tanı aldıktan sonra değerlendirilmesi şeklinde kesitsel ve tanımlayıcı çalışmaların ve tanı koymaya ve önceden belirlemeye yönelik Ped-ANAM bilgisayar tabanlı testin validasyon çalışmaları dışında neredeyse hiç çalışma yapılmamıştır (72, 145). Nöropsikiyatrik SLE tanısında kullanılacak serum ve idrar biyobelirteçleri üzerine daha ziyade yoğunlaşmıştır. Fakat etkin, ucuz, güvenilirliği yüksek biyobelirteç ne yazık ki bulunamamıştır (46, 49, 146). Nörolojik tutulumun organik ve psikiyatrik sonuçları hiçbir çalışmada farklı ele alınmamış, ‘nörolojik tutulum’ ile ‘nöropsikiyatrik tutulum’, ‘nörogörüntüleme anormallikleri’ ile ‘nörobilişsel anormallikler’ biri birine yakın anlamlarda kullanılmış, etiopatogenez ve klinik farkları olmasına karşın kapsamlı biçimde değerlendirilmemiştir (147). Bu da doğal olarak kavram karmaşası ve nihayetinde tanı koymada zorluk ile sonuçlanmıştır. Bunun en önemli nedeni, günümüzde kullanılan SLICC kriterleri de dahil olmak üzere, tanı koymada yardımcı tüm kriterlerin nörolojik tutulum ile psikiyatrik tutulumun kliniklerini ve bulgularını detaylı bir şekilde incelememiş ve kriterlerde açıklamamış olmalarıdır (146).

Bugüne kadar nöropsikiyatrik tutulum ile ilgili tüm çalışmalar, SLE hastaları bu veya diğer şekilde tanı aldıktan sonra değerlendirmeler yapmıştır. Hastalığın, kognitif fonksiyonları nasıl etkilediğini gösteren erişkin fonksiyonel nörogörüntüleme çalışmaları olsa da, bu sayı çocuk SLE için oldukça azdır (140). Bunun yanı sıra, hiçbir SLE hastasına kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi amaçlı zeka testi uygulanmamış, psikiyatrik tarama yapılmamıştır (147). Erişkin SLE hastalarında depresyon, hastalık yaşam kalitesi ve uyku kalitesi dışında herhangi kabul görmüş tarama envanterleri ile değerlendirilme yazınlarına rastlanmamıştır (148).

Çalışmamızın amacı SLE hastalarında nörolojik, psikiyatrik ve bilişsel tutulum ve bulgular gelişmeden riskli grupları belirleyerek önlemler almaktır. Bu hedefi önemli kılan, çocukluk çağında tanı alan SLE hastalarının %10-20 oranında nöropsikobilişsel tutulum ile tanı almalarının yanı sıra, tanı almamış olan pediatrik yaş grubu SLE hastalarının %25’nin takip eden 2 yıl içerisinde nöropsikiyatrik

tutulmuş gösteriyor olmalarıdır (149). Bu da çalışmamızın ve projemizin önemini gösterir niteliktedir.

Literatüre bakıldığı zaman, K-SADS uygulanmış SLE çalışması yoktur. Dolayısıyla, K-SADS alt testleri özelinde psikiyatrik tanı olmayıp, anket formları ile elde edilen verilerle yorum yapılmış olan çalışmalardan örnek gösterilecektir.

Elde edilen sonuçlara göre, çalışmamızda lupus hastalarından 4'nün (%11,8) depresyon tanısı mevcuttu. Çıkan sonuçlara göre, her üç grup arasında depresyon tanısı açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,636$). Karbajal ve arkadaşlarının yaptığı analitik kesitsel çalışmada 45 SLE'li çocuk hasta değerlendirilmiş, okul çağında depresyonun SLE hastalarında daha sık görüldüğü bildirilmiştir. İkamet değişikliği, immünsupresif tedavinin süresi ile depresyon arasında bağlantı bulunmamıştır. Lupusun nöropsikiyatrik belirtileri tüm hastaların %2,2'sini oluşturuyorken, depresyon bulguları olan hastaların hemen hemen hepsinde gözlemlenmiştir. Çalışmada SLEDAI hastalık aktivitesi depresyonla ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır (150). Bizim çalışmamızda da depresyon kliniği açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Örnek gösterilen çalışma ile benzer sonuçlar elde edilmesine karşın, örnek çalışmanın objektif tanı tarama yöntemi kullanılmaması, depresyon tanısının psikiyatrist tarafından konulmaması ve tüm depresif belirtilerin ve bulguların nöropsikiyatrik bulgu olarak ifade edilmiş olması çalışmanın eksikleri arasında gösterilebilir. Nayt ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları çalışmada jüvenil başlangıçlı SLE hastalarında 20 yıllık gözlem sonuçlarını değerlendirmiştir (151). Çalışmada SLE'li genç erişkinler ve tanısı genç yaşta konulan bireyler, artan hastalık aktivitesi, daha az fiziksel işlevsellik, daha düşük eğitim durumu ile ilişkili depresyon riski altındadırlar. Erken depresyonu tanınmanın önemine vurgu yapan çalışmada takip edilen hasta bireylerin en az %47'de majör depresyon tanısı geliştiği gözlemlenmiştir. Çocuk hastalarda 'majör depresyon' tanımlaması yapılamamasına karşın, çalışmamızda %11,8 oranında depresyon saptanmıştır. Farkın nedeni örnek çalışmanın 20 yıllık gözlem verilerini içeriyor olması ve erişkin hastalarda yapılmış olmasıdır (151).

Değerlendirilen lupus hastalarından yalnızca biri (%2,9) distimi belirtileri göstermişti. Distimi, çocuk ve ergenlerde en az bir yıldır süregelen hafif şiddette sürekli bir şekilde varolan depresif bir duygu durumu ile karakterize psikiyatrik

bozukluktur (152). Her 3 grup arasında distimi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,998$). Distimi ile ilgili çocukluk çağı lupus hastalarında yapılmış herhangi bir çalışma yoktur. Bu nedenle elde ettiğimiz veriler bu bağlamda literatürde ilk olma özelliğini taşımaktadır.

Panik bozukluk tanısı açısından gruplar incelendiğinde, 98 ergenden yalnızca SLE'li hasta grubundan olmak üzere ikisinde (%5,9) belirtilere rastlanmıştır. Her üç grup arasında hastalık taraması açısından anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,146$). Panik bozukluğun SLE özelinde ele alındığı çocuk çalışma yoktur.

Özgül fobi tanısı taraması sonucunda 9 SLE (%26,5) hastasında eşik altı, 3 (%8,8) hastada kesin tanı olmak üzere toplam 12 SLE (%35,3) hastasının pozitif belirtiler gösterdiği görülmüştü. Her üç grup arasında yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştu ($p=0,018$). Bu sonuç sağlıklı kontrol ve SLE hastaları arasındaki anlamlı farklılıktan kaynaklanıyordu ($p=0,012$). Baçen ve arkadaşlarının kadın SLE'lerle yaptığı prevalans çalışmasına göre katılımcıların %65'i sosyal ve/veya diğer türden anksiyeteye sahiplerdi. Duygudurum bozukluğu %47, özgül fobi %24, panik bozukluk %16 ve OKB %9 oranında görülmüştür (153). Çalışmamızdaki özgül fobi oranı erişkin çalışmadaki sonuçtan daha yüksek çıksa da, biri birileri benzerlik göstermektedirler.

Değerlendirilen bir başka psikiyatrik tanı olan sosyal anksiyete bozukluğu için yapılan değerlendirilmede, SLE hastalarının 6'sında (%17,6) hastalığın bulguları mevcuttu. Yapılan değerlendirilmede anlamlı fark yoktu ($p=0,822$). Ayrılık anksiyetesi bozukluğu için yapılan psikiyatrik görüşme sonucunda yalnızca 3 SLE hastasının (%8,8) tanının belirtilerini gösterdikleri ortaya çıktı. Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarından böyle bir tanı almış olguya rastlanmadı. Ayrılık anksiyetesi bozukluğu değerlendirilmesinde anlamlıya yakın fark ortaya çıkmıştı ($p=0,054$). Yaygın anksiyete bozukluğu tanısı 11'i (%32,4) SLE olmak üzere toplam 19 ergen (%19,4) bu tanının belirtilerini gösteriyordu. Yapılan değerlendirmede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıya yakın fark mevcuttu ($p=0,052$). Anksiyete bulgularının görülme sıklığı, ayrılık, sosyal ve yaygın anksiyete bozukluklarının toplamı olarak ifade edilebilmektedir. Çalışmamızda bu oran %58'di. Baçen ve arkadaşlarının yaptığı erişkin kadın hastalarda tek cinsiyet ile çalışma yapılmış olmasına rağmen %65 oranında anksiyeteye sahiplerdi. Çalışmada anksiyete ile

hastalık aktivitesi arasında zayıf korelasyon saptanmıştır. Örnek çalışmadaki anksiyete bulgularının yüksek çıkmasının nedeni, hastaların yaş ortancasının yüksek olması ve kadın cinsiyetine sahip olmalarıydı (153). Kadın cinsiyetinde anksiyete normal popülasyonda da erkeklere oranla 2,5 kat daha sık görülmektedir (154). Çalışmamızda 20 SLE hastası anksiyete tanılarında en az birini taşımaktadır. Bu tanıların 4'ü erkek (%20) 16'sı kızdı (%80). Kız/erkek oranı 4/1'di. Çalışmamızda da örnek yazında olduğu gibi benzer istatistikler görüldü. Fakat hastalık aktivitesi ile korelasyon yapılması için psikiyatrik tanıların yerine, envanter ve/veya form kullanılması gerekiyordu ki, bizim çalışmamızda K-SADS verileri, yani tanıları olduğundan, anksiyete bozukluğu ile (tüm K-SADS tanıları ile hastalık aktivitesi arasında) hastalık aktivitesi arasında korelasyon analizi yapılamamıştır.

Obsesif kompulsif bozukluk (OKB) tanısı alan ve/veya belirtilerini gösteren 6 SLE hastası (%17,6), toplam OKB'li olgu sayısı ise 13'tü (%13,3). Gruplar arasında OKB açısından yapılan değerlendirilmede anlamlı fark yoktu ($p=0,137$). Lupus hastalığı ve OKB birlikteliği ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

Yeme bozukluğu, motor (tik) bozukluğu, davranım bozukluğu ve karşıt olma karşıt gelme bozukluğu (KOKGB) olan SLE hastası çalışmamızda bulunmamıştır.

Enürezis/enkoprezis klinikleri genelde psikiyatrik sorunlarla birlikte olabildiği gibi organik nedenlere de bağlı olabilir. Bu kliniği sergileyen lupuslu bir hasta (%2,9) olmak üzere toplam 2 hasta (%2,0) klinikleri gösteriyordu. Bakılan gruplar arasında fark anlamlı değildi ($p=0,594$). Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı alan 2 SLE (%5,9) olmak üzere toplamda 7 olguda (%7,1) DEHB belirtileri mevcuttu ve anlamlı fark mevcut değildi ($p=0,864$). Travma sonrası stres bozukluğu (TSSB) tanısı alan 2 SLE hastası (%5,9) olmak üzere toplamda 3 hastada (%3,1) görülmüş ve tanı açısından gruplar arasında anlamlı sonuç elde edilmemişti ($p=0,376$). Akut Stres bozukluğu (ASB) ele alındığında, yalnızca 2 SLE hastasında (%5,9) bu belirtilerin pozitif olduğu görüldü ve sonuç anlamlı değildi ($p=0,146$). Literatüre bakıldığı zaman motor bozukluk, KOKGB, DEHB, TSSB ve ASB'nin SLE hastaları ile birlikteliğini gösteren ve/veya buna benzer çalışma yoktur.

Çalışmamızda çocuk ve ergenlerde uyku kalitesi ölçümü de yapılmıştır. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ) formu ile elde edilen veriler doğrultusunda, PUKİ total puan da dahil olmak üzere çalışma grupları arasında anlamlı sonuç elde

edilmemiştir ($p>0,05$). Literatürde lupus tanısı olan çocuklarda uyku kalitesi indeksinin ve uyku kalitesini belirleyen alt grupları da değerlendirmeye alan çalışma bulunmamaktadır. Kosta ve arkadaşlarının kadın SLE tanılı 100 hasta üzerinde yaptığı PUKİ ve diğer yaşam kalitesini ele alan formlarının değerlendirme sonuçlarına göre, kadınların %56'ında orta şiddetli uyku bozukluğu saptandı. Uyku skorunun yüksek olmasının (kalitesinin düşmesinin) en önemli nedeni olarak çalışmacılar kronik steroid kullanımı ve düşük fonksiyonel kapasiteyi göstermişlerdir. Bu çalışmada PUKİ alt testlerinin her birinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik görülmüştür (148). Bunun nedeni, ileri yaşlarda depresyon, fiziksel aktivitede kısıtlılık, kronik steroid kullanımının uzun dönem kemik metabolizması yan etkileri ve diğer morbiditelerdir. Fakat bizim çalışmamızda PUKİ total skor ve alt testlerin hiçbirinde sağlıklı kontrol ve hasta kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir. Pittsburgh Uyku kalitesi İndeksi sonuçları, çocukluk çağı SLE hastalarına yapılmış ilk çalışma niteliğindedir. Uyku kalitesi ölçümlerinin tanılı insomia vakaları hasta kontrol grubu olarak seçilirse, daha doğru sonuçlar verebileceği kanaatindeyiz. Ayrıca çocuk/ergenlerde uyku kalitesi ile hastalık aktivitesi ve inflamasyon belirteçleri olan CRP ve ESH arasında korelasyon saptanmamıştır.

Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-IV (WÇZÖ-IV) bireysel olarak uygulanan ve daha ziyade 6 yaş 0 ay ile 16 yaş 11 ay yaş aralığındaki çocuk ve ergenlerin bilişsel yeteneklerini ölçen, klinik ölçme aracıdır (155). Bu ölçek Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-III'ün yenilenmiş halidir. Belirli bilişsel alanlardaki zihinsel işlev görmeyi temsil eden (intellectual functioning) alt testler ve bu alt testlerin dönüştürülmüş puanları ile genel zihinsel yeteneği temsil eden dönüştürülmüş puanların da (Tüm Ölçek Zeka Puanı – TÖZP) hesaplanabilmesini sağlamaktadır. Bilişsel gelişim, zihinsel değerlendirme ve bilişsel süreçlere ilişkin güncel araştırmalara dayanarak yapılan değişikliklerle, benzerlerinden farklı, daha özgün bir ölçek olmuştur (155).

Bir çocuğa zeka testi değerlendirilmesi yapılması için klinik ve eğitim ortamları tarafından yönlendirilen çocuklar, genellikle zihinsel, işlevsel ve nöropsikolojik ölçüm araçlarıyla ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gereken karmaşık klinikler ve sorunlar içerirler. Klinik Nöropsikoloji, bireylerin davranış ile beyin

işlev bozukluğu arasındaki ilişkiyi çalışmaktadır. Psikoloji, psikiyatri, nöroloji, çocuk gelişimi, gelişimsel pediatri, davranışsal tıp, hemşirelik ve diğer sosyal hizmet alanlarında çalışanlar, alttan yatan nöropsikolojik sorunları olan kişileri belirlemek için nöropsikolojik değerlendirme isteyebilir ya da nöropsikolojik araçlarla kişinin yeteneklerini değerlendirebilirler. Bu durumda, zeka testi ölçeği, sadece çocuğun toplam zeka puanını ölçmek değil, nörokognitif fonksiyonları ve davranışını da incelemiştir. Çalışmamızda da, SLE hastalarının psikometrik değerlendirilmesi ve psikometrik değerlendirme kriterlerinin geliştirilmesinde mevcut nöropsikolojik ve psikiyatrik uygulamaların ve envanterlerin yeri belirlenmeye çalışılmıştır. Bu bağlamda, WÇZÖ-IV testi lupusta nöropsikolojik paternin gün yüzüne çıkmasından çok, projenin de ilerideki hedeflerine ışık tutar niteliktedir. Wechsler ilk başta testin nöropsikolojik değerlendirme amacı ile oluşturulmasında da, günümüzde sürekli gelişim geçirmesi dolayısıyla nöropsikolojik değerlendirmede en ön sıralarda yer alan ve klinisyenler tarafından tercih edilen ölçek haline gelmiştir (155, 156).

Günümüzde WÇZÖ-IV testi engelli çocukların engel oranlarını hesaplama dışında organik patolojilerin aydınlatılmasında sık kullanılmamaktadır (157). Halbuki nöropsikolojik değerlendirme ve kognitif fonksiyonlar hakkında bilgi veren WÇZÖ-IV testi, SLE gibi birçok nöropsikiyatrik tutulum yapabilen organik patolojilerin etyopatogenezine ışık tutabilir. Bu sebeple, projenin de bir parçası olan Ped-ANAM bilgisayar tabanlı nöropsikometrik testin de güvenilirliğine bakılması açısından WÇZÖ-IV önemli yere sahiptir. Çalışmamızda WÇZÖ-IV alt testler ve ana başlık puanları detaylı incelenmiştir. Tüm ölçek zeka puanından daha değerli bilgiler vermiş olan bu çalışmanın hem ülkemiz, hem de dünya tıp ve sağlık bilimleri literatürüne önemli katkıları olacaktır.

Çalışmada öncelikle Standart Puanlar değerlendirilmiştir. Her üç grup arasında Bakılan WÇZÖ-IV standart puanlarından Sözel Kavrama Standart Puanı (SKSP) ile Algısal Akıl Yürütme Standart Puanı (AAYSP) her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farka sahiptir (sırasıyla $p=0,046$; $p=0,046$). Buna göre SKSP ve AAYSP, SLE ve JIA hastalarında anlamlı olarak sağlıklı kontrol grubundan daha düşüktür.

İkinci aşama olarak değerlendirilen Dönüştürülmüş Puanlardan Algısal Akıl Yürütme Dönüştürülmüş Puanı (AAYDP) her üç grup arasında anlamlı olarak farklı

bulunmuştur ($p=0,039$). Sözel Kavrama Dönüştürülmüş Puanı (SKDP) ile Total Ölçek Zeka Dönüştürülmüş Puanı (TÖZDP) değerlendirmesinde gruplar arasında anlamlıya yakın istatistiksel sonuçlar elde edilmiştir (sırasıyla $p=0,057$; $p=0,055$).

Üçüncü aşamada WÇZÖ-IV alt testleri (ek alt testlere testi uygulayan kişiler tarafından gerek duyulmadığı için bakılmamıştır) değerlendirilmiştir. Buna göre 'kavrama' ve 'simge arama' alt testlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur (sırasıyla $p=0,017$; $p=0,036$): 'Kavrama' alt testinde hasta ve hasta kontrol grubu sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük puanlar almıştır. 'Simge arama'da ise SLE hastaları sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük puan toplamışlar.

Zeka testinden elde edilen bu sonuçları yorumlamak için Dönüştürülmüş Puanlarla Alt Testlerin aralarındaki ilişkiyi anlamak gerekir (Tablo 5.1.) (155).

Tablo 5.1. Dönüştürülmüş Puan Bileşimleri

Alt testler Küme Puanları	SKDP**	AAYDP*	ÇBDP	İHDP	TÖZP**
<i>Benzerlikler</i>	+				+
<i>Sözcük dağarcığı</i>	+				+
<i>Kavrama*</i>	+ [□]				+
<i>Küplerle desen</i>		+			+
<i>Resim kavramları</i>		+			+
<i>Mantık yürütme kareleri</i>		+			+
<i>Sayı dizisi</i>			+		+
<i>Harf ve rakam dizisi**</i>			+		+ [□]
<i>Şifre</i>				+	+
<i>Simge arama*</i>				+	+ [□]

SKDP: Sözel Kavrama Dönüştürülmüş Puanı; AAYDP: Algısal Akıl Yürütme Dönüştürülmüş Puanı;

ÇBDP: Çalışma Belleği Dönüştürülmüş Puanı; İHDP: İşleme Hızı Dönüştürülmüş Puanı;

TÖZDP: Toplam Ölçek Zeka Puanı (Dönüştürülmüş)

* - Anlamlı fark bulunan test/küme

** - Anlamliya yakın fark bulunan test/küme

+[□] - anlamlı/anlamliya yakın test/kümelerin kesişmesi

Dönüştürülmüş Puan WÇZÖ-III'te olmayıp, güncellenmiş WÇZÖ-IV'de mevcuttur ve Küme Puanlarından oluşmaktadır. Alt testler ise Küme Puanlarını detaylandırarak, daha özgül değerlendirmeye olanak sağlar. Wechsler'in oluşturduğu bu test alt basamakları ile daha detaylı bir biçimde vakaların nörolojik, bilişsel, psikolojik ve bazen de psikiyatrik ön tanı aşamasına kadar fikir verebilmektedir (155). Fakat literatüre bakıldığında, WÇZÖ-IV'ün genelde toplam zeka puanını ölçmek için kullanıldığı, alt testlerinin kavramlarına inilmediği görüldü (157). Bu nedenle, aslında WÇZÖ-IV'ün alt testleri çalışmalara özel doğru yorumlandığında birçok hastalığın nörokognitif ve/veya nöropsikolojik, hatta psikiyatrik semptomları da açıklığa kavuşturabilme potansiyeli başta NPSLE olmak üzere birçok nörokognitif tutulum gösteren hastalıkların nöropsikiyatrik bulgularının erken evrede yakalanmasına olanak sağlayabilir.

Test uygulaması sırasında Küme Puanını oluşturan başlıkların asıl hedefi (156, 158);

1. AAYDP: verilen birkaç adet biri biriyle bağlantılı resim, oyuncak gibi eşyalarla çocuklardan hikaye oluşturması bekleniyor. Bu hikayenin gerçek hayattan ve yorum da katabilerek oluşturması bekleniyor. Burada testi yapan kişi çocuğun ellerini nasıl kullandığını da gözlemliyor (158). Test özellikle kognitif fonksiyonların değerlendirilmesi gibi çalışmamız için de önem arz eden konu ile ilgili bilgi verebiliyor.

2. SKDP: Okulda gördüğü derslerdeki bilgileri çocuğa sunarak, ondan kavram kümesi oluşturması bekleniyor. Verilen uyarıların okuldaki dersleri, daha önceden öğrendiği bilgileri çağrıştırabildiği, mantıklı ilişki kurabildiği değerlendiriliyor. Çocuğun eğitim durumundan doğrudan etkilenen bir test olma özelliği taşıyor (158).

3. İHDP: Çocuklara hızlı bir şekilde birkaç örnek (genelde biri birleriyle bağlantılı) verilerek, sonra kısa bir zamanda ondan bu örnekleri nasıl işlediğine/işleyebildiğine bakılıyor. Özgül öğrenme güclüğü gibi durumlarda, İHDP önemli klinik ön bilgiler vermeye ve yorum yapmaya olanak sağlıyor. Çocuğun eğitim durumundan SKDP’de olduğu gibi direkt etkilenen bir test olma özelliği taşıyor (158).

4. ÇBDP: Çocuğa birkaç nesne adı ve/veya sayı söylenerek ondan kendi yorumunu da katarak testi yapan kişiye söyleyebilmesi bekleniyor.

Çocukların eğitim durumu testin gidişatını etkiler, fakat eğitimsiz çocuklar, bellek ve algı kapasitelerini kullanarak eğitilmiş çocuklarla aralarındaki puan açığını kapatabilirler. Nörobilişsel fonksiyonlarla ilgili direkt bilgi veren küme dönüştürülmüş puanları AAYDP ve ÇBDP’dir (155, 158). Bu nedenle doğru gruplar seçildiğinde, değişenleri minimuma indirerek zeka testinin, özellikle nörokognitif fonksiyonlarla ilgili bilgi vermesine olanak sağlanabilir (156, 158). Bizim çalışmamızda çalışma gruplarının eğitim yılı ortancaları arasında anlamlı fark olmasına karşın, hastalarda hastalık süresi ortancasının eşit olması, asıl hedefimizin hastalığın kronik sürecinin kognitif fonksiyonlar arasındaki ilişkisini bulmak olduğunu desteklemektedir. Keza AAYDP’de gruplar arasında anlamlı fark

mevcuttu. Çünkü AAYDP okul süreci ve eğitimsizlikle açıklanamayan küme testidir, çünkü direkt çocuğun bilişsel kapasitesiyle ilişkilidir (158).

Klinik örneklemin kontrol grubuna kıyasla bilişsel uyaran eksikliğinin arttığı ve hastalık ve tedavi süreci ile uğraşın gelişim süreçlerini sekteye uğratabildiği de unutulmamalıdır. Paralel olarak, özellikle SKSP puanlarında üç grup arasında anlamlı fark görülmesi eğitim-öğretim kanalıyla kazanılmış bilgi açısından, okullaşma azaldıkça performansın da etkilendiğini işaret etmektedir. Ek olarak, sözel kavrama kümesindeki kavrama alt testinde kontrol grubu ile SLE ve JIA grupları arasındaki anlamlı fark da bu fikri destekler niteliktedir. Kavrama alt testinde toplumsal kurallarla ilgili bilgi, önceki deneyimlerden yararlanma, pratik bilgiye sahip olma, sosyal yargılama gibi beceriler ölçülmektedir (158). Burada testi alan çocuktan genel yaşam becerileri, sağlık bilgileri, kişilerarası ilişkiler, toplumsal kurallar gibi gündelik hayata ilişkin sorular yanıtlaması beklenir (155, 158). Gündelik hayatı hastalık ve/veya tedavi süreciyle sekteye uğrayan çocukların bu alandaki performansları da sağlıklı örnekleme kıyasla önemli derecede düşük bulunabilir. Benzer şekilde, kalem-kağıt testine dayanan ve algısal ayırma, hız, görsel tarama, dikkat, konsantrasyon, kısa süreli bellek ve bilişsel esneklik becerilerinin değerlendirilmesini amaçlayan 'simge arama' alt testindeki anlamlı fark da SLE grubunun eğitim ve uyaran eksikliği ile ilişkilendirilebilir. Bu alt testte işleme hızının ölçülmesi amaçlanıp çocuktan, görsel olarak sunulan hedef uyarının bir grup simge arasında yer alıp almadığını bulması istenir. Buna göre çocuğun göreve aşina olması, örneğin, tahtada yazanı deftere geçirmek, defter tutmak, uyaran bolluğu, kısa süreli belleğe yönelik görevler farkındalığı ve/veya bilinci performansa yansımaktadır (155, 158). Bu durum bekli de SLE hastalığının doğası gereği hastaların bilişsel fonksiyonlarını etkilemiş olma olasılığıdır. Hastalık aktivitesi skorunun da etkili olabileceği duruma karşın, SLEDAI skoru ile tüm zeka puanları arasında korelasyon analizi yapılmış ve korelasyon saptanmamıştır (Şekil 4.16.). Hastalık aktivitesi ile zeka alt puanları arasında korelasyon olmaması; hastaların remisyonda olmasına rağmen bilinenin aksine nörobilişsel ve nöropsikolojik fonksiyonların subklinik devam eden hastalık aktivasyonunun var olduğunu gösterir niteliktedir.

Çocuklarda Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇYKÖ); ebeveyn ve çocuk/ergenler tarafından doldurulmuştu. Dinç ve arkadaşlarının kronik akciğer hastalıkları olan (Kistik Fibrozis ve Kronik Bronşiektazi) hastalarda yapılan psikiyatrik değerlendirme çalışmasında hastalarla sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştu ($p < 0,001$) (159). Bizim çalışmamızda ise anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). Hastaların %90'dan fazlasının remisyonda olmasının yaşam kalitesine etki etmiş olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı zamanda örnek çalışmada hastalık aktivitesi yüksek hastaların çoğunlukta olduğu grup mevcuttu (159). Ölçeğin daha geniş ve randomize hasta grubunda yapılmasının doğru sonuçlar vereceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı sonuç elde ettiğimiz hiçbir test veya alt testin (AAYDP, SKSP, AAYSP, 'simge arama', 'kavrama', 'harf ve rakam dizisi', VKI, kilo) hastalık aktivitesi skoru (SLEDAI) ve herhangi bir inflamasyonu gösteren laboratuvar testleri (örnekte ESH'la korelasyon analizi yapılmıştır) ile korelasyon analizinden anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir. Bunun sebebi, hastaların hemen hemen hepsinin remisyonda olması ve dolayısıyla ESH gibi inflamasyon göstergesi olan testlerin büyük oranla normal aralıkta olmasıdır. O yüzden hastalık aktivitesinin nöropsikobilişsel bozukluk ile ilişkisi remisyonda olan gruptan çok hastalık yükü yüksek hastalarla yapılmalıdır. Fakat bu durumda da, hastaların nörobilişsel ve nöropsikolojik tutulumlarının klinik olarak çoktan başlamış olma olasılığının yüksek olması ihtimali mevcuttur. O yüzden, bizim bakış açımız doğrultusunda, yani remisyonda olan ve nörolojik tutulumu bildirilmemiş olan SLE hastalarında nöropsikobilişsel testlerin yapılması daha mantıklı görünmektedir. Bu nedenle, verilerimiz hastalıkta nöropsikiyatrik tutulumun habercisi niteliğindedir.

Çalışmada çıkan sonuçlar literatürde ilk olma özelliği taşımakta olup pediatrik SLE hastalarında nörobilişsel ve nöropsikolojik testlerle hastalığın daha klinik bulgu vermeden, erken nöropsikiyatrik tutulumlarını göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca bu çalışma ile 'nöropsikiyatrik' ve 'nörokognitif' gibi kavramları daha net aydınlığa kavuşturmanın yanı sıra, hastalarda yaşam kalitesi, uyku sorunları, depresyon, günlük yaşam kalitesi ve yaşam zorlukları/kaygıları değerlendirmiştir. Aynı zamanda SLE hastalarında psikiyatrik tanı insidansını ve bunun SLE tutulumu ile ilişkili olup olmadığı sorgulanmıştır.

Bu çalışma verileri ışığında nörolojik belirti ve bulguları olmasa da sistemik lupus eritematozus, hastalık aktivitesinden bağımsız olarak, nörobilişsel ve nöropsikolojik testlerle değerlendirilmelidir. Hastalar nöropsikiyatrik tutulum açısından yakın takip edilmeli, gerekli durumlarda testler tekrarlanmalıdır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Araştırma ve proje kapsamında 34 SLE, 31 JIA ve 33 sağlıklı kontrol grubu incelenmeye alındı. Çocuk ve ergenlerin 61'i (%62,2) kız, 37'si (%37,8) erkekti. Lupus hastalarının 23'ü kız (%67,6), 11'i (%32,4) erkekti. Lupus hastalığı kızlarda erkeklere göre daha sık görülmektedir, ergenlik döneminde tanı sıklığında artış olmaktadır.

2. Çalışmaya dahil edilen çocuk ve ergenlerin muayene yaşı ortalaması 14,9 (12-21), tanı aldığı yaş ortancası ise 11 (1-16) yaştı. Lupus hastalarının muayene yaşı ortancası 17 (12-21) yaştı. Gruplar arasında yaş ortancası açısından anlamlı fark vardı. Bu fark, SLE ile diğer iki grup arasındaki farktan kaynaklanıyordu. Fakat SLE ile JIA hastaları arasında kronik hastalık takip süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Nöropsikiyatrik etkilenmenin bakılması için hastalık süresi hasta yaşı ortancasından daha kıymetli bir kıyaslama parametresi olduğu bilinmektedir.

3. Çalışmaya alınan SLE hastaları diğer iki grupla kıyasla anlamlı olarak daha düşük kilo ve VKI'ye sahiplerdi. Hastaların kronik hastalık süreci, her ne kadar vizit SLEDAI skoruna göre %60-70 oranında remisyonda olsalarda, subklinik ve klinik inflamasyon, kronik ilaç kullanımı büyüme ve gelişmelerini etkilemektedir. Bu durum, steroid kullanımı eşit olmayan hastalarla ilgili elde edilen bilgi olup steroid eşit alan çocuk SLE grubu üzerine bu konu ile ilgili yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Hastalarda beslenme, steroid kullanımı gibi faktörlerin yanı sıra, duygudurum da beslenmeyi etkileyeceğinden, VKI düşük olan hastaların nöropsikobilişsel açıdan ele alınması önerilerimiz arasındadır.

4. Çocuk/ergen ve ebeveynlerin eğitim durumu da incelendi. Buna göre, SLE hastalarının ve ebeveynlerinin eğitim durumu sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştı. Eğitim durumu arasındaki fark, düşük sosyoekonomik düzey, yüksek hastalık aktivitesi, aile içi sorunlar, boşanma süreçleri, kronik yorgunluk, düşük fiziksel aktivite gibi direkt ve dolaylı yollardan etkilenebilmektedir.

5. Seçilen SLE hastaları, projenin amacı gereği, nöropsikiyatrik tutulumu hiç olmamış hastalardan oluşturuldu. Fakat muayene sırasında yalnızca bir hastanın baş ağrısı mevcuttu ki, bu da SLE tipi baş ağrısı olarak değerlendirilmedi. Dolayısıyla nörolojik tutulum verileri, gerçek nörolojik tutulum insidansını yansıtmamaktadır.

6. Organ tutulumları nörolojik tutulum hariç, literatürdeki tanımlayıcı istatistiksel verilere benzer şekildeydi. Tüm tutulumlar, tanı anı ve son vizitleri karşılaştırıldığında azalsa da, böbrek tutulumunda artış mevcuttu. Böbrek tutulumu çocuk hastalarda tanı konulduktan sonraki ilk bir yıl içerisinde %10 oranında karşımıza çıkabilmektedir. Bu bilgiler ışığında organ tutulumları literatüre benzer şekildeydi. Hastalarımızın %90'dan fazlasının remisyonda olması da organ tutulumlarında tanı anı ile vizit değerlendirmesi arasındaki farkın sebebi niteliğindedir.

7. Literatürde SLE'nin nörolojik tutulumu ile ilgili kavram karmaşası ve tanı koyma ile ilgili zorluklar mevcuttur. SLICC kriterleri de dahil olmak üzere, hiçbir SLE kriteri NPSLE'yi tam anlamıyla ele alamamaktadır. Bu da NPSLE'nin gerçekte daha fazla insidansı olduğunu düşündürmektedir.

8. Hastaların ofis tipi kan basınçları da değerlendirilmişti. Buna göre, SLE hastalarının sistolik ve diastolik kan basınçları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti. Böbrek tutulumu olan hasta sayısı %40'ın üzerinde olması nedeniyle, hastaların proteinürisi diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde yüksek saptanmıştır. Kan basıncı yüksek saptanan hastalar Çocuk Nefroloji Bilim Dalı ile konsülte edilerek doz ayarlaması ve/veya ilaç değişikliği yapıldı.

9. Lupus hastalarının kesitsel SLEDAI skorları değerlendirildi. Buna göre ortancası 2 (0-19) olan hastaların %8,8'i 'şiddetli hastalık', %29,4'ü 'orta dereceli hastalık' aktivitesine sahipken, %61,8'i ise remisyundaydı. SLEDAI skoru kesitsel bir veri olup hastanın vizit anını değerlendirir ve on günlük bir geçerlilik süresine sahiptir. Hastalarımızın %60'dan fazlasının remisyonda olması, hastaların hastalık yönetiminin yeterli olduğunu göstermektedir.

10. Lupus hastalarında ANA pozitifliği %91,2 oranında görülmüştür. Diğer otoantikordardan anti-ds-DNA %38 oranında pozitif saptanmıştır. ANA pozitifliği literatürle benzer oranlardadır. Literatürde bildirilen en düşük anti-ds-DNA değerleri ise %50-60'tır. Hastalarımızda düşük anti-ds-DNA düzeyi, hastalığın kontrol altında olmasından kaynaklanmaktadır.

11. Hastalarda ayrılık anksiyetesi ve yaygın anksiyete bozukluğu açısından SLE ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. Lupus hastalarında kız/erkek cinsiyet oranı yapılmış erişkin anksiyete bozukluğu yazınlarına benzer olup 4/1'di. Anksiyetenin örnek çalışmadaki kadın lupus hastalarındaki sıklığı (%65) ile hastalarımızın sıklığı da benzer sonuçlar göstermekte olup %58'di. Çocuk SLE hastalarını anksiyete bozuklukları açısından ele alan herhangi çalışmaya rastlanmamıştır.

12. Lupus hastalarında sağlıklı kontrol grubu ile kıyasla özgül fobi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha sık görülmektedir. Bu anlamda çalışmamızın verileri, literatürdeki erişkin kadın SLE üzerinde yapılmış olan çalışmayla benzer sonuçlara sahiptir. Çocuk SLE hastalarında özgül fobi ile ilgili çalışma yapılmamıştır.

13. Hastalardan 6'sı OKB ve 3'ü distimi tanısı aldı ve/veya belirtilerini gösterdi. Sağlıklı ve hasta kontrol grubu ile örneklem arasında her iki klinik açısından anlamlı fark bulunmadı. Hastalık aktivitesi ile OKB/distimi arasında da korelasyon bulunmadı. OKB ve distimi ile ilgili SLE çocuk hastalarında yapılmış çalışma yoktur. Bu da literatürde bir ilktir.

14. Lupus hastalarında uyku kalitesi araştırılması amaçlı yapılan PUKİ değerlendirme envanteri sonuçlarına göre, gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer erişkin literatürde uyku problemleri sık görülse de, bizim çalışmamızdan çıkan sonuç, hastaların remisyonda olması, hastalık yükünün ve kullandıkların ilaçların az ve hayat kalitesinin yüksek olması ile ilişkilendirilebilir.

15. Hastalarda yaşam kalitesini hem çocuk/ergen, hem de ebeveyn bilgileri esasında değerlendiren ÇYKÖ testi çalışmamızda uygulananlar arasındadır. Hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Fark olmamasının, hastaların çoğunluğunun remisyonda olması nedeni ile olduğu düşünüldü.

16. Zeka testi nörobilişsel ve nöropsikolojik profil ile ilgili detaylı bilgi veriyor olsa da, bugüne kadar SLE'de testi bu açıdan değerlendiren olmamıştır. Araştırmada tüm çocuklara WÇZÖ-IV testi uygulandı. Fakat rutin zeka testi uygulamasından farklı olarak Zeka Küme Standart ve Dönüştürülmüş Puanları ile Alt Testlerden çıkan sonuçlar ele alındı.

Algısal Akıl Yürütme Dönüştürülmüş Puanı (AAYDP) ve Algısal Akıl Yürütme Standart Puanı (AAYSP) SLE hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Çocukların eğitim durumundan etkilenmeyen bu Küme Puanlarının lupus hastalarında düşük olması önemli bir bulgudur. İnflamasyon belirteçleri ve SLEDAI'nin düşük olmasına rağmen AAYDP ve AAYSP'nin anlamlı düşük olması kognitif fonksiyonların inflamasyondan bağımsız bir şekilde SLE hastalarında etkilenebileceğini göstermektedir. Ayrıca SLEDAI ile AAYDP arasında yapılan istatistiksel analizde korelasyon saptanmamıştır. Bu, WÇZÖ-IV'ün alt testleri ile birlikte, uzun süreli kohort çalışma yapılırsa, belki de nöropsikiyatrik tutulum gösterecek riskli SLE gruplarının belirlenmesinde yardımcı olabilir. Bu fikrin geliştirilmesi için proje kapsamında çalışmalara devam edilecektir.

17. Aynı zamanda 'simge arama' ve 'harf ve rakam dizisi' sırasıyla AAYDP ve ÇBDP'nin küme puanını oluşturan alt testlerden olup eğitim durumundan etkilenmemektedir. Hastalık aktivitesi ile 'simge arama' ve 'harf ve rakam dizisi' alt testleri arasında korelasyon saptanmamış olması, sonucunun anlamlı olarak SLE'de sağlıklı kontrol grubundan düşük olması, SLE'de etkilenmiş nörokognitif fonksiyonların olduğunu göstermektedir. Etkilenen SLE'ler büyük ihtimalle, ileride nöropsikiyatrik tutulum açısından riskli grubu oluşturacaklardır. Bunu açıklığa kavuşturmak için ileri gözlem çalışmalarına gereksinim vardır.

18. SKSP ile 'kavrama' alt testi SLE hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük saptanmıştır. Bu ise hastalığın nörobilişsel tutulumundan çok, eğitim düzeyinin düşük olması ile açıklanabilir. 'Kavrama' gibi SKDP ve SKSP'yi oluşturan alt testler, uygulanan çocuğun eğitim durumuna duyarlı testlerdir. Bu nedenle bellek kapasitesinin SLE'deki tutulumunun değerlendirilmesi için eğitim yılı benzer gruplar arasından seçilen çocuk ve ergenlerin değerlendirilmesi daha uygun olacaktır. Hastalık aktivitesinin hem SKSP, hem de 'kavrama' alt test sonuçları ile aralarında korelasyon yoktu.

19. Çalışmada çıkan sonuçlar literatürde ilk olma özelliği taşımakta olup pediatrik SLE hastalarında nörobilişsel ve nöropsikolojik testlerle hastalığın daha klinik bulgu vermeden, erken nöropsikiyatrik tutulumlarını göstermesi açısından önemlidir. Ayrıca bu çalışma ile 'nöropsikiyatrik' ve 'nörokognitif' gibi kavramları daha net aydınlığa kavuşturmanın yanı sıra, hastalarda yaşam kalitesi, uyku sorunları,

depresyon, günlük yaşam kalitesi ve yaşam zorlukları/kaygıları değerlendirmiştir. Aynı zamanda nöropsikiyatrik tutulumu olmayan ve çoğunluğu remisyonda olan SLE hastalarında psikiyatrik tanı tarama sonuçları değerlendirilmiştir.

20. Bu çalışma verileri ışığında nörolojik belirti ve bulguları olmasa da sistemik lupus eritematozus, hastalık akivitesinden bağımsız olarak, nörobilişsel ve nöropsikolojik testlerle değerlendirilmelidir. Hastalar nöropsikiyatrik tutulum açısından yakın takip edilmeli, gerekli durumlarda testler tekrarlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(9):1725.
2. Cooper GS, Gilbert KM, Greidinger EL, James JA, Pfau JC, Reinlib L, et al. Recent advances and opportunities in research on lupus: environmental influences and mechanisms of disease. *Environmental health perspectives*. 2008;116(6):695-702.
3. Crow MK. Etiology and pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Kelley's Textbook of Rheumatology*: Elsevier; 2013. p. 1269-82.
4. Kumar K, Chambers S, Gordon C. Challenges of ethnicity in SLE. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2009;23(4):549-61.
5. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(8):2677-86.
6. Lahita RG. The role of sex hormones in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*. 1999;11(5):352-6.
7. Lin J-A, Liao C-C, Lee Y-J, Wu C-H, Huang W-Q, Chen T-L. Adverse outcomes after major surgery in patients with systemic lupus erythematosus: a nationwide population-based study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(9):1646-51.
8. Habib GS, Saliba WR. Systemic lupus erythematosus among Arabs. *IMAJ-RAMAT GAN*-. 2002;4(9):690-3.
9. Clark M, Liu L, Clarkson S, Ory P, Goldstein I. An abnormality of the gene that encodes neutrophil Fc receptor III in a patient with systemic lupus erythematosus. *The Journal of clinical investigation*. 1990;86(1):341-6.
10. Munoz L, Gaipal U, Franz S, Sheriff A, Voll R, Kalden J, et al. SLE—a disease of clearance deficiency? *Rheumatology*. 2005;44(9):1101-7.
11. Rahman A, Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2008;358(9):929-39.
12. Graham R, Kozyrev S, Baechler E, Reddy M, Plenge R, Bauer J, et al. Argentine and Spanish Collaborative Groups. 2006. A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (IRF5) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet*.38:550-5.
13. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(16):1526-33.

14. McClain MT, Arbuckle MR, Heinlen LD, Dennis GJ, Roebuck J, Rubertone MV, et al. The prevalence, onset, and clinical significance of antiphospholipid antibodies prior to diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(4):1226-32.
15. Mok C, Lau C. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of clinical pathology*. 2003;56(7):481-90.
16. Hom G, Graham RR, Modrek B, Taylor KE, Ortmann W, Garnier S, et al. Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13–BLK and ITGAM–ITGAX. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(9):900-9.
17. Sullivan KE. Genetics of systemic lupus erythematosus: clinical implications. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2000;26(2):229-56.
18. Schur P. Genetics of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 1995;4(6):425-37.
19. Jesus A, Liphaut B, Silva C, Bando S, Andrade L, Coutinho A, et al. Complement and antibody primary immunodeficiency in juvenile systemic lupus erythematosus patients. *Lupus*. 2011;20(12):1275-84.
20. Cooper GS, Dooley MA, Treadwell EL, St. Clair EW, Parks CG, Gilkeson GS. Hormonal, environmental, and infectious risk factors for developing systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1998;41(10):1714-24.
21. Ghaussy NO, Sibbitt WL, Qualls CR. Cigarette smoking, alcohol consumption, and the risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(11):2449-53.
22. James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein–Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology*. 2006;18(5):462-7.
23. Poole BD, Templeton AK, Guthridge JM, Brown EJ, Harley JB, James JA. Aberrant Epstein–Barr viral infection in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*. 2009;8(4):337-42.
24. Casciola-Rosen L, Rosen A. Ultraviolet light-induced keratinocyte apoptosis: a potential mechanism for the induction of skin lesions and autoantibody production in LE. *Lupus*. 1997;6(2):175-80.
25. Somers EC, Richardson BC. Environmental exposures, epigenetic changes and the risk of lupus. *Lupus*. 2014;23(6):568-76.
26. Parks CG, De Roos AJ. Pesticides, chemical and industrial exposures in relation to systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2014;23(6):527-36.
27. Solhjoo M, Ho CH, Chauhan K. *Drug-Induced Lupus Erythematosus*. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing StatPearls Publishing LLC.; 2019.
28. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology*. 2005;209(2):135-47.
29. Gattorno M, Martini A. Immunology and rheumatic diseases. *Textbook of Pediatric Rheumatology*: Elsevier Inc.; 2011. p. 16-52.

30. McMurray RW, May W. Sex hormones and systemic lupus erythematosus: review and meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2003;48(8):2100-10.
31. Costenbader KH, Feskanich D, Stampfer MJ, Karlson EW. Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;56(4):1251-62.
32. Hahn BH, Kono DH. *Animal Models in Lupus. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*: Elsevier; 2019. p. 164-215.
33. Elkon KB, Lood C. *The Innate Immune System in SLE. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*: Elsevier; 2019. p. 93-100.
34. Kaplan MJ. Neutrophils in the pathogenesis and manifestations of SLE. *Nature Reviews Rheumatology*. 2011;7(12):691.
35. Liblau RS, Singer SM, McDevitt HO. Th1 and Th2 CD4+ T cells in the pathogenesis of organ-specific autoimmune diseases. *Immunology today*. 1995;16(1):34-8.
36. Gündüz S. *Adjuvant artritli sıçanlarda Pelargonium sidoidesin etkisi: Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü*; 2011.
37. Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T, et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(2):168-71.
38. Wen J, Stock AD, Chalmers SA, Putterman C. The role of B cells and autoantibodies in neuropsychiatric lupus. *Autoimmunity reviews*. 2016;15(9):890-5.
39. Lourenco EV, Cava AL. Cytokines in systemic lupus erythematosus. *Current molecular medicine*. 2009;9(3):242-54.
40. Isenberg D, Manson J, Ehrenstein M, Rahman A. Fifty years of anti-ds DNA antibodies: are we approaching journey's end? 2007.
41. Ng K, Manson J, Rahman A, Isenberg D. Association of antinucleosome antibodies with disease flare in serologically active clinically quiescent patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;55(6):900-4.
42. *Lupus RAIDS. Erythematosus. N Engl J Med*. 2008;358:929-39.
43. Fragoso-Loyo H, Cabiedes J, Orozco-Narváez A, Dávila-Maldonado L, Atisha-Fregoso Y, Diamond B, et al. Serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in patients with neuropsychiatric lupus erythematosus. Implications for diagnosis and pathogenesis. *PloS one*. 2008;3(10):e3347.
44. Gao H-X, Campbell SR, Cui M-H, Zong P, Hwang J-H, Gulinello M, et al. Depression is an early disease manifestation in lupus-prone MRL/lpr mice. *Journal of neuroimmunology*. 2009;207(1-2):45-56.
45. Sciascia S, Bertolaccini ML, Roccatello D, Khamashta MA, Sanna G. Autoantibodies involved in neuropsychiatric manifestations associated with

- systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Journal of neurology*. 2014;261(9):1706-14.
46. Nalakonda G, Islam M, Chukwu VE, Soliman A, Munim R, Abukraa I. Psychorheumatic Integration in Systemic Lupus Erythematosus: An Insight into Antibodies Causing Neuropsychiatric Changes. *Cureus*. 2018;10(8).
 47. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N, et al. Association between lupus psychosis and antiribosomal P protein antibodies. *New England Journal of Medicine*. 1987;317(5):265-71.
 48. Karassa FB, Afeltra A, Ambrozic A, Chang DM, De Keyser F, Doria A, et al. Accuracy of anti-ribosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: an international meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006;54(1):312-24.
 49. Rubinstein TB, Putterman C, Goilav B. Biomarkers for CNS involvement in pediatric lupus. *Biomarkers in medicine*. 2015;9(6):545-58.
 50. Hanly JG, Urowitz MB, Su L, Gordon C, Bae S-C, Sanchez-Guerrero J, et al. Seizure disorders in systemic lupus erythematosus results from an international, prospective, inception cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(9):1502-9.
 51. Wallace D. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. *Dubois' lupus erythematosus*. 2002.
 52. Patel P, Werth V. Cutaneous lupus erythematosus: a review. *Dermatologic Clinics*. 2002;20(3):373-85, v.
 53. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, Metzger AL, Klinenberg JR, editors. *Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients*. Seminars in arthritis and rheumatism; 1991: Elsevier.
 54. Healy E, Kieran E, Rogers S. Cutaneous lupus erythematosus—a study of clinical and laboratory prognostic factors in 65 patients. *Irish journal of medical science*. 1995;164(2):113.
 55. Vera-Recabarren M, García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Herrero C. Comparative analysis of subacute cutaneous lupus erythematosus and chronic cutaneous lupus erythematosus: clinical and immunological study of 270 patients. *British Journal of Dermatology*. 2010;162(1):91-101.
 56. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *The Journal of rheumatology*. 1995;22(8):1566-9.
 57. Martinez J, Valero J, Bautista A, Restrepo J, Matteson E, Rondon F, et al. Erosive arthropathy: clinical variance in lupus erythematosus and association with anti-CCP case series and review of the literature. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(1):47.
 58. Greco CM, Rudy TE, Manzi S. Adaptation to chronic pain in systemic lupus erythematosus: applicability of the multidimensional pain inventory. *Pain medicine*. 2003;4(1):39-50.

59. Isenber D, Snaith M. Muscle Disease in systemic lupus erythematosus: a study of its nature, frequency and cause. *The Journal of rheumatology*. 1981;8(6):917-24.
60. Buskila D, Press J, Abu-Shakra M. Fibromyalgia in systemic lupus erythematosus. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2003;25(1):25-8.
61. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *The American journal of medicine*. 2002;112(9):726-9.
62. Molino C, Fabbian F, Longhini C. Clinical approach to lupus nephritis: recent advances. *European journal of internal medicine*. 2009;20(5):447-53.
63. Clynes R, Dumitru C, Ravetch JV. Uncoupling of immune complex formation and kidney damage in autoimmune glomerulonephritis. *Science*. 1998;279(5353):1052-4.
64. Ortega L, Schultz D, Lenz O, Pardo V, Contreras G. Lupus nephritis: pathologic features, epidemiology and a guide to therapeutic decisions. *Lupus*. 2010;19(5):557-74.
65. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15(2):241-50.
66. Nossent J, Bronsveld W, Swaak A. Systemic lupus erythematosus. III. Observations on clinical renal involvement and follow up of renal function: Dutch experience with 110 patients studied prospectively. *Annals of the rheumatic diseases*. 1989;48(10):810-6.
67. Fraenkel L, MacKenzie T, Joseph L, Kashgarian M, Hayslett J, Esdaile J. Response to treatment as a predictor of longterm outcome in patients with lupus nephritis. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(11):2052-7.
68. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis and rheumatism*. 1999;42(4):599-608.
69. Knight A, Kogon AJ, Matheson MB, Warady BA, Furth SL, Hooper SR. Cognitive Function in Children with Lupus Nephritis: A Cross-Sectional Comparison with Children with Other Glomerular Chronic Kidney Diseases. *The Journal of pediatrics*. 2017;189:181-8 e1.
70. Levy DM, Kamphuis S. Systemic lupus erythematosus in children and adolescents. *Pediatric clinics of North America*. 2012;59(2):345-64.
71. Vega-Fernandez P, Vanderburgh White S, Zelko F, Ruth NM, Levy DM, Muscal E, et al. Cognitive Performance Scores for the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics in Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis care & research*. 2015;67(8):1119-27.
72. Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Zelko F, Thomas EC, Hummel J, Nelson SM, et al. Validation of the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment

- Metrics in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2013;65(3):372-81.
73. Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Zelko F, Thomas EC, Hummel J, Nelson SM, et al. Validation of the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2013;65(3):372-81.
 74. Levy DM, Ardoin SP, Schanberg LE. Neurocognitive impairment in children and adolescents with systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*. 2009;5(2):106.
 75. Kozora E, West SG, Kotzin BL, Julian L, Porter S, Bigler E. Magnetic resonance imaging abnormalities and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus patients without overt central nervous system disease. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1998;41(1):41-7.
 76. Weiner S, Otte A, Schumacher M, Klein R, Gutfleisch J, Brink I, et al. Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: value of F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2000;59(5):377-85.
 77. Ogawa E, Nagai T, Sakuma Y, Arinuma Y, Hirohata S. Association of antibodies to the NR1 subunit of N-methyl-D-aspartate receptors with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Modern rheumatology*. 2016;26(3):377-83.
 78. Zhang Z, Wang Y, Shen Z, Yang Z, Li L, Chen D, et al. The Neurochemical and Microstructural Changes in the Brain of Systemic Lupus Erythematosus Patients: A Multimodal MRI Study. *Scientific reports*. 2016;6:19026.
 79. Zhu CM, Ma Y, Xie L, Huang JZ, Sun ZB, Duan SX, et al. Spatial Working Memory Impairment in Patients with Non-neuropsychiatric Systemic Lupus Erythematosus: A Blood-oxygen-level Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of rheumatology*. 2017;44(2):201-8.
 80. Sarbu N, Toledano P, Calvo A, Roura E, Sarbu MI, Espinosa G, et al. Advanced MRI techniques: biomarkers in neuropsychiatric lupus. *Lupus*. 2017;26(5):510-6.
 81. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14(9):683-6.
 82. Apte M, McGwin Jr G, Vilá L, Kaslow R, Alarcón G, Reveille J, et al. Associated factors and impact of myocarditis in patients with SLE from LUMINA, a multiethnic US cohort. *Rheumatology*. 2008;47(3):362-7.
 83. Hojnik M, George J, Ziporen L, Shoenfeld Y. Heart valve involvement (Libman-Sacks endocarditis) in the antiphospholipid syndrome. *Circulation*. 1996;93(8):1579-87.
 84. Shwayder T, Schneider SL, Icecreamwala D, Jahnke MN. Neonatal Lupus. *Longitudinal Observation of Pediatric Dermatology Patients*: Springer; 2019. p. 255-7.

85. Orens JB, Martinez FJ. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1994;20(1):159-93.
86. Cheema GS, Quismorio Jr FP. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2000;6(5):424-9.
87. Gutierrez F, Valenzuela JE, Ehresmann GR, Quismorio FP, Kitridou RC. Esophageal dysfunction in patients with mixed connective tissue diseases and systemic lupus erythematosus. *Digestive Diseases and Sciences*. 1982;27(7):592-7.
88. Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN, Fleischmann D, Kontrus M, Herold CJ, et al. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment. *Radiology*. 1995;196(3):835-40.
89. Kim JS, Lee KS, Koh E-M, Kim SY, Chung MP, Han J. Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: clinical, pathologic, and radiologic findings. *Journal of computer assisted tomography*. 2000;24(1):9-18.
90. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine*. 1997;76(3):192-202.
91. Narshi CB, Haider S, Ford CM, Isenberg DA, Giles IP. Rituximab as early therapy for pulmonary haemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 2009;49(2):392-4.
92. Krishnan J, Hayward B. Infliximab Associated Shrinking Lung Syndrome. A39 DRUG RELATED CASE REPORTS: American Thoracic Society; 2019. p. A1518-A.
93. Kobayashi H. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of Rheumatic Diseases*: Springer; 2019. p. 83-96.
94. Tian X-P, Zhang X. Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2010;16(24):2971.
95. Adiga A, Nugent K. Lupus Hepatitis and Autoimmune Hepatitis (Lupoid Hepatitis). *The American journal of the medical sciences*. 2017;353(4):329-35.
96. Lehman TJ, Taber SF, Nuruzzaman F. Systemic lupus erythematosus in childhood and adolescence. *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*: Elsevier; 2019. p. 520-31.
97. Weetman A, Walport M. The association of autoimmune thyroiditis with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*. 1987;26(5):359-61.
98. Petersen JS, Hejnaes KR, Moody A, Karlsen AE, Marshall MO, Høier-Madsen M, et al. Detection of GAD65 antibodies in diabetes and other autoimmune diseases using a simple radioligand assay. *Diabetes*. 1994;43(3):459-67.
99. Davies JB, Rao PK. Ocular manifestations of systemic lupus erythematosus. *Current opinion in ophthalmology*. 2008;19(6):512-8.

100. Hiraki LT, Benseler SM, Tyrrell PN, Hebert D, Harvey E, Silverman ED. Clinical and laboratory characteristics and long-term outcome of pediatric systemic lupus erythematosus: a longitudinal study. *The Journal of pediatrics*. 2008;152(4):550-6.
101. Gokce M, Bilginer Y, Besbas N, Ozaltın F, Cetin M, Gumruk F, et al. Hematological features of pediatric systemic lupus erythematosus: suggesting management strategies in children. *Lupus*. 2012;21(8):878-84.
102. Pisetsky DS. *Lupus Biomarkers. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*: Elsevier; 2019. p. 631-9.
103. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1982;25(11):1271-7.
104. Williams HJ, Alarcon GS, Joks R, Steen VD, Bulpitt K, Clegg DO, 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. *The Journal of rheumatology*. 1999;26(4):816-25.
105. Petri M. Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC). SLICC revision of the ACR classification criteria for SLE. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(Suppl 10):895.
106. Brunner HI, Feldman BM, Bombardier C, Silverman ED. Sensitivity of the systemic lupus erythematosus disease activity index, British Isles lupus assessment group index, and systemic lupus activity measure in the evaluation of clinical change in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1999;42(7):1354-60.
107. Katz R. What are the SLEDAI and BILAG evaluations. Recuperado de <http://www.lupusil.org/what-are-the-sledaiand-bilag-evaluations.html>. 2011.
108. Drenkard C, Villa AR, García-Padilla C, Pérez-Vázquez ME, Alarcón-Segovia D. Remission of systematic lupus erythematosus. *Medicine*. 1996;75(2):88-98.
109. Swaak AJ, Van den Brink H, Smeenk RJ, Manger K, Kalden J, Tosi S, et al. Systemic lupus erythematosus. Disease outcome in patients with a disease duration of at least 10 years: second evaluation. *Lupus*. 2001;10(1):51-8.
110. Petri M. Hopkins lupus cohort: 1999 update. *Rheumatic Disease Clinics*. 2000;26(2):199-213.
111. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2000;43(8):1801-8.
112. La Paglia GMC, Leone MC, Lepri G, Vagelli R, Valentini E, Alunno A, et al. One year in review 2017: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(4):551-61.

113. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger Jr TA, Jansen-McWilliams L, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham Study. *American journal of epidemiology*. 1997;145(5):408-15.
114. Tucker LB. Systemic Lupus Erythematosus in Adolescence and Young Adulthood. *Adolescent and Young Adult Rheumatology In Clinical Practice*: Springer; 2019. p. 107-17.
115. Kashef S, Saki F, Karamizadeh Z, Kashef MA. Bone mineral density in children with systemic lupus erythematosus and juvenile rheumatoid arthritis. *Annals of Saudi medicine*. 2007;27(6):427-31.
116. Wright TB, Shults J, Leonard MB, Zemel BS, Burnham JM. Hypovitaminosis D is associated with greater body mass index and disease activity in pediatric systemic lupus erythematosus. *The Journal of pediatrics*. 2009;155(2):260-5.
117. Noguera A, Ros J, Pavia C, Alcover E, Valls C, Villaronga M, et al. Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2003;16(4):529-36.
118. Ceccarelli F, Sciandrone M, Perricone C, Galvan G, Cipriano E, Galligari A, et al. Biomarkers of erosive arthritis in systemic lupus erythematosus: Application of machine learning models. *PloS one*. 2018;13(12):e0207926.
119. Aranow C, Ginzler E. Treatment of constitutional symptoms, skin, joint, serositis, cardiopulmonary, hematologic and central nervous system manifestations. *Practical rheumatology Philadelphia (PA)*: Mosby. 2004:439-48.
120. Marks SD, Tullus K. Modern therapeutic strategies for paediatric systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Acta paediatrica*. 2010;99(7):967-74.
121. Aytaç S, Batu ED, Ünal Ş, Bilginer Y, Çetin M, Tuncer M, et al. Macrophage activation syndrome in children with systemic juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international*. 2016;36(10):1421-9.
122. Crofford LJ, Oates JC, McCune WJ, Gupta S, Kaplan MJ, Catella-Lawson F, et al. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors: a report of four cases. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2000;43(8):1891-6.
123. Robak E, Robak T. Monoclonal antibodies in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Current drug targets*. 2009;10(1):26-37.
124. Anders H-J, Hiepe F. Treatment Options for Refractory Lupus Nephritis. *Am Soc Nephrol*; 2019.
125. Sturfelt G, Lenhoff S, Sallerfors B, Nived O, Truedsson L, Sjöholm A. Transplantation with allogenic bone marrow from a donor with systemic lupus erythematosus (SLE): successful outcome in the recipient and induction of an SLE flare in the donor. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996;55(9):638-41.

126. Hanly JG, Kozora E, Beyea SD, Birnbaum J. Nervous system disease in systemic lupus erythematosus: Current status and future directions. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(1):33-42.
127. Kuczmarski RJ. CDC growth charts; United States. 2000.
128. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *Journal of hypertension*. 2016;34(10):1887-920.
129. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*. 1997;38(5):581-6.
130. Güvenir T, Özbek A, Baykara B, Arkar H, Şentürk B, İncekaş S. Güçler ve güçlükler anketi'nin (gga) Türkçe uyarlamasının psikometrik özellikleri. *Turkish Journal of Child and Adolescent Mental Health*. 2008;15:65-74.
131. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL™: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Medical care*. 1999;126-39.
132. Memik NC, et al. . "Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeğinin 13-18 yaş ergen formunun geçerlik ve güvenilirliği." *Türk Psikiyatri Dergisi* 184 (2007): 353-363. 2007.
133. Özusta Ş. Çocuklar için durumlu-süreklili kaygı envanterinin uyarlama, geçerlik ve güvenilirlik çalışması. . Yayınlanmamış yüksek lisans tezi, Hacettepe Üniversitesi, Ankara (1993). .
134. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213.
135. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. The validity and reliability of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Türk Psikiyatri Derg*. 1996;7(2):107-15.
136. Kaufman J BB, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P ve diğerleri Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL): initial reliability and validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, Jul;36(7):980-8.. 1997.
137. Gökler B ÜF, Pehlivan Türk B, Kültür EÇ, Akdemir D ve Taner Y Okul çağı çocukları için duygulanım bozuklukları ve şizofreni görüşme çizelgesi-şimdi ve yaşamboyu şekli-Türkçe uyarlamasının geçerlik ve güvenilirliği. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi*, 11(3):109-116. 2004.
138. Chen HY KT, Chen YH ve ark. . What does the WISC-IV measure? Validation of the scoring and CHC-based interpretative approaches. *J Res Educ Sci* 2009;54:85-108. .
139. Uluç S ÖF, Erden G ve ark. . Wechsler çocuklar için zekâ ölçeği-IV: klinik bağlamda zekânın değerlendirilmesinde Türkiye için yeni bir dönem. . *Türk Psikoloji Yazıları* 2011;14:49-57.

140. Muscal E, Bloom DR, Hunter JV, Myones BL. Neurocognitive deficits and neuroimaging abnormalities are prevalent in children with lupus: clinical and research experiences at a US pediatric institution. *Lupus*. 2010;19(3):268-79.
141. Stojan G, Magder L, Goldman D, Petri M. 277 Body mass index at time of diagnosis is predictive of future disease activity in SLE. *Archives of Disease in Childhood*; 2019.
142. Ardoin S, Schanberg L, Sandborg C, Yow E, Barnhart H, Mieszkalski K, et al. Laboratory markers of cardiovascular risk in pediatric SLE: the APPLE baseline cohort. *Lupus*. 2010;19(11):1315-25.
143. Sozeri B, Deveci M, Dincel N, Mir S. The early cardiovascular changes in pediatric patients with systemic lupus erythematosus. *Pediatric Nephrology*. 2013;28(3):471-6.
144. Soep JB, Mietus-Snyder M, Malloy MJ, Witztum JL, Von Scheven E. Assessment of atherosclerotic risk factors and endothelial function in children and young adults with pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2004;51(3):451-7.
145. Brunner HI, Ruth NM, German A, Nelson S, Passo MH, Roebuck-Spencer T, et al. Initial validation of the pediatric automated neuropsychological assessment metrics for CHILDHOOD-ONSET systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research*. 2007;57(7):1174-82.
146. Klein-Gitelman M, Brunner HI. The impact and implications of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in adolescents. *Current rheumatology reports*. 2009;11(3):212-7.
147. DiFrancesco MW, Gitelman DR, Klein-Gitelman MS, Sagcal-Gironella ACP, Zelko F, Beebe D, et al. Functional neuronal network activity differs with cognitive dysfunction in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*. 2013;15(2):R40.
148. Costa DD, Bernatsky S, Dritsa M, Clarke AE, Dasgupta K, Keshani A, et al. Determinants of sleep quality in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;53(2):272-8.
149. Knight A, Kogon AJ, Matheson MB, Warady BA, Furth SL, Hooper SR. Cognitive function in children with lupus nephritis: a cross-sectional comparison with children with other glomerular chronic kidney diseases. *The Journal of pediatrics*. 2017;189:181-8. e1.
150. Carbajal-Alonso HL, García-Moreno NP, Rodríguez-Arreola B, de León JCB. Depressive disorder in Mexican pediatric patients with systemic lupus erythematosus (SLE). *Gaceta medica de Mexico*. 2016;152(1):36-42.
151. Knight AM, Trupin L, Katz P, Yelin E, Lawson EF. Depression Risk in Young Adults With Juvenile-and Adult-Onset Lupus: Twelve Years of Followup. *Arthritis care & research*. 2018;70(3):475-80.

152. Zavaschi MLS, Graeff ME, Menegassi MT, Mardini V, Pires DWS, Carvalho RHd, et al. Adult mood disorders and childhood psychological trauma. *Brazilian Journal of Psychiatry*. 2006;28(3):184-90.
153. Bachen EA, Chesney MA, Criswell LA. Prevalence of mood and anxiety disorders in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;61(6):822-9.
154. Knowles J, Fyer A, Vieland V, Weissman M, Hodge S, Heiman G, et al. Results of a genome-wide genetic screen for panic disorder. *American journal of medical genetics*. 1998;81(2):139-47.
155. Wechsler D. Wechsler preschool and primary scale of intelligence—fourth edition: The Psychological Corporation San Antonio, TX; 2012.
156. Hynd GW, Riccio CA, Cohen MJ, Arceneaux JM. Neuropsychological basis of intelligence and the WISC-III. *WISC-III clinical use and interpretation*: Elsevier; 1998. p. 203-26.
157. Mailer S. Intellectual assessment of deaf people. *Oxford handbook of deaf studies, language, and education*. 2003:451-63.
158. Uluç S, Öktem F, Erden G, Gençöz T, Sezgin N. Wechsler Çocuklar için Zeka Ölçeği-IV: Klinik bağlamda zekanın değerlendirilmesinde Türkiye için yeni bir dönem. *Türk Psikoloji Yazıları*. 2011;14(28):49.
159. Çöp E, Dinç GŞ, Kültür SEÇ. Kronik Hastalığı Olan Çocukların Annelerinde Baş Etme Becerilerinin Psikiyatrik Belirtiler ile İlişkisi: Bir Ön Çalışma. *Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi*. 2016;10(3):170-6.