



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI
ÇOCUKLARDA GRUP EGZERSİZ PROGRAMININ
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emre ULUTAŞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tunay SARPEL

ADANA-2025



T.C
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI
ÇOCUKLARDA GRUP EGZERSİZ PROGRAMININ
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Emre ULUTAŞ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tunay SARPEL

ADANA-2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana rehberlik eden, kıymetli bilgi ve deneyimlerini paylaştan, tezimin hazırlanma sürecinde her türlü bilimsel katkı ve manevi desteğini sunan saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Tunay SARPEL'e,

Uzmanlık eğitimime katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. M. Erkan KOZANOĞLU'na, Prof. Dr. Rengin GÜZEL'e, Prof. Dr. Sibel BAŞARAN'a, Prof. Dr. Bayram KELLE'ye, Doç. Dr. Aylin SARIYILDIZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tezimin yazım aşamasında gösterdiği destekten dolayı değerli hocam Prof. Dr. İlke COŞKUN BENLİDAYI'ya,

Uzmanlık eğitim sürecimin tüm aşamalarında yanımda olan ve desteğini esirgemeyen tüm asistan hekim arkadaşlarıma, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı hemşirelerine, fizyoterapistlere, tıbbi sekreterlerine ve diğer tüm personeline,

Tez sürecindeki desteklerinden dolayı sayın hocalarım Doç. Dr. Rabia Miray KIŞLA EKİNCİ ve Prof. Dr. Aysun KARABAY BEYAZIT başta olmak üzere Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji ve Nefroloji Bilim Dalları'nda görev yapan tüm hocalarıma ve asistan hekim arkadaşlarıma,

Tez yazım süresince yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Volkan DENİZ'e,

Grup egzersiz programının yürütülmesinde büyük emeklerinden dolayı başta atletik performans koçu Haşim Eren KAVRI'ya ve merkez müdürü Prof. Dr. Sanlı Sadi KURDAK'a olmak üzere, Çukurova Üniversitesi Sağlıklı Yaşam ve Spor Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'ndeki tüm çalışanlara,

Bugünlere ulaşmamda büyük katkıları olan, her zaman sınırsız sevgilerini ve fedakarlıklarını hissettiğim değerli aileme,

Son olarak her zaman olduğu gibi bu süreçte de ilgisini, sevgisini ve sabrını esirgemeyen, en büyük destekçim, sevgili eşim Gupse İNAL ULUTAŞ'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emre ULUTAŞ

Adana, 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	VI
KISALTMALAR LİSTESİ	VII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çocukluk Çağı Başlangıçlı Sistemik Lupus Eritematozus.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	4
2.1.4. Etiyoloji	5
2.1.4.1. Ailesel Yatkınlık	5
2.1.4.2. Cinsiyet	6
2.1.4.3. Çevresel Faktörler.....	6
2.1.5. Patogenez.....	8
2.1.5.1. Doğal ve Kazanılmış İmmün Sistem Hücreleri	9
2.1.5.2. Kompleman Sistemi.....	10
2.1.5.3. Otoantikorlar	11
2.1.6. Klinik Bulgular	12
2.1.6.1. Konstitüsyonel Semptomlar.....	12
2.1.6.2. Mukokutanöz Tutulum	12
2.1.6.3. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu	13
2.1.6.4. Renal Tutulum	15
2.1.6.5. Hematolojik Tutulum.....	16
2.1.6.6. Nöropsikiyatrik Tutulum	17
2.1.6.7. Kardiyopulmoner Tutulum	18
2.1.7. Sınıflandırma Kriterleri	19

2.1.8. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	22
2.1.9. Organ Hasarının Değerlendirilmesi	23
2.2. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz	23
2.2.1. Egzersiz ve İnflamasyon.....	26
2.2.2. Sistemik Lupus Eritematozusta Fiziksel Aktivite ve Egzersiz.....	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1. Hastalar	30
3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	30
3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	30
3.4. Grupların Oluşturulması.....	31
3.5. Tedavi Protokolü.....	31
3.6. Klinik Değerlendirme.....	36
3.6.1. Pediatrik Sistemik Lupus Eritematozus Organ Hasar İndeksi (Pediatric Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index, Ped-SDI)	37
3.6.2. 6 Dakika Yürüme Testi	37
3.6.3. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ).....	37
3.6.4. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivitesi İndeksi (SLEDAI)	38
3.6.5. Vizüel Analog Skala (VAS)	38
3.7. İstatistiksel Değerlendirme.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR	59
8. EKLER.....	72
8.1. Ek 1. Aydınlatılmış Onam Formu	72
8.2. Ek 2. Egzersiz Föyü	73
8.3. Ek 3. Veri Toplama Formu	82
8.4. Ek 4. Pediatrik Sistemik Lupus Eritematozus Organ Hasar İndeksi (Pediatric Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index, Ped-SDI).....	83
8.5. Ek 5. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (8-12 yaş).....	84

8.6. Ek 6. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (13-18 yaş).....	87
8.7. Ek 7. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivitesi İndeksi (SLEDAI)	90
8.8. Ek 8. Vizüel Analog Skala (VAS)	91



TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Çocukluk çağı başlangıçlı SLE’de görülen otoantikorların patogenezele ilişkisi	12
Tablo 2. International Society of Nephrology (ISN)/ Renal Pathology Society (RPS) 2003 Lupus nefriti klasifikasyonu.....	16
Tablo 3. ACR 1971 SLE sınıflandırma ölçütleri	19
Tablo 4. ACR 1997 SLE sınıflandırma ölçütleri	20
Tablo 5. SLICC 2012 SLE sınıflandırma ölçütleri.....	20
Tablo 6. EULAR/ACR 2019 SLE sınıflandırma ölçütleri	21
Tablo 7. Grup egzersiz programı	32
Tablo 8. Katılımcıların başlangıçtaki sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması...	42
Tablo 9. Gözetimli egzersiz grubunda, egzersiz öncesi ve sonrasında ölçülen değerlendirme yöntemleri skorlarının karşılaştırılması	43
Tablo 10. Ev egzersiz grubunda, egzersiz öncesi ve sonrasında ölçülen değerlendirme yöntemleri skorlarının karşılaştırılması.....	45
Tablo 11. Potansiyel karıştırıcıların, katılımcıların egzersiz sonrası ve öncesinde ölçülen değerleri arasındaki fark ile olan ilişkisi.....	46
Tablo 12. Katılımcıların egzersiz sonrası ve öncesinde ölçülen değerleri arasındaki farkın gruplar arasında karşılaştırılması.....	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Sistemik lupus eritematozusta organ hasarının patogenezi.....	8
Şekil 2. Sistemik lupus eritematozus patogenezinde immün hücrelerin aktivasyonu.....	9
Şekil 3. Egzersiz ile inflamasyon ilişkisi.....	27
Şekil 4. Servikal eklem hareket açıklığı egzersizleri	32
Şekil 5. Omuz eklem hareket açıklığı egzersizleri	33
Şekil 6. Kalça eklem hareket açıklığı egzersizleri	33
Şekil 7. Kuvvetlendirme egzersizleri	34
Şekil 8. Core stabilizasyon-mobilizasyon egzersizleri	34
Şekil 9. Denge-propriozeptiyon egzersizleri	35
Şekil 10. Solunum egzersizi	35
Şekil 11. Germe egzersizleri	36
Şekil 12. Çalışma akış şeması.....	41
Şekil 13. Gözetimli egzersiz grubunda, egzersize bağlı olarak anlamlı iyileşmenin görüldüğü değerlendirme çıktıları arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon matrisi.....	44

KISALTMALAR LİSTESİ

6-DYT	: 6 Dakika Yürüme Testi
ACR	: Amerikan Romatizma Koleji (American College of Rheumatology)
ANA	: Anti-Nükleer Antikor
ARA	: Amerikan Romatizma Derneği (American Rheumatism Association)
AVN	: Avasküler Nekroz
BILAG	: Britanya Adaları Lupus Değerlendirme Grubu (British Isles Lupus Assessment Group)
BMI	: Vücut Kitle İndeksi (Body Mass Index)
CLASI	: Kutanöz Lupus Eritematozus Hastalık Alanı ve Şiddet İndeksi (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index)
CRP	: C-Reaktif Protein
ÇİYKÖ	: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği
DH	: Dendritik Hücre
dsDNA	: Çift Sarmallı DNA (Double-Stranded DNA)
EBV	: Epstein Barr Virüsü
ECLAM	: Avrupa Konsensüsü Lupus Aktivite Ölçümleri (European Consensus Lupus Activity Measurements)
EM	: Elektron Mikroskobu
ENA	: Ekstrakte Edilebilen Nükleer Antijen
EULAR	: Avrupa Romatizma Birliği (European League Against Rheumatism)
IF	: İmmün Floresan Mikroskobu
IFA	: İmmünofloresan
IFN	: İnterferon
IL-1	: İnterlökin 1
IL-12	: İnterlökin 12
IL-1ra	: İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti
IL-6	: İnterlökin 6
IM	: Işık Mikroskobu
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
LE Hücresi	: Lupus Eritematozus Hücresi

MAPK	: Mitojenle Aktifleştirilen Protein Kinaz
NETosis	: Nötrofil Apoptozu
NFAT	: Aktive Edilmiş T Hücrelerinin Nükleer Faktörü
PGC1α	: Peroksizom Proliferatör İle Etkinleştirilen Reseptör γ Ko-Aktivatör 1 Alfa
PS	: Fosfotidilserin
RNP	: Ribonükleoprotein
Scl-70	: Topoizomeraz 1
SF-36	: 36 Maddelik Kısa Form Sağlık Anketi (Medical Outcomes Study Questionnaire Short Form 36)
SLAM-R	: Sistemik Lupus Aktivite Ölçütü, Revize Edilmiş (Systemic Lupus Activity Measure, Revised)
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SLEDAI	: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivitesi İndeksi (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index)
SLICC/SDI	: Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri/Amerikan Romatoloji Koleji Hasar İndeksi (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index)
SLICC	: Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics)
Sm	: Smith Antijeni
sTNFr	: Çözünür Tümör Nekroz Faktör Reseptörü
TLR	: Toll Benzeri Reseptör
TNFα	: Tümör Nekroz Faktörü Alfa
UV	: Ultraviyole
VAS	: Vizüel Analog Skala
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
XIST	: X-İnaktif Spesifik Transkript
β2GP1	: Beta 2-Glikoprotein 1

ÖZET

Sistemik Lupus Eritematozus Tanılı Çocuklarda Grup Egzersiz Programının Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmanın amacı, sistemik lupus eritematozuslu (SLE) çocuklarda grup egzersiz programının fiziksel kapasite, yaşam kalitesi, ağrı ve hastalık aktivitesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Çocukluk çağı başlangıçlı SLE tanısı ile takip edilen 18 yaş altı 30 hasta değerlendirildi. Değerlendirilen hastalardan 4'ü çalışmadan dışlandı. 26 hasta, gönüllülük esasına göre gözetimli ve ev egzersizleri gruplarına ayrıldı. Ev egzersizi verilen gruptan 5 hasta, gözetimli egzersiz grubundan ise 1 hasta çalışmayı tamamlayamadı. Her iki grupta 10'ar hasta olmak üzere toplamda 20 hastanın verileri analiz edildi. Gruplardaki hastalar uygulama öncesi ve sonrası 6 dakika yürüme testi (6-DYT), Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ), Vizüel Analog Skala (VAS) ve Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivitesi İndeksi (SLEDAI) ile değerlendirildi.

Bulgular: Sosyodemografik değişkenlerde, gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Mukokutanöz tutulumda ve başlangıç SLEDAI skorunda gruplar arası anlamlı fark bulundu. Gözetimli egzersiz programı grubunda 6-DYT mesafesinde, ÇİYKÖ fiziksel sağlık alt ölçeğinde ve toplam puanda anlamlı artış saptandı. Gözetimli egzersiz grubunda aktivite sırasındaki ağrı (VAS skoru) azaldı. İyileşen parametreler arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ev egzersizleri yapan grupta 6-DYT ve diğer ölçeklerde anlamlı fark saptanmadı. Her iki grupta da hastalık aktivitesinde anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Gruplar arası egzersiz öncesi-sonrası farklarda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmadı.

Sonuç: Çocukluk çağı SLE'li hastalarda gözetimli egzersiz programı, hastalık aktivitesini artırmadan fiziksel kapasite ve yaşam kalitesi üzerinde olumlu etkiler göstermiştir. Ancak gözetimli ve ev egzersizi yapan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olup, egzersizin etkilerini netleştirmek için daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: 6 Dakika Yürüme Testi, Egzersiz, Çocukluk Çağı Başlangıçlı Sistemik Lupus Eritematozus, Yaşam Kalitesi

ABSTRACT

Assessment of the Effectiveness of Group Exercise Program in Children Diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus

Objective: This study aimed to evaluate the effects of a group exercise program on physical capacity, quality of life, pain, and disease activity in children with systemic lupus erythematosus (SLE).

Materials and Methods: 30 patients under the age of 18 diagnosed with childhood-onset SLE were evaluated. Among them 4 patients were excluded. The remaining 26 patients were assigned to supervised or home-based exercise groups based on voluntary participation. 5 patients from the home-based exercise group and 1 from the supervised group did not complete the study. Data from 20 patients (10 per group) were analyzed. Both groups were assessed before and after the intervention using the 6-Minute Walk Test (6-MWT), Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), Visual Analog Scale (VAS), and Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI).

Results: No significant sociodemographic differences between groups. There was a significant difference between the groups regarding mucocutaneous involvement and baseline SLEDAI scores. In the supervised group, significant improvements were found in 6-MWT, PedsQL physical health subscale, and total score. Activity-related pain (VAS score) decreased in this group. No significant correlations were found among improved parameters. The home exercise group showed no significant changes in any measures. Disease activity remained unchanged in both groups. No significant between-group differences were found in pre- and post-intervention changes.

Conclusion: Supervised exercise improved physical capacity and quality of life without increasing disease activity in childhood-onset SLE. However, no significant difference was observed between supervised and home-based exercise groups. Larger-scale studies are needed to better define the effects of exercise in this population.

Keywords: 6 minute walking test, Exercise, Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus, Quality of Life

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağı başlangıçlı sistemik lupus eritematozus (SLE), 18 yaşından önce ortaya çıkan ciddi, multisistemik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık, değişen şiddette seyredebilir, nüksedip remisyon geçirebilir ve öngörülemez bir doğal seyir izleyebilir.¹ Yılda 100.000 çocuk başına bildirilen 0,3-0,9 insidans ve 100.000 çocuk başına 3,3-24 yaygınlığı ile çocukluk çağı başlangıçlı SLE nadir bir durumdur.² Yetişkin başlangıçlı SLE ile karşılaştırıldığında, çocukluk çağı başlangıçlı SLE daha agresif bir seyir gösterir. Yüksek hastalık aktivitesi ve kortikosteroidler ile diğer immünsüpresif ilaçlar da dahil olmak üzere daha fazla ilaç kullanımı, hastalığın ilişkilendirildiği artmış morbidite ve mortaliteye katkıda bulunur. Ayrıca, daha şiddetli organ tutulum belirtileri, tanı anında daha fazla hasarın varlığı ve renal, kardiyovasküler ve nöropsikiyatrik tutulumun daha yüksek insidansı ile karakterizedir.³

Birçok çalışma, SLE'li hastaların genel nüfusa kıyasla azalmış kardiyopulmoner fonksiyon, azalmış kas gücü, düşük ruh hali, şiddetli yorgunluk, tekrarlayan eklem ağrısı, kötü uyku kalitesi ve düşük yaşam kalitesine sahip olduğunu göstermektedir.⁴⁻⁷

Fiziksel aktivitenin genel olarak sağlık üzerindeki olumlu etkileri oldukça belirgindir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), tüm yetişkinlerin haftada 150-300 dakika orta şiddetli veya 75-150 dakika yoğun şiddetli aerobik aktivite; tüm çocuk ve ergenlerin hafta boyunca günde en az ortalama 60 dakika orta-şiddetli yoğunlukta çoğunlukla aerobik fiziksel aktivite ile haftanın en az 3 günü kas ve kemikleri güçlendiren aktivite yapmasını önermektedir.⁸ SLE'li çoğu hasta önemli bir süreyi sedanter aktivite ile geçirir ve bu nedenle DSÖ'nün egzersiz hedeflerine ulaşamaz.^{9,10}

Çocukluk çağı başlangıçlı ve yetişkin SLE'li hastalar, fiziksel olarak pasif bir yaşam tarzına sahip olduklarında, fiziksel olarak pasif olan kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında daha düşük aerobik kapasiteye ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesine sahip olduğu görülmektedir. Yetersiz fiziksel aktivitenin, SLE hastalarında kontrol grubuna kıyasla fizyolojik kapasite ve sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde daha büyük bir bozulmaya neden olabileceği öne sürülmektedir.⁶ Bu bağlamda, egzersiz SLE'de fiziksel yetersizliği karşılamak için potansiyel bir farmakolojik olmayan terapötik strateji olarak ortaya çıkmıştır.^{11,12}

2023'te Avrupa Romatizma Birliği (EULAR), SLE'nin non-farmakolojik yönetimi

için “SLE hastalarında, fiziksel egzersiz sonuçlarını ve sağlıkta yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla hasta eğitimi ve kendi kendine yönetim desteği düşünülmelidir.” şeklinde öneride bulunmuştur. Ek olarak “SLE hastalarında, aerobik egzersiz, aerobik kapasitenin arttırılması, yorgunluğun ve depresif semptomların azaltılması için düşünülmelidir.” nerisi sunulmuştur.¹³

Son yıllarda birçok çalışma ile, erişkin SLE hastalarında egzersiz programlarının etkisi değerlendirmiştir. Literatürde ocukluk ağı başlangıçlı sistemik lupus eritematozus hastalarında egzersiz uygulamalarının sonuçlarına dair çok az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamız ocukluk ağı başlangıçlı SLE hastalarında grup egzersiz programının hastaların fiziksel kapasite, yaşam kalitesi, ağrı ve hastalık aktivitesi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Başlangıçlı Sistemik Lupus Eritematozus

2.1.1. Tanım

Sistemik lupus eritematozus (SLE), nükleer ve sitoplazmik antijenlere karşı yönlendirilen otoantikorların üretimi ile karakterize, kronik bir otoimmün hastalıktır. Bu durum, çeşitli organları etkileyebilen bir dizi farklı klinik ve immünolojik anormallikle birlikte, nükseden ve remisyona giren bir klinik seyirle karakterizedir.¹⁴ 18 yaşından önce başlayan hastalık çocukluk çağı başlangıçlı veya pediatrik lupus/juvenil SLE olarak kabul edilir.¹⁵ Çocukluk çağı başlangıçlı SLE, klinik özellikler açısından erişkin dönemde görülen SLE'ye benzemekle birlikte erişkin SLE hastalarına göre daha şiddetli klinik fenotipe, tanıda daha yüksek organ hasarı prevalansına ve daha fazla komplikasyon riskine sahiptir.¹⁶

2.1.2. Tarihçe

Lupus kelimesi Latince'de kurt anlamına gelir. 1180 yılında ilk kez Ruggero Frugardo Rogerius tarafından kullanılan lupus terimi, Orta Çağ'dan itibaren alt ekstremitelerde genellikle ülserli lezyonlarla karakterize edilen çeşitli hastalık türleri için belirsiz bir şekilde kullanılmıştır. SLE'nin modern tıp literatüründeki tanımı ve anlaşılması, 19. yüzyılın ortalarına dayanmaktadır. Hastalığın ilk ayrıntılı klinik açıklamalarından biri, 19. yüzyılın ortalarında Fransız dermatolog Pierre Cazenave tarafından yapılmıştır. Fransız dermatolog Pierre Cazenave, ilk kez "lupus eritematozus" terimini kullanmışken, 1872'de Kaposi, bazı hastaların eklem belirtileri ve çeşitli ciddi konstitüsyonel semptomlar gösterdiğini saptayarak lupusun sistemik bir hastalık olduğunu göstermiştir.¹⁷

1946'da M.M. Hargraves, lupuslu hastaların kemik iliğinde lupus eritematozus hücrelerinin varlığını rapor etmiştir. 1952 yılında Louis Brunsting, dissemine lupus eritematozus; aynı yıl J.R. Haserick ise sistemik lupus eritematozus terimini kullanmıştır.¹⁷

Çift sarmallı DNA (dsDNA)'ya karşı otoantikorlar 1957'de keşfedilmiştir. SLE için özgün kabul edilen Smith antijenine (Sm) karşı gelişen anti-Sm otoantikoru, 1966'da

tespit edilen ilk anti-ekstrakte edilebilen nükleer antijen (ENA)'dır. Daha sonra ekstrakte edilebilen diğer nükleer antijenler olan, ribonükleoproteinler (RNP), SSA/Ro, SSB/La, topoizomerez 1 (Scl-70), Jo-1 ve PM1 tanımlanmıştır.¹⁸

1894'te, Payne'in kinin kullanmasıyla lupus tedavisinde antimalaryal ilaçların ilk kullanımı gerçekleşmiştir. 1951'de Francis Page, 18 hastadan 17'sinde mepakrinin etkinliğini rapor etmiştir. Hidroksiklorokin kullanımına dair ilk seri, Lewis tarafından 1956'da bildirilmiştir. Antimalaryaller birçok olumlu etkisi nedeniyle, SLE tedavisinin temelini oluşturmuştur.¹⁷

Kortizon'un Philip Showalter Hench tarafından keşfi ve buna bağlı olarak geliştirilen sentetik kortikosteroidler, lupus eritematozus tedavisini önemli ölçüde etkilemiştir.¹⁹ Günümüzde, glukokortikoidler hala SLE tedavisinde kullanılmaktadır.

SLE'de siklofosamid ilk kez 1954'te Dubois tarafından; azatiyoprin ise Cruchaud ve arkadaşları tarafından 1967'de kullanılmıştır.^{20,21} Mikofenolat mofetilin etkinliği büyük ölçekli randomize kontrollü denemelerde 2005 ve 2009'da bildirilmiştir.^{22,23}

20. yüzyılın sonunda, ilk biyoterapiler ve hedefe yönelik tedaviler keşfedilmiştir. Rituximab, 2001'de ilk kez SLE'de kullanılmaya başlanılmıştır.²⁴ 2001'de SLE'de B lenfosit stimülatörlerinin düzeyinde önemli artış gösterilmiştir.²⁵ Belimumab, B lenfosit stimülatörlerine karşı tamamen humanize edilmiş bir monoklonal antikor olup, randomize faz III kontrollü denemelerde etkili olduğu gösterilmiştir.²⁶ Belimumab, şu anda SLE için onaylanmış tek biyolojik ajandır.

2.1.3. Epidemiyoloji

SLE'li tüm hastalarının yaklaşık %10-20'si çocukluk döneminde tanı alır. Farklı coğrafi bölgelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda birbirinden farklı veriler olmakla birlikte, çocukluk çağı başlangıçlı SLE'nin insidansı yılda 100.000 kişi başına 0,3 ile 0,9 arasında, prevalansı ise 100.000 kişi başına 3,3 ile 24 arasında değişmektedir.²

Çocukluk çağı başlangıçlı SLE'de hastalık genellikle 12 ile 18 yaş arasında ortaya çıkar, 10 yaşından önce nadir, 5 yaşından önce çok nadir görülür.¹⁵ Çocuklarda SLE teşhisinin ortalama tanı yaşı 12.1'dir.²⁷

Çocukluk çağı başlangıçlı SLE'de kız/erkek oranı, yaşamın ilk on yılında hastalık başlangıcıyla 4:3 iken, ikinci on yılda 4:1'dir. Erişkin başlangıçlı SLE'de ise kadın/erkek oranı 9:1 olup 50 yaşından sonra başlayan SLE'de bu oran 5:1'dir.²⁸ SLE'deki kadın

baskınlığının cinsiyet hormonları (östradiol), genetik (X kromozumu üzerinde hastalıkla ilişkili duyarlılık genleri varlığı), epigenetik ve bağırsak mikrobiyotası arasındaki kompleks bir etkileşimden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.²⁹ SLE erkeklerde kadınlardan daha ileri yaşta teşhis edilmesine rağmen, erkek SLE hastalarında teşhis süreci, erkeklerde klinik belirtilerinin daha şiddetli olmasından dolayı kadınlara kıyasla daha kısa olmaktadır. Erkek SLE hastalarının kadınlara kıyasla daha fazla hastaneye yatma olasılığı mevcuttur. Erkeklerde kilo kaybı, osteonekroz, lupus nefriti, venöz tromboz, lenfadenopati, splenomegali ve pulmoner fibrozis görülme oranı daha yüksektir. Kadın hastalarda ise inflamatuvar döküntü, alopesi, Raynaud fenomeni ve artrit görülme olasılığı daha yüksektir. Erkek SLE hastaları kadınlara kıyasla, tedaviye daha dirençli, daha fazla komorbiditeye sahip ve daha yüksek mortalite riski taşıyan gruptur.³⁰

2.1.4. Etiyoloji

SLE'nin etiyolojisi karmaşıktır, hastalığın gelişiminde genetik yatkınlık ile birlikte çeşitli çevresel faktörlerin etkileşimini içeren multifaktöriyel bir etkileşimin rol oynadığı düşünülmektedir. SLE'de genetik özelliklerin rolü, atipik hastalık seyri gösteren monogenik lupus olgularının tanımlanmasıyla daha belirgin hale gelmektedir.³¹

2.1.4.1. Ailesel Yatkınlık

SLE'nin aile içinde sık görülmesi ve dizigotik ikizlere kıyasla monozigotik ikizlerde gözlemlenen göreceli riskte önemli bir artış, genetik yatkınlığın etkisini güçlü bir şekilde göstermektedir; ikizlerde konkordans oranı monozigotik ikizlerde %24 ve dizigotik ikizlerde %2 olarak rapor edilmiştir.^{32,33}

SLE vakalarının çoğunun poligenik olduğu gösterilmiştir. Nadir görülen, klinik olarak ciddi bir hastalık formu olan ve yaşamın erken dönemlerinde (<5 yaş) ortaya çıkan monogenik/Mendelian lupus olguları da bildirilmiştir. En az 35 genin lupus veya lupus benzeri hastalıklara neden olmakla ilişkilendirildiği bilinmektedir.³⁴ Monogenik lupus ile ilişkilendirilen genlerden kompleman sisteminin eksiklikleri ile ilişkili genler, monogenik lupusun ana nedenidir. Ekstrasellüler DNAaz'daki mutasyonlar da çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında tanımlanmıştır ve nükleik asitlerin ve apoptotik cisimlerin kusurlu temizlenmesine yol açmaktadır. Tip 1 interferon (IFN) yanıtına yol açan hücre içi DNA ve RNA reseptör ve sinyal yollarında aktivasyona yol açan mutasyonlar ve

tolerans kaybına yol açarak otoimmüniteye neden olan mutasyonlar diğer monogenik lupus nedenleridir.³⁵

2.1.4.2. Cinsiyet

Kadınlarda özellikle doğurganlık çağındaki bireylerde belirgin olarak daha sık görülen SLE'nin etiyolojisinde, hormonlar da suçlanmaktadır. Kadın SLE hastalarında dehidroepiandrosteron, testosteron ve progesteron düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulunurken, östrojen ve prolaktin düzeyleri ise daha yüksek bulunmuştur.³⁶

Cinsiyet hormonlarının yanı sıra, immün cevapla ilişkili ve SLE patogeneğinde yer alan duyarlılık genlerinin bir kısmı X kromozomuna haritalanmıştır. Klinefelter sendromu (47,XXY) olan erkeklerde SLE riski, erkeklerle (46,XY) karşılaştırıldığında 14 kat artmıştır ve bu risk, kadınlarla (46,XX) benzer saptanmıştır.³⁷

Toll benzeri reseptör 7'nin (TLR7) kendi kendine RNA tarafından aktivasyonu, SLE'de anormal tip 1 IFN üretimine yol açan merkezi bir patojenik süreçtir. TLR7 ligandı olarak görev yapan X-inaktif spesifik transkript (XIST) SLE hastalarında kontrol gruba göre artmıştır. XY erkekleriyle karşılaştırıldığında kadınlarda ve Klinefelter erkeklerinde TLR7 reseptörünün ve XIST RNA ligandının da aşırı eksprese edildiği ve bu gruplarda TLR7 sinyal yolunun aktivasyon potansiyelinin önemli ölçüde arttığı görülmüştür.³⁸

2.1.4.3. Çevresel Faktörler

Ultraviyole (UV) ışınları, inflamatuvar kemokinlerin, sitokinlerin salınmasına ve inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna neden olur. UV ışınları ayrıca keratinositlerin nekroz ve apoptozisini indükler, bu durum nükleik asitlerin birikimine yol açar. Nükleik asitler, otoantikorlarla birleştiklerinde plazmasitoid dendritik hücreleri aktive eder. Bu, IFN-alfa üretimine ve oto-reaktif T hücrelerinin aktive olmasına yol açar. IFN-alfa daha fazla inflamatuvar kemokin ve sitokin üretimini indükler, bu da inflamasyon amplifikasyon döngüsüne neden olur.³⁹ Bu nedenle, UV ışınlarına maruziyeti azaltmak için güneşten korunma, özellikle kutanöz lupus eritematozus durumunda, lupusun alevlenmesini etkili bir şekilde önleyebilir ve SLE tedavisinin önemli bir bileşenidir.¹³

Genel nüfusta, sigara içmenin kardiyovasküler hastalık, kanser, osteoporoz ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi bir dizi hastalık için belirlenmiş bir risk faktörü

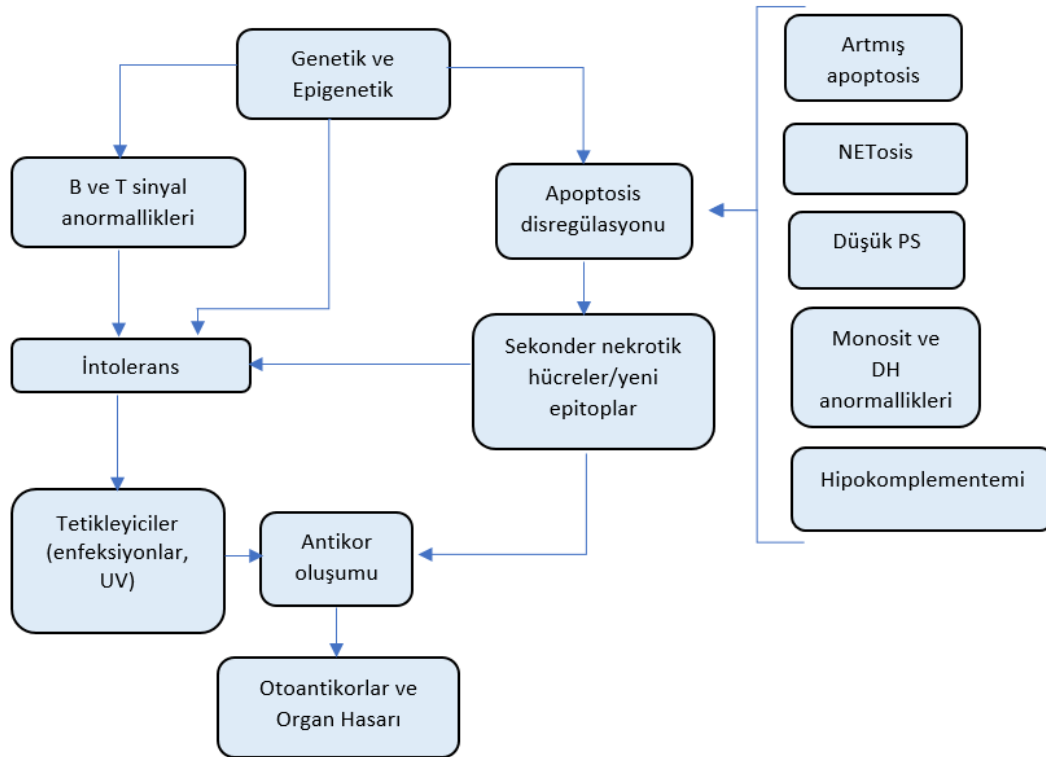
olduğu bilinmektedir. Bu hastalıklar, SLE hastaları için önemli komorbidite oluşturur. Sigara, çeşitli mekanizmalar aracılığıyla SLE gelişimini destekleyebilir. Tütün ürünleri, katran, nikotin, karbon monoksit ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar gibi binlerce toksik bileşen içerir. Bu toksinler, hücrelere zarar verebilen ve oksidatif stres oluşturabilen serbest radikallerin üretimine yol açar. Sigara içen bireylerde, bu toksinler DNA moleküllerine zarar vererek hücrelerde apoptoz artışına neden olur. Apoptotik materyali etkili bir şekilde temizleme yeteneği zayıf olan bireylerde apoptotik hücreler, modifiye edilmiş DNA içeren parçacıkların birikmesine neden olur. Modifiye edilmiş DNA'nın birikimi, immün sistemi etkileyerek otoimmün yanıtı yol açar.⁴⁰

Dokuz adet vaka-kontrol çalışmasını içeren bir meta-analiz, sigara içenlerin, sigara içmeyenlere kıyasla SLE için yaklaşık %50 artmış bir riskle karşılaştığını saptamıştır. Ayrıca aynı meta-analizde, SLE hastaları arasında sigara içmenin tedavi etkinliği üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceği gösterilmiştir. Sigaranın antimalaryal tedaviye olan kutanöz SLE yanıtı ile negatif bir ilişkisi olduğu bulunmuştur.⁴¹

Ebstein Barr virüsü (EBV), enfeksiyon etkenleri arasında SLE ile ilişkilendirilen en önemli virüstür. Bir metaanalizde SLE hastalarında kontrole göre daha yüksek anti-VCA IgG, anti-EA/D IgG ve anti-VCA IgA saptanmış, EBV enfeksiyonunun SLE için risk oluşturduğu öne sürülmüştür.⁴²

Aşıların, bazı kronik ve otoimmün hastalıkların etiyolojisinde antijene özgü antikor yanıtı oluşturduğu gösterilse de, aşılardan SLE arasında bir ilişki olduğunu gösterilememiştir.⁴³

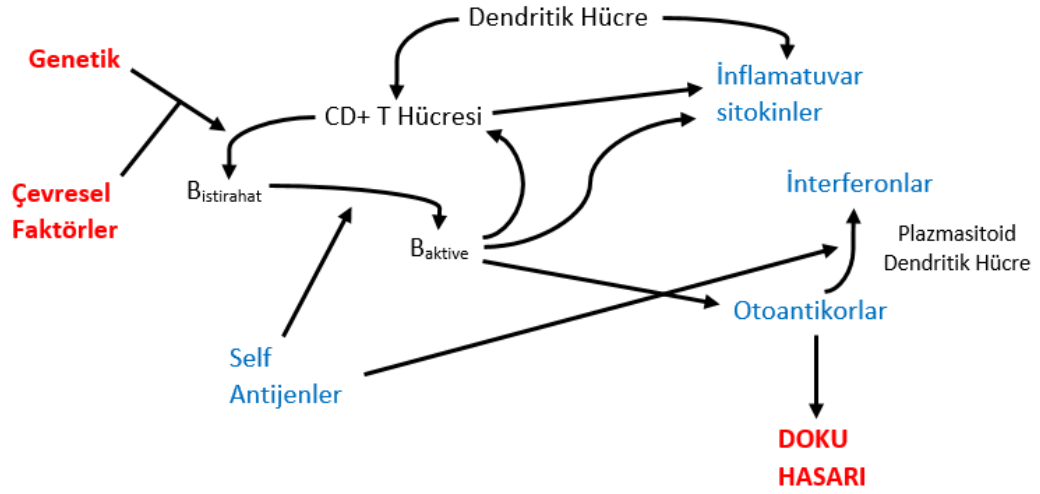
2.1.5. Patogeneze



UV: ultraviyole, NETosis: Nötrofil apoptozu PS: Fosfotidilserin DH: Dendritik hücre

Şekil 1. Sistemik lupus eritematozusta organ hasarının patogenezi⁴⁴

Çocukluk çağı başlangıçlı SLE patogeneğinde doğal ve adaptif immün sistemler arasındaki etkileşim ana unsurdur. Sitokinler ve kemokinler gibi moleküllerin yanı sıra, immün kompleks oluşumu, kompleman aktivasyonu, hücre ölüm mekanizmaları ve epigenetik değişiklikler hastalığın gelişiminde önemli rol oynar. Ekstrakte edilebilen nükleer antijenlere karşı otoantikorların varlığı, dolaşımda immün komplekslerin bulunması ve kompleman sistemi ürünlerinin tüketimi hastalığın temel özelliklerindendir (Şekil 1).



Şekil 2. Sistemik lupus eritematozus patogeneğinde immün hücrelerin aktivasyonu⁴⁵

Lupusta otoantikor üretimi ve doku hasarı mekanizması, otoantijene bağımlı olarak otoreaktif B hücreleri ve CD4+ T hücrelerinin sekonder lenfoid organlarda aktive olmasıyla başlar. Bu durum, patojenik otoantikorların ve inflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olur ve bu moleküller lupusta doku hasarını teşvik eder (Şekil 2).

Antijen sunan ana hücreler olan dendritik hücreler ve bir alt grup olan plazmasitoid dendritik hücreler, SLE hastalarında kontrollerle kıyaslandığında anlamlı derecede daha yüksektir ve Tip 1 IFN üretir, TLR7 ve 9'u eksprese eder. Endozomal TLR7 ve 9, endojen RNA ve DNA antijenlerini tespit eder. Aktif nefriti olan çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarındaki podositler TLR9 eksprese eder ve bu, proteinüri ve artmış anti-dsDNA antikorlu ile ilişkilidir. Oluşan otoantikorlar, otoantijenlerle kompleksler oluşturarak, doğal bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna ve sitokin üretimine neden olur.^{45,46}

2.1.5.1. Doğal ve Kazanılmış İmmün Sistem Hücreleri

Hücrel apoptotik artıkların temizlenmesindeki eksiklikler, periferik lenfositlerde IFN ekspresyonu, periferik tolerans mekanizmalarının bozulması SLE patogeneğinde rol oynar. Bu durum, otoantikorların üretilmesine ve birçok doku ve organda hasara yol açar.

T hücreleri, SLE patogeneğinde önemli bir rol oynar; proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasıyla inflamasyonu artırır, B hücrelerine otoantikor üretiminde yardımcı olur ve otoantikor birikimini sürdürerek hastalığı sürdürür. SLE hastalarında anormal T hücre

aktivasyonu ile ilişkilendirilen birçok T hücre ekspresyonu ve fonksiyonunda sapmalar tanımlanmıştır. Bu, azalmış T hücre reseptör aktivasyon eşiğine ve azalmış periferik toleransa yol açar.^{47,48}

B hücreleri de SLE gelişimine önemli katkıda bulunur. Sadece nükleer antijenlere yönelik antikorları salgılamakla kalmayıp, aynı zamanda antikor bağımsız mekanizmalarda da rol oynar. Bu mekanizmalar arasında antijen sunumu, diğer bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesi ve çeşitli sitokinlerin sentezi bulunmaktadır. B hücreleri; B1, B2, marjinal zon B hücreleri ve B-regülatör hücreleri olmak üzere farklı alt gruplara ayrılır. B1 hücreleri, doğuştan gelen bağışıklığın bir parçası olarak, anti-mikrobiyal bağışıklık, apoptotik ve nekrotik hücrelerin temizlenmesi gibi temizlik rollerinde önemli olan, esas olarak düşük afiniteli, çoklu reaktif IgM izotipinden oluşan doğal antikorlar üretir. B2 hücreleri (foliküler B hücreleri), T hücreleri ile işbirliği yaparak germinal merkezlerde spesifik, yüksek afiniteye sahip antikorlar üretir ve immunolojik bellekte rol oynar. Hücre ölüm yollarındaki kusurlar gibi nedenlerle açığa çıkan otoantijenler, foliküler dentritik hücreler tarafından otoreaktif B hücrelerine germinal merkezlerde sunulabilir. Bu durum, kendini tolere edebilme yeteneğinin kaybına neden olarak otoantikor, immün kompleks ve proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesine yol açar.⁴⁹

Nötrofil fonksiyon disregülasyonu SLE patogeneğinde bir diğer önemli noktadır. Aktifleştirilmiş nötrofiller, NETosis (nötrofillerin apoptozu) adı verilen benzersiz bir süreçte ölürken, büyük miktarda DNA'nın serbest bırakılmasına neden olur. Serbest bırakılan bu DNA parçaları, dendritik hücre aktivasyonu ve ardından tip 1 IFN'nun patojenik üretimine yol açan SLE'deki otoantijenlerin önemli bir kaynağını oluşturur.^{50,51}

2.1.5.2. Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi, lizis fonksiyonlarının aktivasyonu ve düzenlenmesinde rol oynayan 30'dan fazla plazma proteini ve hücre yüzey reseptöründen oluşan kompleks bir sistemdir. Üç farklı yoldan olabilen kompleman aktivasyonu, SLE'de inflamasyon ve doku hasarında rol oynayabilir, bu yollar içinde antijen-antikor kompleksleri tarafından aktive edilen klasik yol en önemlisidir. SLE'de immün komplekslerin klasik kompleman yolunu aktive etmesinin, birçok organın dokusunda hasara neden olan terminal bir olay

olduğu düşünülmektedir.⁵²

Düşük C3 ve/veya C4 düzeyleri 2019 Amerikan Romatoloji Koleji (ACR)/ Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) sınıflandırma kriterleri arasında yer almakla birlikte, SLE'li hastalarda hastalık aktivitesinin izleminde kompleman düzeylerinin hastalık aktivitesinden bağımsız olarak sürekli düşük veya normal seviyeler gösterdiği ve alevlenmeleri öngörmede duyarsız olduğu saptanmıştır.^{52,53}

Doğumsal kompleman eksiklikleri olan çocuklar, SLE hastalarının yaklaşık %1'ini oluşturur. Bu hastalar arasında C1q eksikliği olanların %90'ı erken yaşta lupus benzeri bir hastalık yaşama olasılığına sahiptir. C2, C4 ve C1s veya C1r eksikliği, erken başlangıçlı SLE ile ilişkili olan diğer kompleman eksiklikleridir.⁵⁴

Anti-C1q otoantikörleri, kompleman aktivasyonunu sağlayan klasik yolun ilk komponenti olan C1q'ya karşı gelişmektedir. Geniş bir otoimmün hastalık yelpazesinde tespit edilmektedir. SLE'de, anti-C1q, proliferatif lupus nefriti ile güçlü ilişkilidir ve bu otoantikörlerin yokluğu, lupus nefriti gelişimi için yaklaşık %100 negatif öngörü değerine sahiptir. Anti-C1q, anti-dsDNA ve düşük kompleman düzeyi ile birlikte değerlendirildiğinde, renal tutulumla güçlü bir serolojik ilişkiye sahiptir. Anti-C1q titrelerinin, renal tutulumlu hastalarda genel hastalık aktivite skorları ile korele olduğu saptanmıştır.⁵⁵

2.1.5.3. Otoantikörler

Hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığın disregülasyonu, doku hasarının başlangıcına neden olan, yaklaşık 150 farklı antijen tipine karşı gelişen otoantikörlerin üretimine neden olur (Tablo 1). SLE patogeneğinde en çok rol oynayan otoantikörler, hücrelerin nükleer bileşenlerine yönelik olanlardır; bunlar arasında DNA (tek sarmallı ve çift sarmallı), kromatin, histon, Smith, SSA/Ro, SSB/La'ya karşı otoantikörler bulunur. Ayrıca C1q gibi kompleman parçalarına, fosfolipidle ilişkili proteinlere, sitoplazmatik moleküllere, endotelial membran moleküllerine karşı da otoantikör gelişebilir.¹⁴ Bu otoantikörler bulgu ve belirtilerin başlamasından yıllar önce ortaya çıkabilir. SLE tanısı öncesi otoantikörlerin değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %88'inde klinik bulgular ortaya çıkmadan önce otoantikörlerden en az birinin pozitif olduğu saptanmıştır.⁵⁶

Tablo 1. Çocukluk çağı başlangıçlı SLE’de görülen otoantikorların patogeneziyle ilişkisi⁵⁷

Otoantikor	Prevalans	Patogenezi	Referans
ANA	%97-100	Otoimmün hastalık	58,59
dsDNA	%61-93	Nefrit, SSS tutulumu, kutanöz lupus	15,58,59,60
Sm	%27-36	Nefrit, vaskülit, nörolojik ve hematolojik tutulum	58,59,60
RNP	%25-35	-	58,59
SSA/Ro	%24-35	Neonatal lupus, kalp bloğu	15,60
SSB/La	%7-19	Neonatal lupus, kalp bloğu	58,59
β 2GP1	%12.7	Tromboemboli	15
C1q	%59	Nefrit	61
Ribozomal P protein	%28	Nöropsikiyatrik tutulum, karaciğer tutulumu	58
Kardiyolipin	%24-47	Hematolojik tutulum	15,59

ANA: Antinükleer antikor; dsDNA: Çift iplikli DNA; Sm: Smith; SSS: Santral Sinir Sistemi; RNP: Ribonükleoprotein β 2GP1: Beta 2-glikoprotein 1

2.1.6. Klinik Bulgular

Başlangıçta belirsiz ve değişken klinik bulguların olması nedeniyle çocuklarda SLE tanısında genellikle 1 ay ile 3,3 yıl arasında değişen bir gecikme söz konusudur.⁶² Hastalığın başlangıcında genellikle ateş, kilo kaybı, atralji veya artrit, fotosensitivite ve/veya malar döküntü, renal hastalık kombinasyonu bulunur. Çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında başlangıç belirtileri genellikle akut olup, tanı anında birçok organ subklinik/klinik bulgular ortaya çıkararak tutulmuştur. Yetişkinlere kıyasla, çocuklar daha şiddetli bir klinik seyir izler.¹⁵

2.1.6.1. Konstitüsyonel Semptomlar

Çocukluk çağı başlangıçlı SLE’de ateş, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, lenfadenopati gibi semptomlar hem başlangıçta hem de hastalık seyri içinde en sık görülen genel belirtilerdir. Bu belirtilerin çocuklarda SLE’ye özgü olmadığı enfeksiyon, kanser gibi hastalık süreçleri dışlanması gerektiği önerilmektedir.⁶³ Konstitüsyonel semptomlardan ateş ($\geq 38.3^{\circ}\text{C}$), 2019 EULAR/ACR SLE sınıflandırma kriterlerinde yer almaktadır (Tablo 6).⁵³

2.1.6.2. Mukokutanöz Tutulum

Çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarının %90’ında mukokutanöz tutulum görülmektedir. Mukokutanöz tutulum olarak skar bırakmayan alopesi, oral ülser, subakut kutanöz veya diskoid lupus, akut kutanöz lupus 2019 EULAR/ACR SLE sınıflandırma kriterlerinde yer almaktadır.⁵³ SLE’de mukokutanöz bulgularının tanısı, klinik

özelliklerin değerlendirilmesi ve histopatolojik-immünohistolojik incelemeler yoluyla konulur.

Malar veya “kelebek” döküntü, en sık kutanöz belirtidir, akut kutanöz lupusun tipik lezyonudur ve hastalığın simgesidir. Bu döküntü zigomatikomaksiller bölgede gelişir, nazal bölgeyi geçerek bilateral simetrik görünüm oluşturur. Genellikle kaşıntılı olmayan bu döküntü makülopapüler karakterdedir.⁶⁴

Subakut kutanöz lupus, başta üst sırt ve göğüs olmak üzere güneşe maruz kalan bölgelerde görülen halka şeklinde papüloskuamöz (psöriaziform) kutanöz erüpsiyonlardır.^{53,65}

Diskoid kutanöz lezyonlar kronik kutanöz lupusun tipik lezyonudur. Çeşitli boyutlarda eritematöz plaklarla karakterize disk şeklinde lezyonlardır ve foliküler hiperkeratoz içerebilirler. Bu lezyonlar lokal veya jeneralize olabilir, birleşebilir, hipertrofiye uğrayabilir, ağrılı ve kaşıntılı olabilir. Diskoid lezyonlar skar veya atrofi ile iyileşebilir. Saç folikülü hasar gördüyse, saç derisi üzerindeki diskoid yamalar skarlaşan alopesiye neden olabilir. Diskoid lupus, sistemik hastalığın bir bulgusu olarak ortaya çıkabilir veya izole bir bulgu olabilir. İzole diskoid SLE tanısı alan hastaların yalnızca %5’ten azı SLE’ye ilerlemektedir.^{14,64}

2.1.6.3. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Çocukluk çağı başlangıçlı SLE’de kas-iskelet sistemi bulguları oldukça sık görülür. SLE’de görülen kas-iskelet sistemi tutulumları artrit, artralji, tendinit, tenosinovit, tendon rüptürü, avasküler nekroz, miyalji, miyozit, osteoporoz şeklindedir. Çocukluk çağı başlangıçlı SLE’de özellikle artralji ve artrit oldukça yaygındır ve hastaneye en sık başvuru sebepleri arasında yer alır. Artrit %61-71 sıklıkla izlenir. Genellikle poliartiküler, gezici karakterdedir. Sabahları veya uzun süre hareketsizlik sonrasında eklem sertliği tipiktir. Juvenil idiyopatik artritteki artritlerin aksine, SLE artrit genellikle nonerozivdir. En sık etkilenen eklemler; metakarpofalangeal, proksimal-distal interfalangeal eklemler ile dizlerdir. Sinoviyal sıvı analizinde beyaz hücre sayısı tipik olarak 2.000’dir ancak 18.000’e kadar çıkabilir ve genellikle lenfosit baskındır. Berrak görünüme ve iyi vizkoziteye sahiptir. ANA ve lupus eritematozus (LE) hücreleri mevcut olabilir ancak klinik olarak yararlı değildir. Kronik artrit, çocukluk çağı başlangıçlı SLE’li hastaların %5’ten azında görülür. Başparmak subluksasyonu, el-el bileği ulnar deviasyonu, kuğu

boyunu, düğme iliği gibi deformitelerle seyreden Jaccoud artropatisi gelişebilir.^{63,66}

Şişlik veya efüzyonla karakterize edilen ≥ 2 eklemi içeren sinovit ve/veya ≥ 2 eklemdede hassasiyet ve en az 30 dakika sabah sertliği 2019 EULAR/ACR sınıflandırma kriterlerinde yer alır (Tablo 6).⁵³

Aynı hastada eş zamanlı olarak mevcut olan 2 veya daha fazla bağ dokusu hastalığının belirtileri, semptomları ve immünolojik özelliklerinin bir arada bulunması “overlap sendromu” olarak adlandırılır. SLE ve miyozit birlikteliği overlap sendromlarından biri olmakla birlikte, SLE hastalarında ilaç ilişkili (kortikosteroid, antimalaryaller) miyozit de görülmektedir. Miyozit, SLE vakalarının %4-16’sında meydana gelir. Serumda kas enzimlerinin (aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, laktat dehidrojenaz, kreatinin fosfokinaz ve aldolaz) yüksekliğine ve klinik olarak kas ağrısı (miyalji) ve güçsüzlüğe neden olur.^{63,67}

Avasküler nekrozun (AVN) diğer adıyla aseptik nekrozun, ilk olarak 1960 yılında Dubois ve Cozen tarafından SLE ile ilişkisi tanımlanmıştır. İlginç bir şekilde, bu durum 1950’lerde kortikosteroid tedavisinin bulunması ve bu tedavinin muhtemel patojenik etkileriyle ilişkilendirilmiştir. Avasküler nekroz, çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında iyi bilinen bir komplikasyon olup, prevalansı %5-23 arasında bildirilmiştir ve asemptomatik hastalarda manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları yapıldığında bu oran %40’a kadar çıkmaktadır.⁶⁸ SLE ile ilişkili olarak, avasküler nekroz gelişimi açısından çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Travma öyküsü, pıhtılaşma bozuklukları, vaskülit, kronik karaciğer hastalığı, kemoterapi, kortikosteroid kullanımı risk faktörü olarak sayılabilir. Primer antifosfolipid sendromlu hastalarda diğer risk faktörleri olmaksızın avasküler nekroz görülmekle birlikte, SLE’de anti-fosfolipid otoantikor varlığının AVN riski ile ilişkisi tartışmalıdır. Çocukluk çağı başlangıçlı SLE’de semptomatik AVN risk faktörlerinin değerlendirildiği çalışmada, semptomatik AVN’yi öngörmede en belirleyici faktörün kortikosteroid kullanım süresi veya kümülatif doz yerine, günlük maksimum kortikosteroid dozu olduğu belirlenmiştir.^{66,68}

Azalmış kemik mineral yoğunluğu, erişkin SLE hastalarında iyi bilinen bir durumdur, ancak çocukluk çağı başlangıçlı SLE’de osteopeni açısından daha az sayıda çalışma yapılmıştır. SLE teşhisinden sonraki 6 ay içinde ve yılda en az iki kez kemik dansitometri ölçümü yapılan 68 çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastasının dahil edildiği bir prospektif kohortta, hastaların %32’sinde teşhisten sonraki 6 ay içinde lomber kemik

mineral yoğunluğu (KMY) Z-skoru ≤ -1.0 olduğu gösterilmiştir. Yaşa göre beklenenden düşük lomber omurga KMY (Z-skoru ≤ -2.0) olan hastaların oranı, ilk kemik dansitometride %9'dan üçüncü ölçümde %19'a yükselmiştir. SLE teşhisi sırasında ergenliğe girmiş hastalar, başlangıçta daha kötü lomber KMY'ye sahip olup, zaman içinde prepubertal akranlarına kıyasla KMY'de daha fazla kötüleşme göstermiştir.⁶⁹ SLE'de kemik kütle kaybının sebebi multifaktöriyeldir. Geleneksel risk faktörleriyle birlikte kronik inflamasyonun osteoblast aktivitesini azaltıp, osteoklast aktivitesini artırması ve SLE'de kortikosteroidlerin sık kullanımı azalmış kemik kütlesiyle ilişkilendirilmiştir.⁷⁰

2.1.6.4. Renal Tutulum

Renal tutulum, çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarının %65-80'i etkilenir, genellikle tanı konulduktan sonraki ilk yıl içinde ortaya çıkar. Renal tutulum genellikle proteinüri, mikroskopik hematüri, hipertansiyon veya yüksek kan üre azotu ve kreatinin düzeyleri olarak kendini gösterir. Çocuk hastaların %18'inde nefrotik sendrom gelişebilir. DNA ve anti-dsDNA içeren immün kompleksler, mezengium ve subendotelyal boşluğa çöker; bunun sonucunda kompleman aktivasyonu ve inflamatuvar hücre göçü meydana gelir. Bu değişiklikler histolojik olarak mezengial, fokal veya diffüz proliferatif glomerulonefrit olarak ortaya çıkar. Klinik olarak aktif idrar sedimenti (eritrosit, lökosit, hücresel ve granüler parçalar), düşük kompleman düzeyleri (C3, C4), yüksek anti-dsDNA düzeyleri ve proteinüri ile kendini gösterir. Çoğu zaman, sabah ilk idrarında protein/kreatinin oranı, proteinürinin ve aktif böbrek hastalığının bir göstergesi olarak kullanılır.^{64,71}

Böbrek hastalığını sınıflandırmak için histolojik, immunfloresan ve elektron mikroskopik analiz içeren bir böbrek biyopsisi gereklidir. Böbrek hastalığının sınıfı ve şiddeti tedaviyi yönlendirdiği için, biyopsi sonuçları tedaviyi belirlemede büyük rol oynar. Uluslararası Nefroloji Derneği ve Böbrek Patoloji Derneği, SLE'de böbrek biyopsisi bulgularını altı farklı sınıfa ayırmıştır (Tablo 2). Hastalar, tedavi öncesinde veya tedavi sırasında bir sınıftan diğerine geçebilir.^{64,72}

Tablo 2. International Society of Nephrology (ISN)/ Renal Pathology Society (RPS) 2003 Lupus nefriti klasifikasyonu⁷²

Sınıflandırma	Patolojik özellikler
Sınıf 1: Minimal mezengial lupus nefriti	IM: Normal IF: Mezengial immün depozit birikimi
Sınıf 2: Mezengioproliferatif lupus nefriti	IM: Mezengial hipersellülarite/mezengial matriks ekspansiyonu IF ve EM: Az miktarda subendotelyal/subepitelyal depozitler
Sınıf 3: Fokal lupus nefriti	IM: Glomerüllerin %50'sinden azında glomerülonefrit IF ve EM: Fokal subendotelyal immün birikim, glomerüler endokapiller veya ekstrakapiller glomerülonefrit
Sınıf 4: Diffüz lupus nefriti -Sınıf 4S: Diffüz segmental lupus nefriti -Sınıf 4G: Diffüz global lupus nefriti	IM: Glomerüllerin %50'sinden fazlasında glomerülonefrit IF ve EM: Endokapiller veya ekstrakapiller glomerülonefrit, tipik diffüz subendotelyal immün birikim, mezengial değişiklikler
Sınıf 5: Membranöz lupus nefriti	IM, IF ve EM: Subepitelyal immün depozit birikimi
Sınıf 6: Sklerozan lupus nefriti	IM, IF ve EM: Glomerüllerin %90'ından fazlasında skleroz

IM: ışık mikroskobu, IF: immün floresan mikroskobu; EM: elektron mikroskobu

Minimal mezengial lupus nefriti (Sınıf 1), nefritin en hafif formudur ve hastaların normal bir idrar analizi ve kreatinin seviyesi olabilir. Bu sınıf, özel bir tedavi gerektirmez ve genellikle iyi bir prognoza sahiptir. Mezengioproliferatif lupus nefriti (Sınıf 2) hastalarında mikroskopik hematüri veya proteinüri görülebilir. Sınıf 2 çok hafif olarak kabul edilir, ancak her zaman ilerleme riski vardır. Fokal lupus nefriti (Sınıf 3) genellikle hematüri ve proteinüri ile ortaya çıkar. Nefrotik sendrom, hipertansiyon, anormal kan üre azotu ve kreatinin seviyeleri de bulunabilir. Diffüz lupus nefriti (Sınıf 4), lupus nefritinin en yaygın ve en ciddi tipidir ve hastaların yaklaşık %65'ini etkiler. Hastalarda hematüri, proteinüri, hipertansiyon, düşük C3, C4 seviyeleri ve yüksek anti-dsDNA seviyeleri saptanabilir. Membranöz lupus nefritinde (Sınıf 5) klinik olarak hafiften nefrotik düzeye kadar değişen proteinüri olabilir. Kompleman düzeyi, anti-dsDNA düzeyi ve glomerüler filtrasyon hızı normal olabilir. Serum lipit düzeyleri artmıştır. Prognoz iyi olmakla birlikte nefrotik sendrom gelişirse prognoz kötüdür. Sklerozan lupus nefritinde (Sınıf 6) klinik olarak kronik böbrek yetmezliği tablosu vardır.⁶⁴

2.1.6.5. Hematolojik Tutulum

Hem tanı sırasında hem de hastalık süresince hematolojik tutulumla sıklıkla karşılaşılmaktadır. Çocukluk çağı başlangıçlı SLE'de hematolojik bulgular; hastalık aktivasyonuna, tedavide kullanılan ilaçlara ya da eşlik eden diğer hastalıklara bağlı olabilir. En sık görülen hematolojik bulgular; anemi, lökopeni, trombositopeni,

lenfadenopati, splenomegali, daha nadir olarak hemostaz bozukluklarıdır.⁷³

Lökopeni, trombositopeni, otoimmün hemoliz (retikülositoz, LDH artışı, düşük haptoglobin, indirekt bilirubin artışı, pozitif Coombs testi) 2019 EULAR/ACR sınıflandırma kriterlerinde yer alır (Tablo 6).⁵³

Anemi özellikle Coombs pozitif hemolitik anemi, çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında en sık görülen hematolojik bulgudur ve hastaların yaklaşık %20-60'ında mevcuttur. Anemi nedenleri arasında kronik hastalık anemisi, demir eksikliği anemisi (nutrisyonel, kan kaybına sekonder), otoimmün hemolitik anemi, mikroanjiyopatik hemolitik anemi, saf eritrosit aplazisi (hipoplastik anemi), ilaç ilişkili anemi sayılabilir.^{74,75}

Lökopeni (beyaz hücre sayısının <4000 olması), çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında %14-38 sıklıkla görülür ve genellikle hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Lökopeninin etiyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, etiyopatogeneizde immünsupresif ilaçların kullanımı, hipersplenizm, kemik iliğinde üretimin baskılanması veya viral enfeksiyonlar suçlanmaktadır.^{73,74}

Trombositopeni (trombosit sayısının <100000 olması), çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında %20-23 sıklıkla görülür ve genellikle hafif seyirlidir. Trombositopeni nedenleri arasında immün aracılı trombositopeni, enfeksiyonlar, ilaç ilişkili trombositopeni, trombotik trombositopenik purpura, miyelofibroz, psödotrombositopeni sayılabilir. Trombositopeninin en sık nedeni, periferik dolaşımda antiplatelet antikorlar tarafından yapılan immün aracılı trombosit yıkımıdır.^{74,75}

Antifosfolipid antikor sendromu, primer veya SLE gibi altta yatan bağ dokusu hastalığına sekonder olarak ortaya çıkan; belirtileri arasında trombositopeni, arteriyel veya venöz tromboz, inme, geçici iskemik atak, tekrarlayan fetal kayıp veya avasküler nekroz bulunan bir sendromdur. Laboratuvar anormallikleri arasında pozitif lupus antikoagülanı, yüksek antikardiyolipin ve antifosfolipid antikorları veya uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı bulunabilir. Lupus antikoagülanı terimi yanıltıcı bir isimlendirmedir çünkü hastalar aslında tromboza yatkın bir durumdadır. Özellikle derin ven trombozu, tromboemboli ve inme riski yüksektir.⁶⁴

2.1.6.6. Nöropsikiyatrik Tutulum

Nöropsikiyatrik tutulum, çocukluk çağı başlangıçlı SLE'li hastaların üçte ikisinde

görülebilmek ve genellikle tanının ilk yılı içinde ortaya çıkar. Bu, morbiditenin ve mortalitenin renal tutulum sonrası ikinci önde gelen nedenidir. Nöropsikiyatrik lupus tanısı dışlama tanısıdır. Akut/kronik enfeksiyonlar, ilaç yan etkileri, primer psikiyatrik hastalıklar, kanser, travma ve metabolik anormallikler dışlanmalıdır. Nöropsikiyatrik tutulum en sık baş ağrısı olarak kendini gösterir. Konsantrasyonda azalma, deliryum, psikoz, nöbet, inme şeklinde ortaya çıkabilir.^{63,64}

2.1.6.7. Kardiyopulmoner Tutulum

SLE'li hastalar kardiyak açıdan, perikardit, perikardiyal efüzyon, miyokardit, Libman-Sacks endokarditi, bakteriyel endokardit ve erken ateroskleroz riski altındadır. Çocukluk çağı başlangıçlı SLE'de miyokard infarktüsü riski düşüktür, ancak her zaman göğüs ağrısının ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Çocukluk çağı başlangıçlı SLE'de perikardit, perikardiyal efüzyon ile birlikte en sık kardiyak komplikasyondur ve genellikle tekrarlayan göğüs ağrısının bir nedenidir. Perikardit, düz yatmakla artan göğüs ağrısı ve nefes darlığı olarak ortaya çıkar.⁶⁴

Libman-Sacks endokarditi, kalp kapaklarına zarar veren non-bakteriyel trombotik endokarditin bir formudur. En sık etkilenen kapaklar mitral ve aort kapaklarıdır. Sıklıkla enfeksiyöz endokardit ile karıştırılır.⁷⁶ Longitudinal bir kohort, Libman-Sacks endokarditinin çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında son derece nadir olduğunu ve prevalansının 1/256 (%0.39) olduğunu bildirmiştir.⁷¹ Nadir olmasına rağmen, Libman-Sacks endokarditinin çocukluk çağı başlangıçlı SLE'nin ilk belirtisi olarak görüldüğüne dair olgu raporları mevcuttur.⁷⁷

Çocukluk çağı başlangıçlı SLE'de pulmoner tutulumun hastaların %18-40'ında tanının ilk yılında ve %18-81'inde hastalık seyrinin herhangi bir döneminde meydana geldiği bildirilmiştir. Akciğer tutulumu çok hafif, hatta asemptomatik olabilir, ancak solunum yetmezliği ile yaşamı tehdit edici de olabilir. Akciğer tutulumu, plörit, plevral efüzyon, pnömonit, pulmoner hemoraji ve pulmoner hipertansiyon şeklinde ortaya çıkabilir. Plörit, en yaygın görülen belirtidir ve hastalar nefes almada zorlanma ve inspirasyon sırasında keskin, saplanan göğüs ağrısı şikayetinde bulunur. Akciğer grafisinde plevral efüzyon olmaksızın plöritin tanımlanması zordur. Muayenede plevral sürtünme sesi, plörit tanısını kolaylaştırmaktadır. Plevral efüzyonlar eksüdatiftir ve tek taraflı veya bilateral olabilir.^{64,78,79}

2.1.7. Sınıflandırma Kriterleri

Sistemik lupus eritematozus sınıflandırma ölçütleri ilk kez 1971 yılında, günümüzde Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) olarak bilinen Amerikan Romatizma Derneği (ARA) tarafından düzenlenmiştir. 14 ölçüt bulunmaktadır ve bu ölçütlerden 4 veya daha fazlasının herhangi bir gözlem aralığı boyunca seri veya eşzamanlı olarak hastada mevcut olması durumunda, bu kişiye SLE tanısı konulmuştur (Tablo 3).

Tablo 3. ACR 1971 SLE sınıflandırma ölçütleri⁸⁰

1. Yüzde eritem (kelebek döküntüsü)	9. Sifiliz için kronik yanlış pozitif serolojik test
2. Diskoid lupus	10. Aşırı proteinüri
3. Raynaud fenomeni	11. Hücre silendirleri
4. Alopesi	12. Plörit ve/veya perikardit
5. Fotosensitivite	13. Psikoz ve/veya nöbet
6. Oral veya nazofaringeal ülser	14. Hemolitik anemi ve/veya lökopeni ve/veya trombositopeni
7. Deformitesiz artrit	
8. Lupus eritematozus hücreleri	

ACR 1971 sınıflandırma sistemindeki yetersizlikler nedeniyle bu sistem 1982’de güncellenmiştir. Sınıflandırma ölçütlerine ANA, anti-dsDNA ve anti-Sm antikorları dahil edilmiştir. Aynı organa ait bazı bulgular tek bir ölçüt altında toplanmıştır. Raynaud fenomeni ve alopesinin kaldırılması, granüler silendirlerin ve proteinürinin tek bir ölçütte toplanması, serolojik testlerin tek bir ölçütte toplanmasıyla ölçüt sayısı 14’ten 11’e düşürülmüştür. 1971 sınıflandırma sistemi gibi 1982 sınıflandırma sisteminde de 4 ölçütün karşılanması durumunda SLE tanısı konulmuştur.

ACR 1982 sınıflandırma ölçütlerinin yayınlanmasından kısa bir süre sonra, anti-fosfolipid antikorları saptanmıştır. Ayrıca 1982 sınıflandırma ölçütlerinde bulunan, SLE hastalarında duyarlılığı düşük olan LE hücre testi, klinik uygulamalardan yavaşça kaybolmuş ve sonunda kaldırılmıştır. 1997’de, 1982 ölçütlerinde yer alan LE hücre tespiti kaldırılıp yerine antifosfolipid antikorların eklenmesiyle yeni sınıflandırma ölçütleri düzenlenmiştir (Tablo 4).^{81,82}

Tablo 4. ACR 1997 SLE sınıflandırma ölçütleri^{80,82}

1. Malar döküntü	7. Renal tutulum (persistan proteinüri/ hücre silendirlerinin varlığı)
2. Diskoid döküntü	8. Nörolojik tutulum (psikoz/nöbet)
3. Fotosensitivite	9. Hematolojik tutulum (hemolitik anemi/lökopeni/lenfopeni/trombositopeni)
4. Oral ülserler	10. İmmünolojik tutulum (pozitif antifosfolipid/anti-DNA/anti-Sm/yalancı pozitif sifiliz serolojik testi)
5. Artrit	11. ANA pozitifliği
6. Serözit (plörit/perikardit)	

ACR 1997 sınıflandırma ölçütlerinin sınırlamaları dikkate alınarak, Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri (SLICC) grubu, 2012’de yeni bir sınıflandırma ölçütü önerisi yayınlamıştır. SLICC 2012 sınıflandırma ölçütleri, 11 klinik ve 6 immünolojik ölçüt içeren bir yapıya sahiptir (Tablo 5). SLICC 2012 sınıflandırma ölçütleri ACR 1997 sınıflandırma ölçütleri ile karşılaştırıldığında bazı karakteristik mukokütanöz belirtiler ve nöropsikiyatrik semptomlar içermektedir. SLICC 2012 sınıflandırmasında en önemli ilerleme, lupus nefritinin spesifik histolojik bulgularının dahil edilmesidir; lupus nefritinin histolojik olarak tespiti ANA veya anti-dsDNA varlığında SLE için tanı koydurucu olarak kabul edilmiştir. SLICC 2012 sınıflandırmasında tanı için en az bir klinik ve bir immünolojik ölçüt içeren dört ölçüt varlığı gereklidir.⁸³

Tablo 5. SLICC 2012 SLE sınıflandırma ölçütleri⁸⁴

Klinik Ölçütler	İmmünolojik Ölçütler
1.Akut kutanöz lupus	1.ANA pozitifliği
2.Kronik kutanöz lupus	2.Anti-dsDNA pozitifliği
3.Alopesi	3.Anti-Smith pozitifliği
4.Oral-nazal ülser	4. Antifosfolipid antikor pozitifliği (Antikardiyolipin IgM-IgG/Lupus antikoagülanı/Anti-β2 glikoprotein IgM-IgG)
5.Artrit	5. Hipokomplementemi (C3 ve/veya C4 düşüklüğü)
6.Serözit	6. Direkt Coombs pozitifliği
7.Renal tutulum	
8.Nörolojik tutulum	
9.Hemolitik anemi	
10.Lökopeni/lenfopeni	
11.Trombositopeni	

2019’da EULAR ve ACR, yeni SLE sınıflandırma ölçütlerinin düzenlenmesi için işbirliği yapmıştır. Diğer sınıflandırma ölçütlerinin aksine 2019 EULAR/ACR sınıflandırma ölçütlerinde öncelikle giriş ölçütünün karşılanması gerekmektedir. Giriş ölçütü HEp-2 immüno Floresan (IFA) yöntemi ile 1:80 veya daha yüksek bir titrede ANA pozitifliğidir. Bir kriterin en az bir kez ortaya çıkması yeterlidir, kriterlerin eşzamanlı

ortaya çıkmaları şart değildir. SLE olarak sınıflayabilmek için en az 1 klinik kriter ve ≥ 10 puan şartı sağlanmalıdır. Aynı başlık altındaki kriterlerden sadece en yüksek puanlısı skorlamaya dahil edilmektedir (Tablo 6).⁵³

Tablo 6. EULAR/ACR 2019/SLE sınıflandırma ölçütleri⁵³

Giriş kriteri: $\geq 1:80$ ANA pozitifliği			
Klinik Kriterler	Puan	İmmünolojik Kriterler	Puan
Konstitüsyonel Şikayetler Ateş	2	Antifosfolipid Antikor Pozitifliği Antikardiyolipin antikor/ anti- $\beta 2$ glikoprotein 1/ lupus antikoagülan pozitifliği	2
Cilt Bulguları Alopesi	2	Kompleman Düşüklüğü C3 veya C4 düşüklüğü	3
Oral ülserler	2	C3 ve C4 düşüklüğü	4
Subakut kutanöz/diskoid lupus	4	Spesifik Otoantikor Pozitifliği Anti-ds DNA antikor pozitifliği	6
Akut kutanöz lupus	6	Anti-Smith antikor pozitifliği	6
Eklemler Bulguları ≥ 2 eklemlerde sinovit/hassasiyet ve ≥ 30 dk süren sabah sertliği	6		
Nörolojik Bulgular Deliryum	2		
Psikoz	3		
Epilepsi	5		
Serözit Bulguları Plevral veya perikardiyal efüzyon	5		
Akut perikardit	6		
Hematolojik Bulgular Lökopeni	3		
Trombositopeni	4		
Otoimmün hemoliz bulguları	4		
Renal Bulgular Proteinüri >0.5 gr/24 saat	4		
Class 2/Class 5 lupus nefriti	8		
Class 3/Class 4 lupus nefriti	10		

Çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında günlük klinik pratikte, araştırmalarda ve klinik deneylerde kullanmak için ACR 1997, SLICC 2012, EULAR/ACR 2019 sınıflandırma ölçütleri kullanılır. Çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında EULAR/ACR 2019 sınıflandırma ölçütlerinin değerlendirildiği bir çalışmada EULAR/ACR 2019 kriterleri, yaş, cinsiyet ve ırk fark etmeksizin çocukluk çağı başlangıçlı hastalarda SLE'yi etkili bir şekilde sınıflandırdığı, EULAR/ACR 2019 kriterlerinin, gençlerde ACR 1997 kriterlerine kıyasla (%85'e karşı %72) daha duyarlı ve benzer özgüllüğe (%83'e karşı %87) sahip olduğu saptanmıştır.⁸⁵ Bir diğer çalışma, EULAR/ACR 2019 ve SLICC 2012 kriterlerinin aynı duyarlılığa (%97,4) sahip olduğunu ve bu duyarlılığın, çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında ACR 1997 kriterlerine

kıyasla (%87,2) daha yüksek olduğunu göstermiştir. SLICC 2012 ve EULAR/ACR 2019 kriterlerinin duyarlılık yanı sıra benzer özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır (%98,4 ve %99,7).⁸⁶

2.1.8. Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

SLE hastalık aktivite ölçekleri, global aktiviteyi yansıtanlar ve organa/sisteme özgü aktiviteyi yansıtanlar olmak üzere ikiye ayrılır. Global ölçekler, hastanın mevcut durumunu toplam bir puanlama ile değerlendiren araçlardır. Global değerlendirme ölçeği olarak en sık vizüel analog skala (VAS) kullanılır. Bu ölçek, hastalığın yakın dönemdeki durumunu belirlemek için hastanın subjektif değerlendirmelerine dayanır. Özellikle ağrı, genel sağlık durumu ve yorgunluk gibi faktörleri değerlendirmek amacıyla kullanılır.⁸⁷

Hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılan ölçütlerin, hastanın sağlık durumundaki iyileşme veya kötüleşmeyi objektif bir şekilde yansıtması önemlidir. Bu nedenle hastanın mevcut durumunu doğru bir şekilde değerlendirmek için, gözlemsel ve klinik çalışmalarda validasyonu yapılmış aktivite indeksleri kullanılır. Bu sayede, tedavi yanıtı izlenebilir ve hastalığın seyrini değerlendirmek daha objektif bir hale gelir. Bu tür standartlaştırılmış ölçütler, klinik araştırmalarda ve hastaların takibinde kullanılarak daha güvenilir sonuçların elde edilmesine yardımcı olur. SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurements), SLAM-R (Systemic Lupus Activity Measure, Revised) ve BILAG (British Isles Lupus Assessment Group) hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan ölçeklerdir. Genel olarak birbirleriyle korelasyon gösterirler.⁸⁸

Global ölçeklerin bazı organ/sistemdeki iyileşmeyi veya kötüleşmeyi atlaması nedeniyle, her organ/sistemin değerlendirilmesi için spesifik indeks kullanımı önerilmiştir. Örneğin SLE'nin mukokutanöz tutulumunun takibi için geliştirilen CLASI (Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index), Renal-SLEDAI spesifik organ/sistemdeki aktiviteyi yansıtan ölçek örnekleridir.⁸⁸

Çocukluk çağı başlangıçlı SLE'de tanı, tedavi ve takip için konsensus toplantılarıyla kanıta dayalı öneriler belirlenmiştir. Bu önerilerden biri, tüm çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında klinik pratikte düzenli olarak hastalık aktivite parametrelerinin değerlendirilmesi gerekliliğidir. Bunun için iki standart doğrulanmış hastalık aktivite araçları olan SLEDAI 2000 (SLEDAI-2K) veya pediatrik BILAG indeksi

2004 (pBILAG-2004) kullanılmasına yönelik öneride bulunulmuştur.⁸⁹

Çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında genel alevlenme için kriterler oluşturulmuştur. Bu kriterler, küçük, orta ve büyük alevlenmeler için eşik seviyelerini tanımlamış, en önemli hastalık aktivite skorları ve inflamatuvar belirteçleri içermiştir. Bu kriterlerden biri, SLEDAI tabanlı algoritmadır ($0.5 \times \Delta\text{SLEDAI} + 0.45 \times \Delta\text{protein/kreatinin oranı} + 0.5 \times \Delta\text{MD-global (hekim aktivite değerlendirmesi)} + 0.02 \times \Delta\text{eritrosit sedimantasyon hızı}$). Alevlenme skorları sırasıyla $\geq 6.4/3.0/0.6$ büyük/orta/küçük alevlenmeleri oluşturmuştur.⁹⁰

2.1.9. Organ Hasarının Değerlendirilmesi

Çocukluk çağı başlangıçlı SLE'deki organ hasarı; hastalığın kendisine, eşlik eden hastalıklara veya ilaçlara bağlı olabilir. Hemen hemen tüm çocuklar hastalıkları süresince kortikosteroidlere ihtiyaç duyar ve birçoğu immünsupresan ilaçlarla tedavi edilir. Genelde eşlik eden hastalık sıklığının erişkinlere kıyasla daha az olmasına rağmen, çocuklarda mortalite oranları, yetişkin SLE ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Bu nedenle hasar takibi çocuklarda çok önemlidir.²⁸

SLICC/SDI (Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index) indeksi, SLE'de uluslararası olarak kabul edilmiş bir organ/sistem hasar indeksidir. SLICC/SDI, tanıdan itibaren hastalığın kümülatif etkisini değerlendirir. Organ/sistem hasarının varlığı için miyokard infarktüsü/inme gibi geri dönüşsüz patolojiler olması veya patolojinin 6 aydır var olması gerekmektedir. SLICC skoru, organ hasarlarının sonuçlarıyla ilgilenir, organ hasarının sebebini ayırt edemez. Klinik ve araştırma çalışmalarında prognostik değere sahiptir.⁹¹ SLICC/SDI'nin pediatrik SLE hastalarında hasarı değerlendirmek için uygun olduğu gösterilmiş olsa da, çocuklara ve ergenlere özgü kliniklerin ölçütler arasında olmaması bu indeksin revizyon gereksinimini doğurmuştur. 9 yıl boyunca, 1015 pediatrik SLE hastasının dahil olduğu çalışmada, SLICC/SDI indeksine gecikmiş puberte ve büyüme geriliği ölçütü eklenerek pediatrik SLICC/SDI indeksi geliştirilmiştir.⁹²

2.2. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

Fiziksel aktivite, iskelet kasları tarafından üretilen ve enerji harcamasıyla sonuçlanan her türlü bedensel hareket olarak tanımlanır. Egzersiz ise fiziksel uygunluğun

bir veya daha fazla komponentinin korunmasını veya geliştirilmesini amaçlayan planlanmış ve tekrarlı fiziksel aktivitedir.⁹³

Fiziksel aktivitenin çocuk ve ergenlerde birçok olumlu etkisi olduğu bilinmektedir. Fiziksel aktivitenin kardiyorespiratuvar-kardiyometabolik (kan basıncı, lipit profili, glikoz düzeyi) sağlık, kas kuvveti, kemik sağlığı da dahil olmak üzere çeşitli sağlık sonuçları ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, fiziksel aktivitenin depresyon riskini azalttığını, majör depresyonu olan ve olmayan çocuklar ile ergenlerde depresif semptomları azalttığını saptanmıştır. Fiziksel aktivitenin çocuklar ve ergenlerde bilişsel fonksiyonlar üzerinde örneğin; okul performansı, bellek ve yürütme fonksiyonlarında pozitif etkileri vardır. Dünya Sağlık Örgütü 2020 yılında, çocuklar ve ergenler için fiziksel aktivite ve sedanter davranışlarla ilgili kılavuz yayınlamıştır. Kılavuzda çocuk ve ergenlerin haftanın her günü en az ortalama 60 dk orta şiddetli, çoğunlukla aerobik fiziksel aktivite yapması gerekliliği, ek olarak haftada en az 3 gün kas ve kemik güçlendirici aktiviteler yapması önerilmiştir.⁹⁴

Terapötik egzersizler, romatizmal hastalığı olan çocuklarda ağrı, eklem hareket kısıtlılığı, esneklik azalması, denge zayıflığı, kuvvet kaybı gibi fonksiyonel yetersizlikleri tedavi etmek ve günlük yaşam aktivitelerini sürdürebilmek amacıyla önerilir. Egzersiz reçetesi oluşturulurken primer hedef fiziksel uygunluğun korunması ve geliştirilmesidir. Verilecek olan egzersizlerin şiddeti, yoğunluğu ve süresi; hastalığın organ tutulum şiddeti ve aktivitesi, çocuğun fiziksel aktivite düzeyi, ağrı düzeyi, egzersiz-semptom ilişkisi gibi faktörlere bağlıdır. Düşük yoğunluklu aktiviteler (yavaş yürüyüşler vb) güvenilir bir şekilde pediatrik romatolojik hastalara önerilirken, hastalık aktivitesine göre orta yoğunluklu aktiviteler (bisiklete binme, tempolu yürüme, paten kayma vb) ve yüksek yoğunluklu aktiviteler (tempolu koşma, tempolu bisiklet binme, ip atlama vb) hastaya özgü bireysel planlanmalıdır. Egzersiz yapıldıktan sonra gelişen ağrı 24 saatten fazla sürüyorsa egzersizin şiddeti gözden geçirilmelidir. Egzersizlere medikal tedavi ile eş zamanlı olarak erken dönemde yavaş tempoda başlanmalı, her gün düzenli olarak yapılmalıdır. Terapötik egzersizlere ek olarak fiziksel sağlığın korunması ve geliştirilmesi için çocuğun yaşına uygun, hoşlandığı fiziksel aktivitelere katılımı teşvik edilmelidir.⁹⁵

Eklemin primer tutulumu, alışkanlıklar ve koruyucu pozisyonlar kas, tendon gibi kontraktıl; kapsül, ligaman gibi nonkontraktıl yapıların fleksibilitesini olumsuz etkiler. Eklem sertliği, yumuşak doku kısıtlılığı gibi durumlar, eklem hareket açıklığı ve aktif

germe egzersizleri ile tedavi edilmektedir. Kas gücü ve dayanıklılığında azalma; inflamasyona, kullanmamaya, ağrı sonucu oluşan refleks inhibisyona, propriyosepsiyon kaybına ve eklem çevresindeki mekanik bütünlüğün bozulmasına bağlıdır. Kuvvetlendirme egzersizleri izometrik, izotonik, izokinetik olmak üzere 3'e ayrılır. İzometrik kuvvetlendirme egzersizleri, görülebilir bir eklem hareketi olmaksızın sadece kas kasılmasının olduğu statik egzersizlerdir. İzotonik kuvvetlendirme egzersizleri, eklem hareket açıklığı boyunca sabit bir dirence karşı yapılan dinamik kas kontraksiyonları ile gerçekleştirilir. İzokinetik kuvvetlendirme egzersizleri ise, kas kasılma hızının mekanik bir cihazla kontrol edildiği, tam hareket açıklığı içinde, sabit bir açısal hızda hareket ve değişken direncin söz konusu olduğu bir tür dinamik egzersizlerdir. Direnç miktarı, tekrar sayısı ve sıklığı değiştirilerek kasların güç ve dayanıklılığı korunur ya da geliştirilir.⁹⁵

Romatolojik hastalığı olan çocuklarda fiziksel inaktivite, kardiyovasküler kapasitede de azalmaya yol açar. Bu çocuklar daha kolay yorulurlar. Kardiyovasküler sağlık için bisiklete binme, tempolu yürüme, paten kayma gibi orta yoğunluktaki aerobik egzersizler, günde en az 60 dakika her gün yapılacak şekilde; tempolu koşma, tempolu bisiklet binme, ip atlama gibi yüksek yoğunluktaki aerobik egzersizler haftada en az 3 gün olacak şekilde mutlaka önerilmelidir.⁹⁵

Propriyosepsiyon, vücudun kendi parçalarının pozisyonunu ve hareketini algılama yeteneğidir. Propriyosepsiyon ve denge; mekanoreseptör hasarı, inaktivite ve artrit gibi nedenlere bağlı olarak bozulabilir, ancak egzersizlerle tekrar geliştirilebilir. Propriyoseptif duyu zayıflığında, eklem stabilizasyonunu sağlayan koruyucu kas aktivitesi, ligaman ve kapsül desteği yeterli düzeyde sağlanamaz, bu durum eklemlerde yaralanma sıklığında artışla sonuçlanır. Artritli çocuklar, egzersizler aracılığıyla yeterli fiziksel kazanımlara ulaşsalar bile, propriyoseptif duyu kaybı nedeniyle sağlıklı yaşlıları gibi koşma, zıplama, oyun oynama gibi aktivitelerde zorlanabilirler. Bu nedenle, egzersiz programlarına, denge ve propriyosepsiyon egzersizleri de eklenmelidir. Denge ve propriyosepsiyonu geliştirmek amacıyla; geri geri yürüme ve tandem yürüyüşleri, tek ayak üzerinde durma/diz fleksiyon-ekstansiyon egzersizleri, bir ekstremitte üzerinde öne, yanlara, arkaya eğilme egzersizleri (gözler açık-gözler kapalı), denge tahtası/topu ile egzersizler yapılabilir.⁹⁵

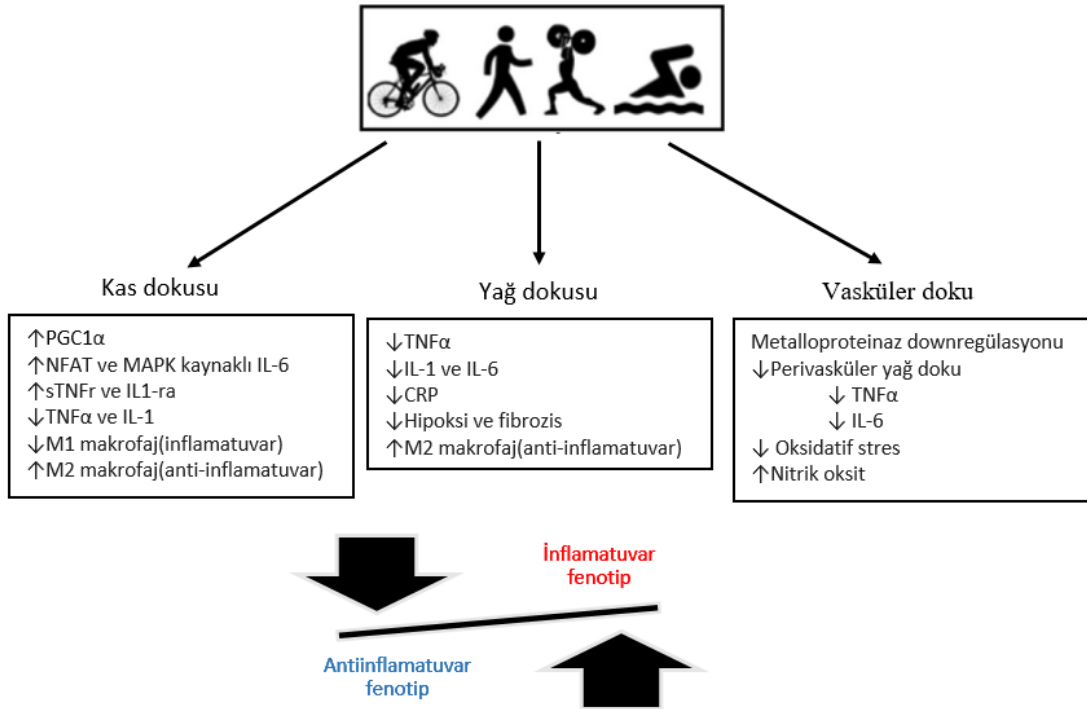
Romatolojik literatürde son çalışmalar, aerobik ve kuvvet antrenmanının, kardiyorespiratuar ve kas-iskelet sistemi kondisyonunu, kardiyovasküler sağlığı, kemik sağlığını iyileştirdiği; hastalık aktivitesinin, ağrının azalmasıyla birlikte yaşam kalitesi, uyku ve mental sağlık üzerine olumlu etkisi de dahil olmak üzere geleneksel faydalarının çoğunu vurgulamaktadır. Romatizmal hastalıklarda egzersizin faydaları klasik rehabilitasyon kitaplarına göre eklem hareket açıklığını koruma/artırma, kasları güçlendirme ve dayanıklılığını arttırma, lokomotor hareketliliği koruma, kemik yoğunluğunu artırma, genel fonksiyonları iyileştirme, aerobik kapasiteyi geliştirme, hastanın genel iyilik halini sağlama, ağrı ve inflamasyonu azaltma şeklinde sayılabilir.⁹⁶

2.2.1. Egzersiz ve İnflamasyon

Egzersiz ile inflamasyonun ilişkisi karmaşıktır. Egzersiz sırasında inflamatuvar bir sitokin olan interlökin 6 (IL-6) artar. Kas kasılmasının, IL-6'nın aşırı ekspresyonunun ana tetikleyicisi olduğu düşünülmektedir. 2000 yılından önce yapılan çalışmalarda, bunun kas hasarı ve sonrasında oluşan inflamasyona neden olduğu hipotezi öne sürülmüştür. Ancak kas içinde egzersizle indüklenen IL-6 artışının nedeni, egzersiz sırasında kas içindeki enerjinin hızla tükenmesidir, IL-6 aşırı hepatik glikojenoliz ve lipolizi aktive etmek için tetikleyici olarak görev yapar ve egzersiz yapan kaslara ek enerji sağlayacak yolları tetikler. IL-6'nın bu aşırı üretiminin inflamasyonu tetiklemediği düşünülmektedir. İnflamatuvar hastalıklardaki IL-6, makrofajlar tarafından indüklenir ve nükleer faktör-kB (NF-kB) yolu tarafından aktive edilen tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α)'nın varlığını gerektirir. Bunun aksine, kas egzersizi ile indüklenen IL-6 üretimi, TNF- α veya NF-kB aktivasyonu olmadan meydana gelir ve aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü (NFAT) ile glikojen-p38 mitojenle aktifleştirilen protein kinaz (MAPK) arasındaki etkileşim tarafından düzenlenir. Egzersiz sırasında, doğal olarak üretilen, TNF- α inhibitörleri olduğu düşünülen çözünebilir TNF reseptörleri artar ve egzersiz sırasında, sonrasında yüksek kalır. TNF- α 'ya benzer şekilde egzersiz sırasında ve sonrasında IL-1 reseptör antagonist düzeyleri artar. Aynı zamanda, otoimmünitede görülen uzun süreli inflamatuvar yanıtları artıran ve bunlara aracılık eden interlökin 1b (IL-1b) ve TNF- α , egzersiz sırasında baskılanmaya devam eder. Kas içinde bulunan pro-inflamatuvar alt tip 1 makrofajlar (M1), sağlıklı bireylerde egzersize yanıt olarak azalırken, anti-inflamatuvar alt tip 2 makrofajlar (M2) artar. Tüm bu bulgular sonucunda, egzersizin akut olarak anti-

inflamatuvar bir ortamı teşvik edebileceği öne sürülmektedir (Şekil 3).⁹⁷⁻¹⁰²

Egzersizin inflamasyonu azaltma üzerindeki uzun vadeli etkilerinin, genellikle yağ doku miktarında azalma aracılığıyla gerçekleştiğine inanılmaktadır. Obezitenin düşük dereceli bir inflamatuvar durum olduğu ve yağ dokusunun, inflamatuvar medyatörlerin artışı uyarıcı bir endokrin ve parakrin organ olarak işlev gördüğü iyi bilinmektedir. Yağ dokusunda bulunan makrofajlardan kaynaklanan IL-6 ve TNF α gibi inflamatuvar medyatörler, normal kilolu bireylerle karşılaştırıldığında, fazla kilolu bireylerde daha fazla üretilirken, inflamatuvar süreçlerin yağ dokusu artışının erken aşamalarında aktive olduğu saptanmıştır.¹⁰³



Şekil 3. Egzersiz ile inflamasyon ilişkisi¹⁰²

PGC1 α : Peroksisom proliferatör ile etkinleştirilen reseptör γ ko-aktivatör 1 alfa, IL-6: İnterlökin 6, NFAT: aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörü, MAPK: Mitojenle aktifleştirilen protein kinaz, sTNFr: Çözünür tümör nekroz faktör reseptörü, IL-1ra: İnterlökin 1 reseptör antagonisti, TNF α : Tümör nekroz faktörü alfa, IL-1: İnterlökin 1, CRP: C-reaktif protein

2.2.2. Sistemik Lupus Eritematozusta Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

SLE gibi kronik hastalığı olan hastalar kısır bir döngü içine sıkışabilir. Hastalık sürecine bağlı olarak ortaya çıkan yorgunluk, depresif duygudurum ve artan engellilik, yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilir ve hastaları evde kalmaya yönlendirebilir, bu da

hareketsizliğe teşvik eder. Hareketsizlik yine daha fazla yorgunluk ve düşük duygudurum haliyle sonuçlanır. SLE hastalarının sedanter sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada, SLE hastalarının aerobik fitness düzeylerinin ve egzersiz kapasitelerinin kontrol gruba kıyasla önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. SLE hastalarında kas kuvveti ve istirahat akciğer fonksiyonlarının da kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin olarak azalmış olduğu belirlenmiştir. Yorgunluk, depresif ruh hali, kötü uyku kalitesi SLE hastalarında belirgin derecede daha yüksek saptanmıştır.⁷

Sistemik lupus eritematozus hastalarının egzersize yönelik birçok gerçek ve algılanan engeli bulunmaktadır. Fiziksel engeller arasında artrit, artralji, avasküler nekroz, serozit, pulmoner tutulum ve anemi yer alır. Yorgunluk, depresyon ve sekonder fibromiyalji de katkıda bulunan diğer faktörlerdendir.¹⁰⁴ Bu engeller, hastaların egzersize karşı isteksiz olmasına neden olmakta ve bu fiziksel inaktivite düşük kardiyovasküler kapasiteye neden olmaktadır.

Fiziksel hareketsizlik, kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür ve SLE hastalarında oldukça yaygındır. Egzersiz ve fiziksel aktivite, genel popülasyonda kardiyovasküler morbidite ve mortaliteyi azaltır. Framingham Kalp Çalışması'ndan elde edilen veriler, yüksek düzeyde fiziksel aktivitenin (50 yaş üzerindeki bireylerde) erkeklerde 3,7 yıl, kadınlarda ise 3,5 yıl artan yaşam süresiyle ilişkilendirildiğini göstermektedir.¹⁰⁵ SLE'li kadınlarda, azalmış fiziksel aktivite, proinflatuar yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve artmış karotis plakları ile ilişkilendirilmiştir.¹⁰⁶

Çocukluk çağı başlangıçlı SLE'li 60 çocuk üzerine yapılan bir çalışmada çocukların sağlıklı akranlarına göre anlamlı derecede daha düşük yaşam kalitesine sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca, hastalık aktivitesi iyi kontrol edilen, organ hasarı düşük olan SLE'li çocuk hasta alt grubunun, yaşam kalitelerini olumsuz etkileyen önemli düzeyde ağrı, yorgunluk ve anksiyete ile yaşamaya devam ettiği görülmüştür. Sonuçlar, çocukluk çağı başlangıçlı SLE ile ilişkili inflamasyon ve hasarı iyileştirmek için ilaç tedavisinin tek başına yaşam kalitesi sonuçlarını normale döndürmek için yetersiz olduğunu ortaya koymuştur.¹⁰⁷ Yorgunluğun tedavisi, hala giderilmemiş bir ihtiyaç olarak kalmaktadır.

Sedanter SLE hastaları, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek brakiyal ve karotis sistolik kan basıncına, artmış aortik augmentasyon indeksine ve aortik dalga yansımasına sahiptir. Ayrıca, sedanter SLE hastaları, fiziksel olarak aktif SLE hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek seviyelerde inflamatuvar belirteçler olan CRP, interlökin 12

(IL-12) ve TNF- α 'ya sahiptir.¹⁰⁸

Fiziksel aktivitenin, kronik hastalıkların yönetiminde önemli bir bileşen olduğu gösterilse de egzersiz geleneksel olarak SLE'li bireylerin bakım planlarının bir parçası olmamıştır. SLE'ye özgü sınırlı kanıtlar olmasına rağmen, 2008'de EULAR adjuvan tedavi başlığı altında kilo kontrolünü, egzersizi ve sigara bırakmayı, özellikle kardiyovasküler hastalık riski artmış SLE hastaları için önermiştir.¹⁰⁹

EULAR 2023 SLE'nin non-farmakolojik yönetimi önerilerinde, non-farmakolojik uygulamalarda hedefin SLE'li bireylerde yaşam kalitesini artırmaya yönelik olması gerektiği vurgulanmıştır. SLE hastalarında tedavilerin yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir meta-analizde, fiziksel aktivite programlarının hastaların yaşam kalitesinde artış sağladığı gösterilmiştir.¹¹⁰ 2017 yılında SLE ve egzersiz üzerine yayınlanan bir meta-analizde, aerobik egzersizlerin SLE hastalarında aerobik kapasiteyi artırdığı, aynı zamanda yorgunluğu ve depresif semptomları azalttığı saptanmıştır.¹¹¹ Bu literatür ışığında egzersiz programlarının özellikle aerobik egzersizlerin, SLE'li hastaların non-farmakolojik yönetiminin bir parçası olmasının gerekliliği vurgulanmıştır.

EULAR 2023 SLE'nin non-farmakolojik yönetimi önerilerinde yer alan bir diğer öneri, SLE'li hastalara hasta eğitimi ve öz yönetim desteği verilmesi gerekliliğidir. SLE'li kadın hastalar üzerinde 1 yıllık fiziksel aktivite programının etkilerinin araştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, programa hasta eğitiminin eklenmesinin aerobik kapasitenin artırılmasında etkili olduğu saptanmıştır.¹¹²

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışma non-randomize, kontrollü, prospektif ve tek merkezli bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya Şubat 2024-Ağustos 2024 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji ve Nefroloji Bilim Dalları polikliniklerine başvuran, çocukluk çağı başlangıçlı SLE tanısı ile takip edilen 18 yaş altı hastalar dahil edildi.

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 23 Şubat 2024, 141 numaralı toplantısında onay alındıktan sonra başlatıldı. Çalışmaya katılan her hastanın kendisinden ve veli/vasisinden yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı (Ek-1).

3.2. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18 yaş altı olması
- 2019 EULAR/ACR Sistemik Lupus Eritematozus klasifikasyon kriterlerine göre sistemik lupus eritematozus tanısı almış olması
- Çalışma sırasında ölçekleri doldurabilecek yetide olması
- Çalışmaya hastanın ve veli/vasisinin katılmayı kabul etmesi

3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Kardiyovasküler hastalığının olması (aritmiler, hipertansiyon, kalp yetmezliği, iletim bozuklukları, miyokardit veya perikardit)
- Kronik akciğer hastalığının olması
- Alt ekstremit ve omurgada fraktür/cerrahi girişim/sekel olması
- Major organ yetmezliği olması
- Malignite olması
- Kronik enfeksiyon olması
- Anketi anlayıp doldurmaya engel olacak düzeyde bilişsel bozukluk olması

3.4. Grupların Oluşturulması

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan hastalar, gönüllülük esasına göre grup egzersiz programına katılan veya evde uygulanmak üzere egzersiz föyü verilen ev egzersizi grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı.

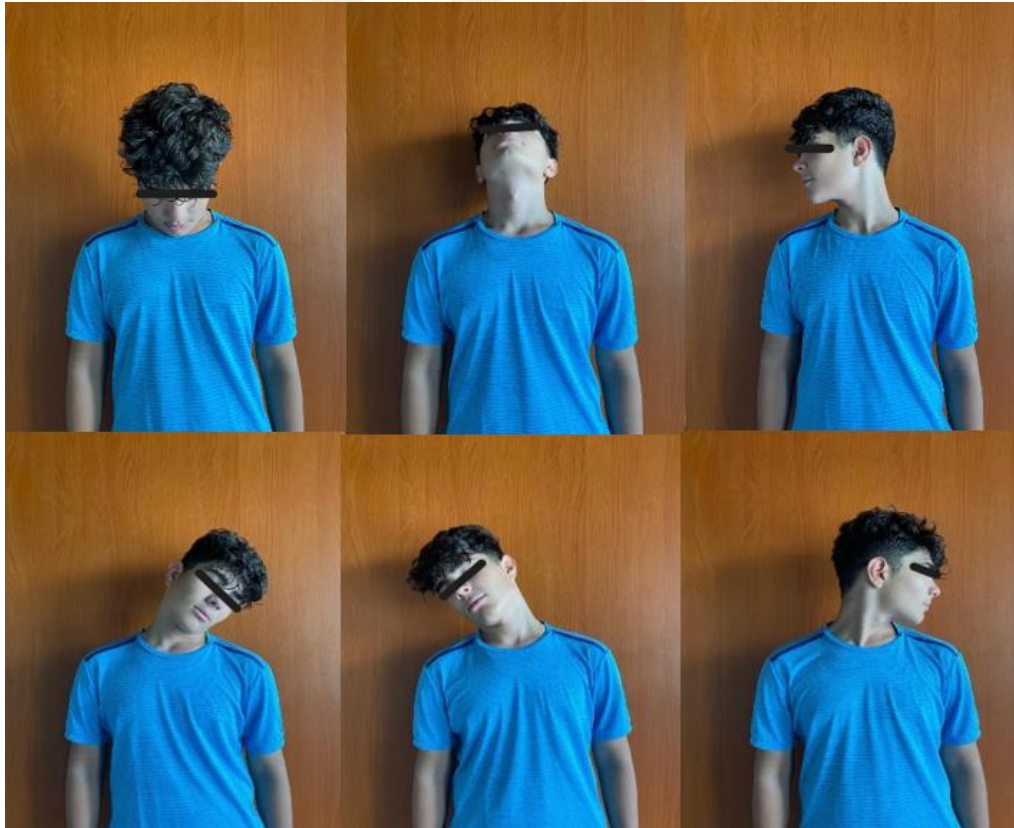
3.5. Tedavi Protokolü

Çalışmaya alınma kriterlerine uyan bütün hastalara çocukluk çağı başlangıçlı SLE ve egzersiz programı ile ilgili bilgilendirme yapıldı. Gönüllülük esasına göre grup egzersiz programına katılamayan hastalara evde uygulanmak üzere egzersiz föyü verildi. Egzersiz föyünde servikal, lomber, üst ve alt ekstremit eklemler hareket açıklığı egzersizleri, kuvvetlendirme egzersizleri, core stabilizasyon egzersizleri, denge-propriyosepsiyon egzersizleri ve solunum egzersizleri yer almaktaydı. Ev egzersiz programı verilen hastaların ilk seanslarında hastalara, doktor gözetiminde atletik performans koçu aracılığıyla egzersiz föyünde yer alan egzersizlerin doğru uygulanmasına yönelik eğitim verildi. Denetim/izleme, haftalık olarak telefon görüşmesi üzerinden yapıldı. Egzersizleri haftada 3 gün yapması, ilk 2 hafta egzersizleri 10 tekrar, sonraki 2 hafta egzersizleri 15 tekrar, son 2 hafta egzersizleri 2 set 10 tekrar ile veli gözetiminde uygulanması istendi (Ek-2).

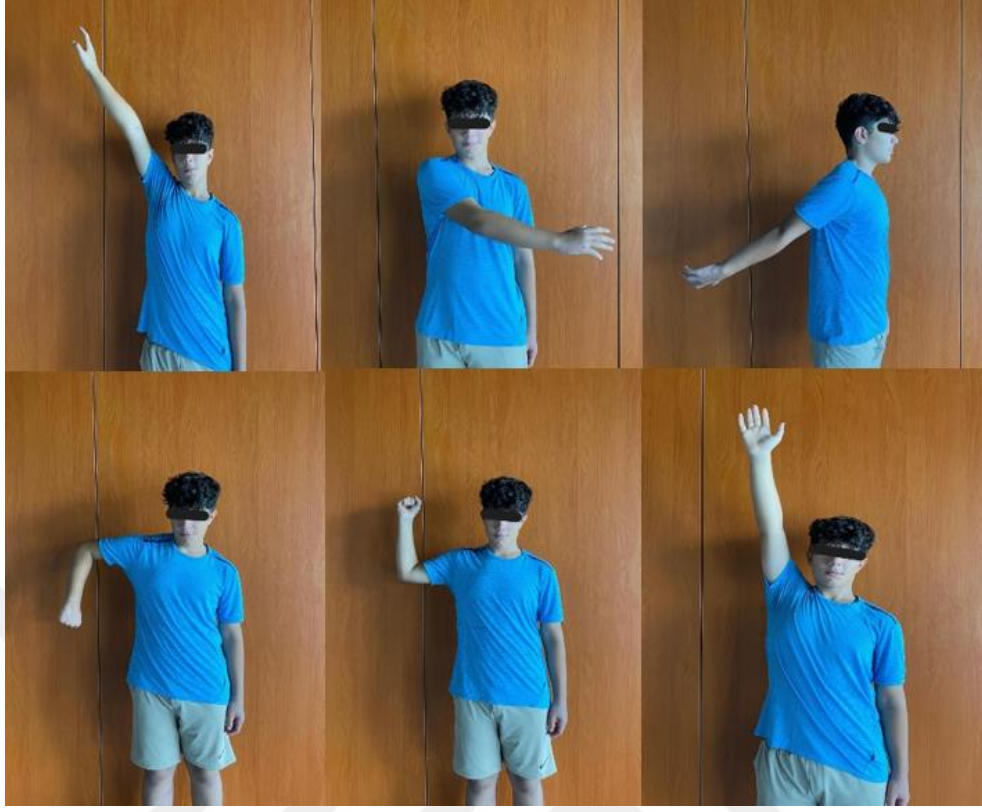
Gözetimli egzersiz programı grubunda haftanın 3 günü alterne günlerde olacak şekilde 6 hafta boyunca atletik performans koçu tarafından doktor gözetiminde grup egzersiz programı uygulandı. Egzersiz programı 2'şer haftalık 3 ayrı fazda uygulandı. Egzersizler ilk 2 hafta 10 tekrar, sonraki 2 hafta 15 tekrar, son 2 hafta 2 set 10 tekrar olarak gerçekleştirildi. Her seans öncesinde ilk 2 hafta 5 dakika düşük tempolu yürüyüş, sonraki 2 hafta 3 dakika düşük tempolu yürüyüş, 2 dakika düşük tempolu jogging, son 2 hafta 5 dakika düşük tempolu jogging ile ısınma periyodu uygulandı. Her seans sonrasında 5 dakika soğuma periyodu uygulandı. Hastalardan programın en az %80'ine katılması istendi. 6. haftadan sonra her iki gruba da ek müdahalede bulunulmadı.

Tablo 7. Grup egzersiz programı

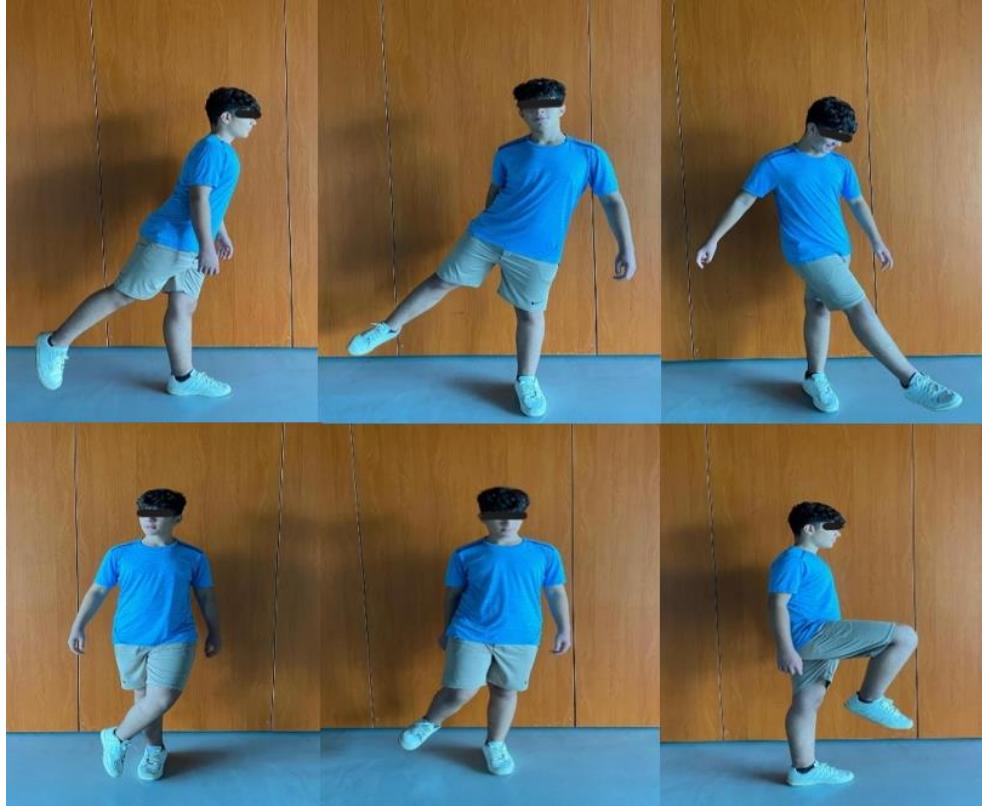
Egzersizler	Spesifik Egzersiz
Isınma Egzersizleri	Düşük Tempolu Yürüyüş Düşük Tempolu Jogging
Eklem Hareket Açıklığı Egzersizleri	Servikal eklem hareket açıklığı egzersizleri Omuz eklem hareket açıklığı egzersizleri Kalça eklem hareket açıklığı egzersizleri
Kuvvetlendirme Egzersizleri	Kuadriseps kuvvetlendirme egzersizleri Hamstring kuvvetlendirme egzersizleri Deltoid kuvvetlendirme egzersizleri Sırtüstü pozisyonda, abdominal kuvvetlendirme egzersizi (öne uzanma) Gluteal kasları kuvvetlendirme egzersizi (köprü kurma) Yüz üstü pozisyonda, sırt ve lomber ekstansörleri kuvvetlendirme egzersizi
Core Stabilizasyon-Mobilizasyon Egzersizleri	Kuş-Köpek egzersizi Kedi-Deve egzersizi Sırtüstü pozisyonda çapraz kol ve bacak kaldırma egzersizi
Denge-Propriyosepsiyon Egzersizleri	Yavaşça parmak ucunda yürüme egzersizi Yavaşça topuk üzerinde yürüme egzersizi Tek ayak üzerinde gözü açık durma egzersizi Tandem yürüme
Solunum Egzersizleri	Diyafragmatik solunum egzersizi
Soğuma Egzersizleri	Germe egzersizleri



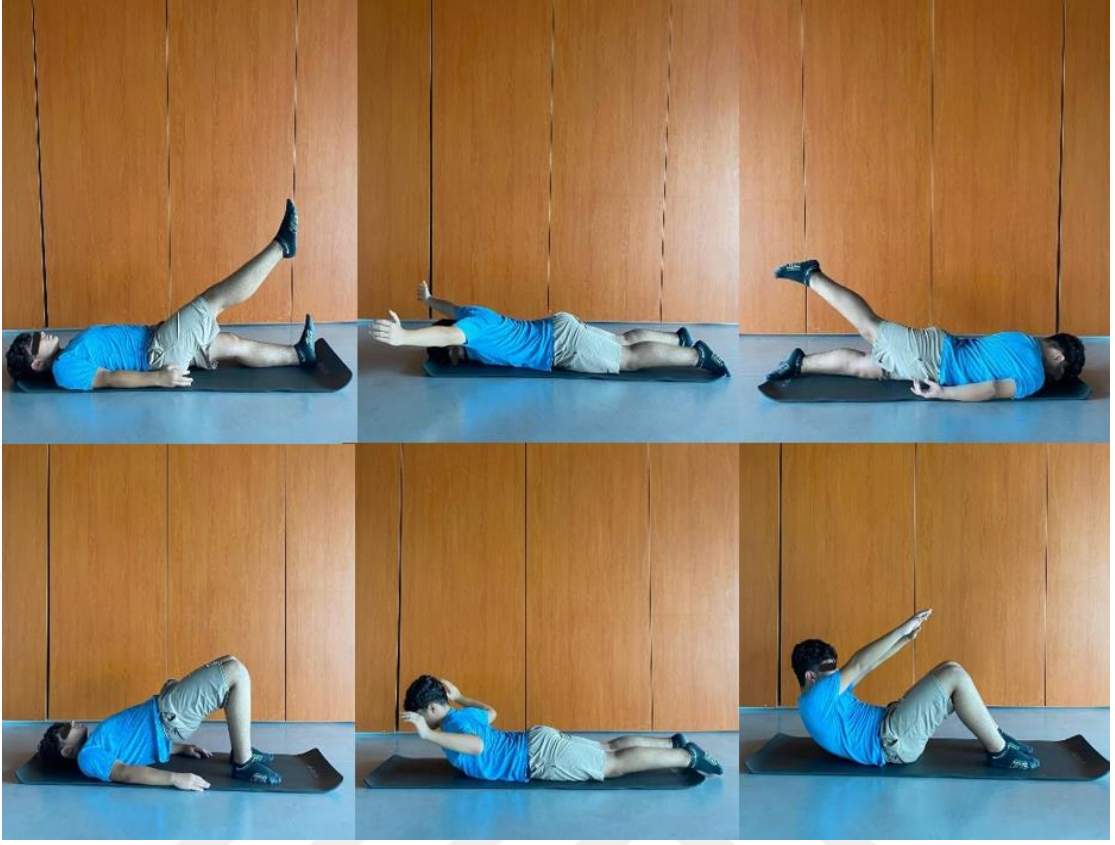
Şekil 4. Servikal eklem hareket açıklığı egzersizleri



Şekil 5. Omuz eklem hareket açıklığı egzersizleri



Şekil 6. Kalça eklem hareket açıklığı egzersizleri



Şekil 7. Kuvvetlendirme egzersizleri



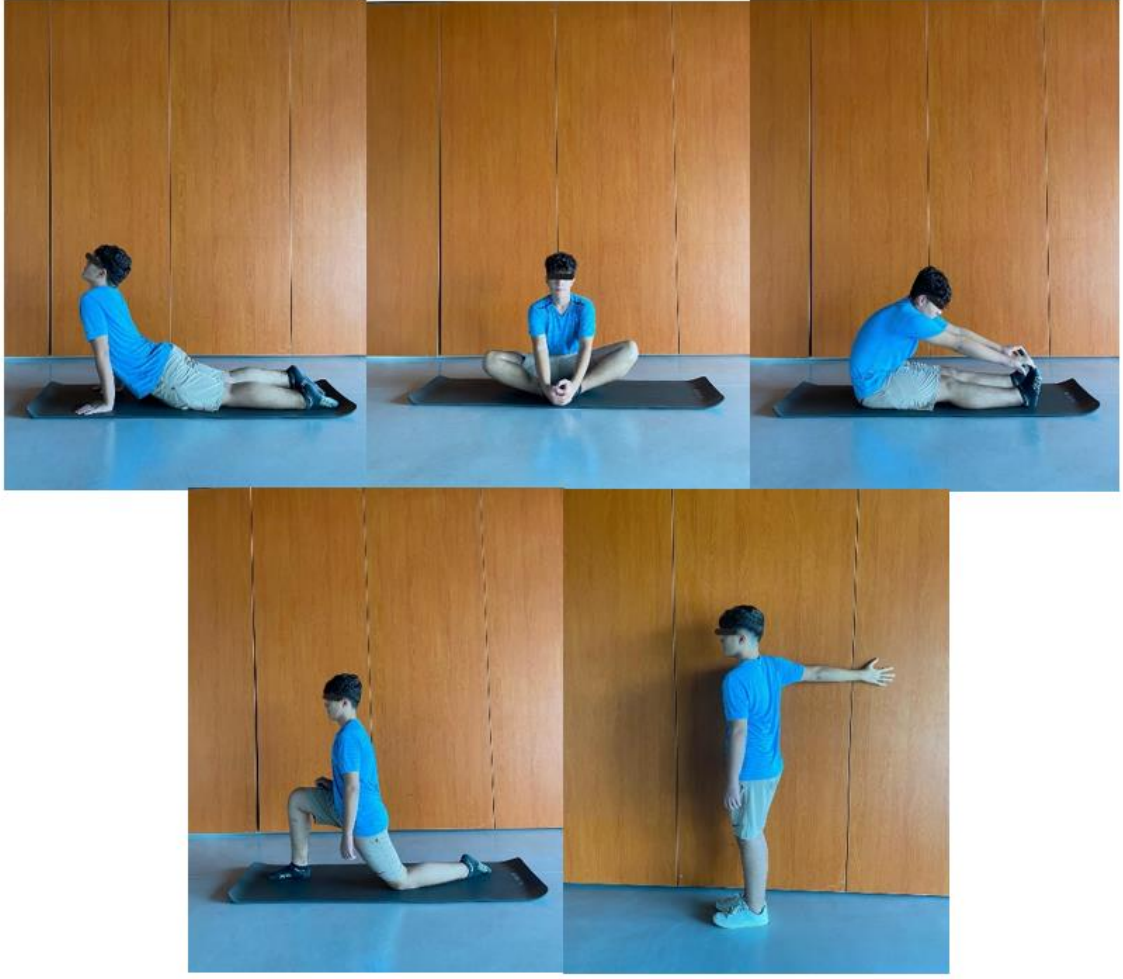
Şekil 8. Core stabilizasyon-mobilizasyon egzersizleri



Şekil 9. Denge-propriyosepsiyon egzersizleri



Şekil 10. Solunum egzersizi



Şekil 11. Germe egzersizleri

3.6. Klinik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen hastalar yaş, cinsiyet, boy, kilo, sistemik tutulum, hastalık süresi, tanı yaşı, kullandığı ilaçlar gibi bilgileri ile pediatrik SLE Organ Hasar İndeksi (pediatrik SLICC/SDI), 6 dakika yürüme testi, Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ), Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivitesi İndeksi (SLEDAI) ve Vizüel Analog Skala (VAS) ile değerlendirilerek veri toplama formuna kaydedildi (Ek-3).

Hastalar, uygulama öncesinde ve sonunda (6. hafta) olmak üzere toplam iki kere, aynı araştırmacı tarafından değerlendirildi. Demografik özelliklerin sorgulanması ve anketler Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Polikliniği'nde katılımcılarla yüz yüze görüşülerek yapıldı.

3.6.1. Pediatrik Sistemik Lupus Eritematozus Organ Hasarı İndeksi (Pediatric Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index, Ped-SDI)

Sistemik Lupus Eritematozus Organ Hasarı İndeksi (SLICC/SDI) SLE’de organ hasarı takibinde kullanılan, 41 maddelik, 12 organ/sistemde en az altı aydır mevcut olan hasarı kaydeder. SLICC/SDI’nin pediatrik SLE hastalarını da değerlendirmek için uygun olduğu gösterilmiş olmasına rağmen, çocuklara ve ergenlere özgü büyüme geriliği ve gecikmiş puberte gibi bazı hasar türlerini yakalayamamaktadır. Çalışmamızda pediatrik SLE hastalarında SLICC/SDI’nin modifiye edilmiş pediatrik versiyonu olan Pediatrik SLICC/SDI (Ped-SDI) kullanılmıştır. Ped-SDI’de orijinal SDI ile uyumunu sağlamak için, mevcut maddelerden sadece proteinürinin boy ve kiloya göre ayarlanmasına dair değişiklik yapılmakla birlikte diğer maddelerde değişiklik yapılmamıştır. Büyüme geriliği ve gecikmiş puberte ayrı maddeler olarak düzenlenmiştir. Böylece, Ped-SDI 14 organ/sistemi kapsayan 43 maddeden oluşur, maksimum puan 49’dur (Ek-4).^{91,92}

3.6.2. 6 Dakika Yürüme Testi

Pulmoner ve kardiyovasküler sistem, nöromusküler üniteler ve kas metabolizması dahil olmak üzere egzersiz sırasında yer alan tüm sistemlerin genel ve entegre yanıtlarının değerlendirilmesinde kullanılan altı dakika yürüme testinde hastalardan dönüş noktaları arası 30 metre olan düz bir koridorda koşmadan mümkün olduğu kadar hızlı yürümesi istendi ve kat edilen mesafe metre cinsinden kaydedildi. Hastalar test sırasında nefes darlığı hissettiklerinde dinlenmelerine izin verileceği ve dinlenme süresinin test süresine dahil edileceği konusunda bilgilendirildi.¹¹³

3.6.3. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ)

Hastaların yaşam kalitesi, Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ) ile değerlendirildi. 23 maddeden oluşan bu ölçeğin puanlaması 3 alanda yapılmaktadır. Bunlar; ölçek toplam puanı, fiziksel sağlık toplam puanı, psikososyal sağlık toplam puanıdır. Psikososyal sağlık toplam puanı da kendi içinde, duygusal işlevsellik puanı, sosyal işlevsellik puanı ve okul işlevselliği puanı olarak 3 alt başlıkta hesaplanmaktadır. 23 madde, cevaplara göre ters bir şekilde 0-100 arasında puanlandırılmaktadır. Sorunun

yanıtı hiçbir zaman olarak işaretlenmişse 100, nadiren olarak işaretlenmişse 75, bazen olarak işaretlenmişse 50, sıklıkla olarak işaretlenmişse 25, hemen her zaman olarak işaretlenmişse 0 puan almaktadır. Puanlar toplanıp doldurulan madde sayısına bölünerek toplam puan elde edilmektedir. Ölçeğin %50'sinden fazlası doldurulmamış ise ölçek değerlendirmeye alınmamaktadır. ÇİYKÖ toplam puanı ne kadar yüksek ise, sağlıkla ilgili yaşam kalitesi de o kadar iyi algılanmaktadır. Dört farklı yaş grubu (2-4 yaş, 5-7 yaş, 8-12 yaş, 13-18 yaş) için hazırlanmış olan bu ölçeklerin Türkçe dilinde geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış olup çalışmamızda 8-12 yaş ve 13-18 yaş grupları için oluşturulan çocuk-ergen değerlendirme ölçekleri kullanılmıştır (Ek-5) (Ek-6).^{114,115}

3.6.4. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivitesi İndeksi (SLEDAI)

Çalışmamızda hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivitesi İndeksi (SLEDAI) kullanılmıştır. Bu ölçek, hastanın son 10 gündeki hastalık aktivitesini yansıtan, 24 klinik ve laboratuvar değişkeni içeren bir ölçektir. Nörolojik, vasküler, renal, muskuloskeletal, serozal, dermal, immünolojik, konstitüsyonel, hematolojik olmak üzere dokuz sistemdeki aktivite değerlendirilir. Maksimum skor 105'tir. SLEDAI skoruna göre hastalık aktivitesi şu şekilde değerlendirilir: 0 puan aktivite yok, 1-5 puan hafif aktivite, 6-10 puan orta aktivite, 11-19 yüksek aktivite, ≥ 20 çok yüksek aktivite olarak kabul edilmiştir. Takip sırasında SLEDAI skorunda 3 puan yükselme varsa alevlenme, 3 puan düşme varsa düzelme, 1-3 puan arasında değişiklik persistan aktif hastalık, 0 puan ise remisyon olarak tanımlanmıştır (Ek-7).^{116,117}

3.6.5. Vizüel Analog Skala (VAS)

Hastaların istirahat ve aktivite sırasında kas-iskelet sistemindeki ağrı şiddeti Vizüel Analog Skala (VAS) ile değerlendirildi. Ölçek 10 cm uzunluğunda olup bir ucu "0=ağrı yok", diğer ucu da "10=en şiddetli ağrı" şeklindedir. Ağrı değerlendirmesi yapılırken hastadan ölçek üzerinde hissettiği ağrının şiddetine karşılık gelen noktayı işaretlemesi istenir. Hasta tarafından işaretlenen yerin, "0=ağrı yok" noktasına uzaklığı ölçülerek bulunan değer hastanın ağrı şiddeti olarak kaydedilir (Ek-8).¹¹⁸

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi IBM® SPSS® (IBM Corp. Armonk, NY, USA) istatistiksel analiz programının 27.0 versiyonu ile yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (%25-%75) olarak, kategorik değişkenler ise frekans ve (%) şeklinde gösterildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (Histogram, steam-leaf, saçılım ve box-plot grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov Testi, Shapiro Wilk Testi, skewness, kurtosis ve bunların standart hataları yanı sıra uç değerler varlığı/yokluğu aracılığı ile) incelendi.

Gruplar içinde sürekli verilerin karşılaştırılması verilerin grup içinde parametrik dağılımından dolayı paired samples t test ile yapıldı. Gözetimli egzersiz grubunda anlamlı iyileşmenin tespit edildiği bağımsız değişkenler arasındaki potansiyel ilişki korelasyon testleri ile incelendi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalarda kategorik verilerde ki-kare, normal dağılım gösteren sürekli verilerde t-test ve normal dağılım göstermeyen sürekli verilerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ek olarak ön test-son test arası puan farkları hesaplanarak yeni bir “fark” sürekli değişkeni oluşturuldu. Bu değişken yardımı ile çalışmanın ana iki alt grubu olan gözetimli egzersiz/ev egzersiz grupları arasında istatistiki farkın anlamlılığı yine değişkenlerin normal dağılıma uygunsuzluğu tespit edilmiş olması sebebiyle non parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanılarak ölçüldü.

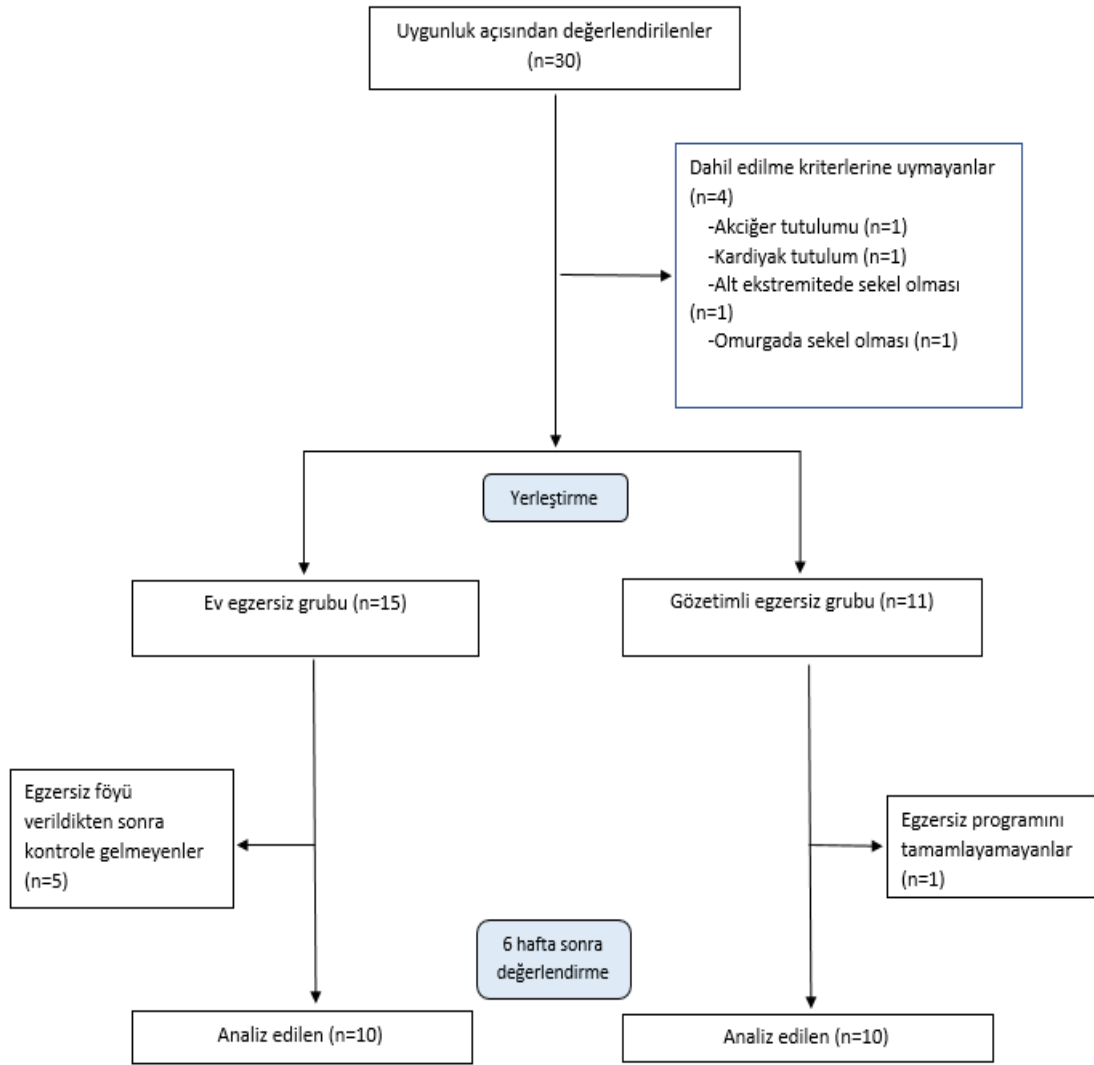
Katılımcıların başlangıçtaki sosyodemografik ve klinik özellikleri potansiyel karıştırıcı olarak kabul edildi. Gruplar arasında anlamlı farkın tespit edildiği bağımsız değişkenin sonuçlar ile olan potansiyel ilişkisi korelasyon analizi ile incelendi.

İstatistiki anlamlılık düzeyi (Tip 1 Hata düzeyi) $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Şubat 2024-Ağustos 2024 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji ve Nefroloji Bilim Dalları polikliniklerine başvuran çocukluk çağı başlangıçlı sistemik lupus eritematozus tanısı ile takip edilen 18 yaş altı 30 hasta çalışmaya dahil edilme amacıyla değerlendirildi. Dahil edilme kriterlerine uymayan 4 hasta çalışmadan dışlandı.

Çalışmamıza, veli/vasilerinin yazılı onamları alınan 26 hasta ile devam edildi. Bu hastalar gönüllülük esasına göre gözetimli egzersiz grubu ve ev egzersizleri gruplarına ayrıldı. Ev egzersizi verilen gruptan 5 hasta sosyal sebeplerden dolayı zamanında kontrole gelmedikleri için, gözetimli egzersiz grubundan ise 1 hasta grup egzersiz programının uygulandığı merkeze ulaşım problemi nedeniyle çalışmayı tamamlayamadı. Her iki grupta da 10'ar hasta olmak üzere toplamda 20 hastanın verileri analiz edildi (Şekil 12).



Şekil 12. Çalışma akış şeması

Tablo 8. Katılımcıların başlangıçtaki sosyodemografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Tüm Katılımcılar N=20	Gözetimli Egzersiz Grubu N=10	Ev Egzersiz Grubu N=10	p değeri
Yaş, (yıl) ^a	15,0 (12,3-17,0)	15,0 (12,8-17,0)	15,5 (11,5-17,0)	0,816
Cinsiyet ^c				
Kız	16 (80,0)	8 (80,0)	8 (80,0)	>0,999
Erkek	4 (20,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	
Boy, (cm) ^a	158,5 (149,3-160,0)	160,0 (154,3-160,8)	152,0 (143,5-160,0)	0,143
Kilo, (kg) ^b	50,8±13,0	52,4±12,8	49,1±13,6	0,584
VKİ, (kg/m ²) ^b	21,2±4,6	20,9±4,1	21,5±5,2	0,776
Hastalık süresi, (yıl) ^a	3,0 (1,3-5,8)	2,5 (1,8-6,0)	3,0 (1,0-4,8)	0,912
Tanı yaşı, (yıl) ^b	11,4±2,9	11,0±3,0	11,7±2,9	0,604
Pediyatrik SLICC/SDI skoru ^a	0,0 (0,0-1,8)	0,0 (0,0-1,0)	0,5 (0,0-2,0)	0,315
SLEDAI skoru ^a	4,0 (2,0 – 7,8)	2,0 (2,0 – 4,0)	7,5 (4,0 – 14,0)	0,011*
Konstitüsyonel semptomlar ^c	5 (25,0)	3 (30,0)	2 (20,0)	0,606
Mukokutanöz tutulum ^c	13 (65,0)	4 (40,0)	9 (90,0)	0,019*
Kas iskelet tutulum ^c	2 (10,0)	1 (10,0)	1 (10,0)	>0,999
Renal tutulum ^c	13 (65,0)	6 (60,0)	7 (70,0)	0,639
Nöropsikiyatrik tutulum ^c	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Hematolojik tutulum ^c	6 (30,0)	4 (40,0)	2 (20,0)	0,329
Akciğer tutulum ^c	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA
Kardiyak tutulum ^c	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	NA

NA: Uygun değil VKİ: Vücut Kitle İndeksi SLEDAI: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivitesi İndeksi SLICC/SDI: Sistemik Lupus Uluslararası İşbirliği Klinikleri/Amerikan Romatoloji Koleji Hasar İndeksi

(a): ortanca (%25-%75), (b): ortalama±standart sapma, (c): sayı (%)’yi ifade etmektedir.

(*): p<0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlılığı göstermektedir.

Tablo 8’de gözetimli egzersiz ve ev egzersiz gruplarının başlangıçtaki sosyodemografik ve klinik özellikleri karşılaştırılmıştır. Yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), hastalık süresi ve tanı yaşı açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gözetimli egzersiz grubunun yaş ortancası 15,0 yıl iken, ev egzersiz grubunda 15,5 yıl olarak saptanmış, cinsiyet dağılımı her iki grupta %80 kız ve %20 erkek olarak eşit dağılmıştır. Boy uzunluğu açısından gözetimli egzersiz grubunun ortancası 160,0 cm, ev egzersiz grubunun ise 152,0 cm olup istatistiksel fark bulunmamıştır. Kilo ve VKİ değerleri de benzer olup, gözetimli egzersiz grubu ortalama 52,4 kg, ev egzersiz grubu ise 49,1 kg ağırlığında bulunmuştur. Hastalık süresi açısından da anlamlı bir fark görülmemiş, gözetimli egzersiz grubunda ortanca 2,5 yıl, ev egzersiz grubunda 3,0 yıl olarak ölçülmüştür. Tanı yaşı açısından her iki grup benzer olup, gözetimli egzersiz grubunda 11,0 yaş, ev egzersiz grubunda ise 11,7 yaş olarak saptanmıştır. Pediyatrik SLICC/SDI skoru açısından gruplar arasında belirgin bir fark olmamıştır. SLEDAI skorlarına bakıldığında gözetimli egzersiz grubunun medyan değerinin ev egzersiz

grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür ($p=0,011$). Klinik bulgular incelendiğinde, konstitüsyonel semptomlar açısından gruplar arasında fark saptanmazken, mukokutanöz tutulum gözetimli egzersiz grubunda %40, ev egzersiz grubunda %90 oranında gözlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,019$). Kas-iskelet, renal, nöropsikiyatrik, hematolojik, akciğer ve kardiyak tutulum açısından ise gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

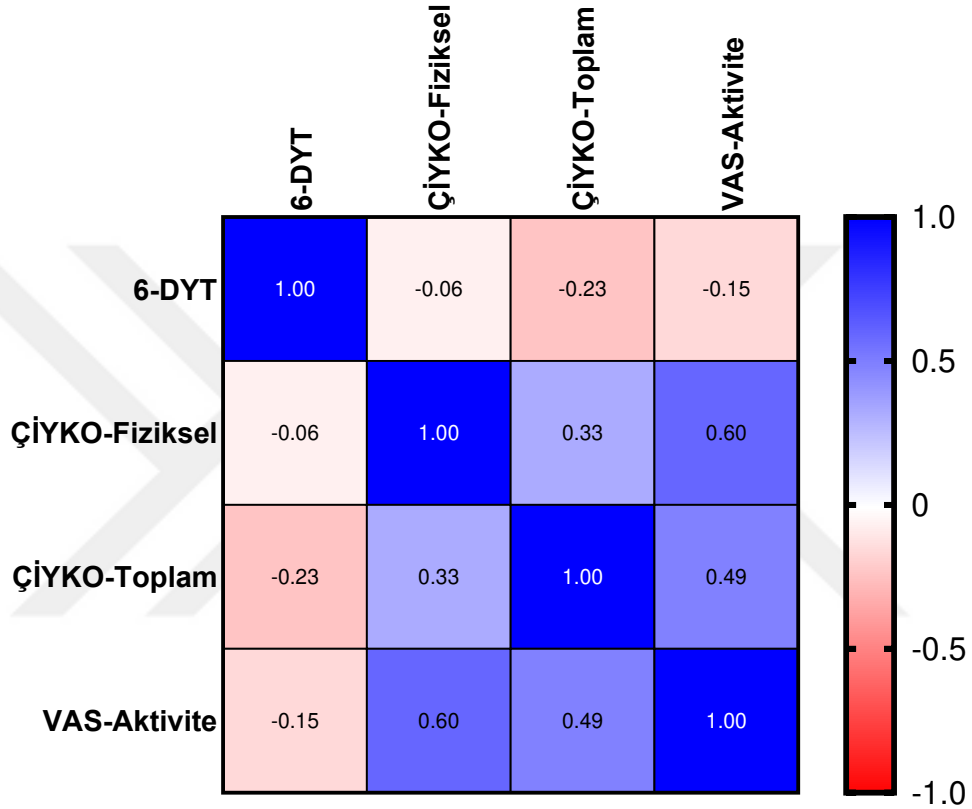
Tablo 9. Gözetimli egzersiz grubunda, egzersiz öncesi ve sonrasında ölçülen değerlendirme yöntemleri skorlarının karşılaştırılması

Gözetimli Egzersiz Grubu (n=10), (Ortalama $\pm$ Standart sapma)					
Değişken	Egzersiz öncesi	Egzersiz sonrası	Ortalama fark %95CI	Etki büyüklüğü	P değeri
6-DYT	529,9 $\pm$ 28,4	543,4 $\pm$ 26,1	13,5 (2,5/24,4)	0,881	0,021*
ÇİYKÖ-Fiziksel	75,6 $\pm$ 17,8	81,2 $\pm$ 15,3	5,6 (1,4/9,8)	0,961	0,014*
ÇİYKÖ-Duygusal	68,0 $\pm$ 17,5	70,5 $\pm$ 11,2	2,5 (-6,3/11,3)	NA	0,537
ÇİYKÖ-Sosyal	87,5 $\pm$ 16,2	88,0 $\pm$ 12,3	0,5 (-6,7/7,7)	NA	0,879
ÇİYKÖ-Okul	74,5 $\pm$ 12,3	77,5 $\pm$ 11,4	3,0 (-3,4/9,4)	NA	0,313
ÇİYKÖ-Toplam	76,3 $\pm$ 11,8	79,2 $\pm$ 9,7	2,9 (0,1/5,8)	0,773	0,046*
VAS-İstirahat	2,5 $\pm$ 1,0	2,2 $\pm$ 1,1	-0,3 (-0,8/0,3)	NA	0,297
VAS-Aktivite	5,0 $\pm$ 1,4	3,9 $\pm$ 0,8	-1,2 (-1,9/-0,4)	1,054	0,009*
SLEDAI skoru	2,8 $\pm$ 1,7	2,6 $\pm$ 1,6	-0,3 (-0,8/0,2)	NA	0,193

NA: Uygun değil 6-DYT: 6 dakika yürüme testi ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalite Ölçeği VAS: Vizüel Analog Skala SLEDAI: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivitesi İndeksi

Gözetimli egzersiz grubunda yapılan ölçümler egzersiz öncesi ve sonrası değerlendirilmiş olup, bazı parametrelerde anlamlı iyileşmeler saptanmıştır. 6 dakika yürüme testi (6-DYT) sonuçlarına göre egzersiz öncesinde 529,9 metre yürüyen katılımcılar, egzersiz sonrasında 543,4 metreye ulaşmış ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,021$). Yaşam kalitesi değerlendirmesinde, ÇİYKÖ-Fiziksel sağlık puanı egzersiz öncesi 75,6 iken, egzersiz sonrası 81,2'ye yükselmiş ve bu değişim istatistiksel olarak anlamlı olmuştur ($p=0,014$). ÇİYKÖ-Duygusal, Sosyal ve Okul puanlarında küçük artışlar gözlenmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ÇİYKÖ-Toplam puanı ise egzersiz sonrası anlamlı bir artış göstermiştir

($p=0,046$). Ağrı değerlendirmesinde, istirahat halindeki ağrı düzeyinde anlamlı bir fark bulunmazken ($p=0,297$), aktivite sırasında hissedilen ağrının (VAS-Aktivite) egzersiz sonrasında anlamlı düzeyde azaldığı gözlenmiştir ($p=0,009$). SLEDAI skorunda ise egzersiz öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.



6-DYT: 6 dakika yürüme testi ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalite Ölçeği VAS: Vizüel Analog Skala
Hepsi için $p>0,05$

Şekil 13. Gözetimli egzersiz grubunda, egzersize bağlı olarak anlamlı iyileşmenin görüldüğü değerlendirme çıktıları arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon matrisi

Egzersiz sonrası anlamlı iyileşme gösteren parametrelerin birbirleriyle olan ilişkisini inceleyen korelasyon analizinde, tüm değişkenler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu sonuç, egzersize bağlı olarak iyileşme gözlenen parametrelerin birbirinden bağımsız değişimler gösterdiğini düşündürmektedir.

Tablo 10. Ev egzersiz grubunda, egzersiz öncesi ve sonrasında ölçülen değerlendirme yöntemleri skorlarının karşılaştırılması

Ev Egzersiz Grubu (n=10), (Ortalama $\pm$ Standart sapma)					
Değişken	Egzersiz öncesi	Egzersiz sonrası	Ortalama fark %95CI	Etki büyüklüğü	P değeri
6-DYT	491,9 $\pm$ 42,2	495,2 $\pm$ 49,1	3,3 (-11,5/18,1)	NA	0,625
ÇİYKÖ-Fiziksel	68,4 $\pm$ 19,9	67,7 $\pm$ 27,8	-0,7 (-16,8/15,4)	NA	0,922
ÇİYKÖ-Duygusal	65,0 $\pm$ 24,5	73,0 $\pm$ 16,4	8,0 (-12,4/28,4)	NA	0,398
ÇİYKÖ-Sosyal	86,5 $\pm$ 17,8	80,5 $\pm$ 17,4	-6,0 (-12,9/0,9)	NA	0,081
ÇİYKÖ-Okul	67,0 $\pm$ 25,8	71,0 $\pm$ 21,3	4,0 (-12,9/20,9)	NA	0,606
ÇİYKÖ-Toplam	71,3 $\pm$ 17,0	72,0 $\pm$ 19,3	0,7 (-11,3/12,7)	NA	0,901
VAS-İstirahat	2,4 $\pm$ 1,5	2,6 $\pm$ 1,8	0,2 (-0,8/1,2)	NA	0,681
VAS-Aktivite	4,6 $\pm$ 1,5	4,4 $\pm$ 1,6	-0,2 (-0,9/0,6)	NA	0,638
SLEDAI skoru	7,9 $\pm$ 5,3	7,6 $\pm$ 5,9	-0,3 (-1,5/0,9)	NA	0,576

NA: Uygun değil 6-DYT: 6 dakika yürüme testi ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalite Ölçeği VAS: Vizüel Analog Skala SLEDAI: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivitesi İndeksi

Ev egzersiz grubunda yapılan ölçümlerde değerlendirilen değişkenlerde anlamlı bir değişim saptanmamıştır. 6-DYT mesafesi egzersiz öncesi 491,9 metre iken egzersiz sonrası 495,2 metreye çıkmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır ($p=0,625$). ÇİYKÖ-Fiziksel sağlık puanı küçük bir düşüş gösterirken, ÇİYKÖ-Duygusal, Sosyal ve Okul puanlarında küçük değişimler gözlenmiş fakat anlamlı farklılık saptanmamıştır. ÇİYKÖ-Toplam puanı açısından da anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p=0,901$). Ağrı değerlendirmesinde, istirahat ve aktivite sırasında hissedilen ağrılarda önemli bir değişim olmadığı saptanmış, VAS-İstirahat ve VAS-Aktivite skorlarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan küçük değişimler görülmüştür. SLEDAI skorunda da egzersiz öncesi ve sonrası arasında fark saptanmamıştır.

Tablo 11. Potansiyel karıştırıcıların, katılımcıların egzersiz sonrası ve öncesinde ölçülen değerleri arasındaki fark ile olan ilişkisi

	Mukokutanöz tutulum		Başlangıç SLEDAI skoru	
	Spearman'ın rho değeri	P değeri	Spearman'ın rho değeri	P değeri
6-DYT	-0,182	0,443	0,142	0,549
ÇİYKÖ-Fiziksel	-0,237	0,315	0,050	0,834
ÇİYKÖ-Duygusal	-0,329	0,157	0,038	0,873
ÇİYKÖ-Sosyal	0,008	0,974	-0,071	0,768
ÇİYKÖ-Okul	0,064	0,788	-0,108	0,650
ÇİYKÖ-Toplam	-0,102	0,670	-0,119	0,616
VAS-İstirahat	0,018	0,939	-0,084	0,724
VAS-Aktivite	0,067	0,780	0,162	0,496
SLEDAI skoru	-0,032	0,893	-0,058	0,807

6-DYT: 6 dakika yürüme testi ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalite Ölçeği VAS: Vizüel Analog Skala SLEDAI: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivitesi İndeksi

Bu analizde, potansiyel karıştırıcı faktör (başlangıçta iki grup arasında anlamlı farkların görüldüğü parametreler) olan mukokutanöz tutulumun ve başlangıçtaki SLEDAI skorlarının egzersiz sonrası değişimler üzerindeki etkisi incelenmiştir. Yapılan analizlerde mukokutanöz tutulum ve başlangıçtaki SLEDAI skoru ile 6-DYT, ÇİYKÖ alt bileşenleri, VAS ağrı skorları ve SLEDAI skorundaki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu sonuç, egzersiz sonrası gözlenen değişimlerin incelenen potansiyel karıştırıcı faktörlerden bağımsız olarak gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Tablo 12. Katılımcıların egzersiz sonrası ve öncesinde ölçülen değerleri arasındaki farkın gruplar arasında karşılaştırılması

Değişken	Gözetimli Egzersiz Grubu Ortanca (%25 / %75)	Ev Egzersiz Grubu Ortanca (%25 / %75)	Z değeri	Etki büyüklüğü	p değeri
6-DYT	12,0 (1,5 / 24,3)	-3,0 (-11,5 / 24,8)	-1,211	NA	0,226
ÇİYKÖ-Fiziksel	6,3 (2,3 / 10,2)	-1,6 (-17,2 / 18,5)	-0,795	NA	0,427
ÇİYKÖ-Duygusal	2,5 (-10,0 / 15,0)	0,0 (-7,5 / 16,3)	-0,038	NA	0,970
ÇİYKÖ-Sosyal	0,0 (-10,0 / 7,5)	-5,0 (-11,3 / 0,0)	-1,386	NA	0,166
ÇİYKÖ-Okul	5,0 (-6,3 / 10,0)	0,0 (-8,8 / 12,5)	-0,419	NA	0,675
ÇİYKÖ-Toplam	3,8 (0,0 / 6,0)	-0,5 (-12,2 / 0,8)	-0,607	NA	0,544
VAS-İstirahat	-0,2 (-0,7 / 1,3)	0,5 (-1,3 / 0,8)	-1,059	NA	0,289
VAS-Aktivite	-1,1 (-2,1 / -0,4)	-0,3 (-1,1 / 0,6)	-1,894	NA	0,058
SLEDAI skoru	0,0 (-0,3 / 0,0)	0,0 (-2,0 / 0,5)	-0,089	NA	0,929

NA: Uygun değil 6-DYT: 6 dakika yürüme testi ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalite Ölçeği VAS: Vizüel Analog Skala SLEDAI: Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivitesi İndeksi

Gözetimli egzersiz grubunda egzersiz sonrası ölçülen parametrelerde belirgin iyileşmeler görülürken, ev egzersiz grubunda böyle bir değişim saptanmamıştır. 6-DYT mesafesi gözetimli egzersiz grubunda 12,0 metre artarken, ev egzersiz grubunda 3,0 metrelik bir düşüş gözlenmiştir ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,226$). ÇİYKÖ-Fiziksel sağlık puanı egzersiz grubunda 6,3 puan artarken, ev egzersiz grubunda 1,6 puan azalmıştır fakat bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı olmamıştır ($p=0,427$). ÇİYKÖ-Duygusal, Sosyal ve Okul puanlarında iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. ÇİYKÖ-Toplam puanı gözetimli egzersiz grubunda artarken, ev egzersiz grubunda değişim göstermemiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,544$). Ağrı skorları incelendiğinde, istirahat ağrısında iki grup arasında belirgin bir fark gözlenmezken, aktivite sırasında ağrı skoru gözetimli egzersiz grubunda anlamlı ölçüde azalmış, ev egzersiz grubunda ise değişim göstermemiştir. VAS-Aktivite skorunda gözetimli egzersiz grubunda belirgin bir düşüş olmasına rağmen, istatistiksel anlamlılık sınırında kalmıştır ($p=0,058$). SLEDAI skoru açısından iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı başlangıçlı sistemik lupus eritematozus, kronik seyri nedeniyle büyüyen çocuğun yaşamını olumsuz etkileyen bir romatizmal hastalıktır. Bu hastalarda, yaş ve cinsiyete uygun referans değerlerle karşılaştırıldığında genellikle düşük aerobik kapasite, azalmış fiziksel performans, artan yorgunluk ve zayıf fonksiyonel durum tespit edilmiştir.¹¹⁹ Fiziksel aktivite eksikliğinin, SLE hastalarında kontrol gruplarına kıyasla fizyolojik kapasiteyi ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini daha fazla bozduğu düşünülmektedir.⁶ Bu çerçevede egzersiz, SLE hastalarında fiziksel kısıtlılıkları gidermek ve yaşam kalitesini iyileştirmek amacıyla potansiyel bir farmakolojik olmayan tedavi yöntemi olarak önerilmektedir.^{11,12} Ancak, erişkin hastalar üzerinde yapılan araştırmaların aksine, çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında egzersiz programlarının etkisini değerlendiren çalışmalar oldukça sınırlıdır.

Literatüre bakıldığında çocukluk çağı başlangıçlı SLE'li hastalarda egzersiz programının etkisinin değerlendirildiği ilk çalışma, Prado ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, çocukluk çağı başlangıçlı SLE ve antifosfolipid sendromu ile takipli 15 yaşında bir erkek hasta fiziksel kapasite ve işlevselliğini artırmak amacıyla 12 haftalık bir aerobik egzersiz programına tabi tutulmuştur. Egzersiz programı öncesi ve sonrası hastaya VO₂max, maksimal egzersiz yoğunluğu, ventilatuar eşikteki egzersiz yoğunluğu ve yorgunluk süresini belirlemek için kademeli kardiyopulmoner testler uygulanmıştır. İşlevsellik, VAS ile değerlendirilmiştir. İnflamasyonla ilişkili laboratuvar parametreleri, egzersiz programının başlangıcında ve son antrenman seansından 48 saat sonra ölçülmüştür. Sonuçta tüm kardiyopulmoner parametrelerde (VO₂max, maksimal egzersiz yoğunluğu, yorgunluk süresinde) ve hareketin metabolik maliyetinde (enerji harcamasında ve VO₂'de) iyileşme gözlemlenmiştir. Hastalık aktivitesi ve kümülatif hasar skorları program sonrası değişmemiş ve egzersize bağlı inflamasyon alevlenmesi gözlenmemiştir. VAS puanları, hasta, ebeveyn ve hekim değerlendirmelerinde iyileşmiştir. Bu çalışma, 12 haftalık denetimli aerobik egzersiz programının çocukluk çağı başlangıçlı SLE ve antifosfolipid sendromu olan hastada aerobik kondisyonu ve fiziksel işlevi iyileştirmede güvenli ve etkili olabileceğine dair ilk kanıtı sunmuştur.¹²⁰

Prado ve arkadaşları tarafından yukarıda bahsedilen olgu sunumunu takiben ilk kez 2013 yılında çocukluk çağı başlangıçlı SLE'li hastalarda egzersiz programının

etkinliğinin değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışma yayınlanmıştır. Bu çalışmada fiziksel olarak aktif olmayan 19 çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastası rastgele iki gruba ayrılmıştır. 10 hasta denetimli orta şiddette aerobik egzersiz programı alırken 9 hasta eğitim almamıştır. Çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastaları başlangıçta ve 12 haftalık eğitimin ardından değerlendirilmiştir. Çalışmada egzersiz programı, 12 hafta boyunca haftada iki kez denetimli orta şiddette aerobik egzersiz antrenmanından oluşturulmuştur. Antrenman seansları, 5 dakikalık bir ısınma ile başlayıp, ardından 20-50 dakika süreyle koşu bandında aerobik egzersiz şeklinde düzenlenmiştir (her dört haftada bir aerobik antrenman süresine 10 dakika eklenecek şekilde). Ana ölçümler, VO₂max, kronotropik rezerv ve kalp atış hızının iyileşmesi (egzersiz zirvesindeki kalp atış hızı ile egzersiz sonrası birinci dakika ve ikinci dakika arasındaki fark) olarak belirlenmiştir. Çalışmanın sonunda egzersiz yapmayan çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarında çalışma sonu ölçümlerinde kardiyorespiratuvar parametrelerde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Buna karşılık, egzersiz programı uygulayan grupta yorgunluk hissetme süresi, maksimum koşu bandı hızı, VO₂max, kronotropik rezerv ve egzersiz zirvesindeki kalp atış hızı ile egzersiz sonrası kalp hızının birinci-ikinci dakika arasındaki fark değerlerinde anlamlı değişiklik saptanmıştır. Egzersiz programı sonrasında, hastaların kardiyorespiratuvar parametreleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark olmadığı, ANOVA analizi ile doğrulanmıştır. Çalışma boyunca hastalık aktivite skorları sabit kalmıştır.¹²¹ Prado ve arkadaşlarının yayınladığı olgu sunumu ve randomize kontrollü çalışma bizim çalışmamız ile karşılaştırıldığında; bizim çalışmamızda çocukluk çağı başlangıçlı SLE'li 10 hasta, eklem hareket açıklığı, kuvvetlendirme, core stabilizasyon-mobilizasyon ve denge-propriyosepsiyon egzersizlerinden oluşan 6 haftalık gözetimli kombine egzersiz programına dahil edilmiştir. Çalışmamızın başlangıç ve bitiş ölçümlerine göre gözetimli egzersiz programı uygulanan grupta submaksimal aerobik kapasitenin bir göstergesi olan 6 dakika yürüme mesafesinde ve ÇİYKÖ fiziksel sağlık alt ölçek puanında anlamlı artış saptanmıştır. Bu sonuç Prado ve arkadaşlarının çalışmasını destekler niteliktedir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da çalışma sonunda hem gözetimli egzersiz programı uygulanan grupta hem de ev egzersiz grubunda hastalık aktivitesinde değişiklik saptanmamıştır. Olgu sunumunda işlevsellik VAS aracılığıyla değerlendirilirken bizim çalışmamızda istirahat ve aktivite sırasında kas-iskelet sistemi ağrıları VAS ile değerlendirilmiştir. Olgu sunumunda VAS puanları hem hasta hem

ebeveyn hem de hekim değerlendirmelerinde iyileşmiştir. Bizim çalışmamızda ise VAS sadece hastalar tarafından değerlendirilmiş olup gözetimli egzersiz programı uygulanan grupta çalışmanın sonunda başlangıca göre VAS puanlarında aktivite sırasında anlamlı şekilde azalma (iyileşme) saptanmış iken istirahat puanlarında anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

Sieczkowska ve arkadaşları tarafından COVID-19 pandemisi sırasında SLE veya juvenil idiyopatik artrit (JİA) tanılı ergen hastalarda 12 haftalık ev tabanlı egzersiz uygulamasının kabul edilebilirliğini araştırmak ve uygulamanın sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, uyku kalitesi ve mental sağlık parametreleri üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır. 21 çocukluk çağı başlangıçlı SLE ve 30 JİA tanılı hasta, Güçler ve Güçlülükler Anketi, ÇİYKÖ ve Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ile kantitatif olarak analiz edilirken; 8 çocukluk çağı başlangıçlı SLE ve 11 JİA tanılı hasta nitel analiz kapsamında değerlendirilmiştir. Genel olarak, nitel veriler egzersiz programının iyi kabul edildiğini ve pandemi sırasında çocukluk çağı başlangıçlı SLE ve JİA hastalarında algılanan sağlıkla ilgili yaşam kalitesi ve yorgunluk üzerinde iyileşme sağladığını göstermiştir. Ancak, kantitatif sonuçların elde edildiği Güçler ve Güçlülükler Anketi, ÇİYKÖ ve Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi skorlarının ortalama değerlerinde başlangıç ile egzersiz uygulaması sonrası arasında anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.¹²² Bizim çalışmamızda ev egzersiz grubunda 6 dakika yürüme mesafesi, ÇİYKÖ toplam puan ve tüm alt ölçeklerde, VAS aktivite ve istirahat verilerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Sieczkowska ve arkadaşlarının çalışmasında egzersizin çocukluk çağı SLE hastalarında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirdiği nitel verilerle desteklenirken, kantitatif ölçümlerde anlamlı değişiklik olmaması, bizim çalışmamızın ev egzersiz grubunun kantitatif ölçümlerinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmaması ile benzer bir sonuç göstermektedir. Sonuç olarak, her iki çalışmanın da ev egzersiz grubunda benzer sonuçlara sahip olması, egzersizin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesine ve fonksiyonel kapasiteye olumlu katkılar sağlasa da, bu iyileşmelerin objektif ölçümlerle yansıtılamayabileceğini göstermektedir. Bulgular, bireysel ev egzersiz programlarının klinik etkinliğini artırmak için daha fazla motivasyon, süpervizyon veya dijital desteklerin (örneğin tele-rehabilitasyon) gerekebileceğini düşündürmektedir.

Abrahão ve arkadaşları tarafından kardiyovasküler egzersiz programı ile direnç egzersiz programının, erişkin SLE hastalarında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi, depresyon

şiddeti, hastalık aktivitesi ve aerobik kapasite üzerine etkilerinin değerlendirildiği randomize kontrollü bir çalışma düzenlenmiştir. Kardiyovasküler egzersiz programı 12 hafta, haftada 3 gün, egzersiz şiddeti kalp hızı rezervinin %65-75'i olacak şekilde, 10 dakikalık bir ısınma periyodu, hedef kalp hızında 30 dakikalık egzersiz (yürüme ve bisiklet ergometresi ile) ve 10 dakikalık bir soğuma periyodu; direnç egzersiz programı ise 12 hafta, haftada 3 gün, serbest ağırlık ve elastik bant egzersizlerinden oluşan 50 dakikalık bir antrenman programı şeklinde düzenlenmiştir. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi için 36 Maddelik Kısa Form Sağlık Anketi (SF-36), depresyon şiddeti için Beck Depresyon Envanteri (BDI), hastalık aktivitesi için SLE Hastalık Aktivite İndeksi (SLEDAI) ve aerobik kapasite için 12 dakikalık yürüme testi kullanılmıştır. SF-36 skorlarında iyileşme, 12 haftalık uygulama sonrasında hem kardiyovasküler antrenman hem de direnç antrenman gruplarında (direnç antrenman grubunda canlılık alt ölçeği hariç) tüm alt ölçeklerde gözlenmiş, ancak kontrol grubunda böyle bir iyileşme bulunmamıştır. Kardiyovasküler antrenman grubundaki hastalarda, uygulama sonrasında SF-36 alt ölçeklerinden fiziksel rol işlevselliği ve canlılık alt ölçeklerinde direnç antrenman ve kontrol grubundaki hastalardan daha yüksek SF-36 skorları (daha iyi sağlık durumu) bildirilmiştir. Depresyon şiddeti açısından gruplar arasında istatistiksel bir fark bulunmamıştır. 12 haftalık uygulama sonrasında, kardiyovasküler antrenman grubundaki hastalar, 12 dakikalık yürüme testi ile ölçülen aerobik kapasitede direnç antrenman ve kontrol gruplarındaki hastalardan daha yüksek değerlere sahip olduğu saptanmıştır. Hiçbir egzersiz programı hastalık aktivitesinde bir değişiklik ile ilişkilendirilmemiştir.¹²³ Bizim çalışmamız Abrahão ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak çocuklarla yapılan gözetimli kombine egzersiz programıydı ve 6 hafta sürdü. Abrahão ve arkadaşlarının çalışması ile çalışmamızın egzersiz programı farklı olmakla birlikte, submaksimal aerobik kapasitenin göstergesi olan yürüme mesafesinde (bizim çalışmamızda 6 dakika, Abrahão ve arkadaşlarının çalışmasında 12 dakika) her iki çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır. Abrahão ve arkadaşlarının çalışmasında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi için kullanılan SF-36 skorlarında iyileşme, hem kardiyovasküler antrenman hem de direnç antrenman gruplarında (direnç antrenman grubunda canlılık alt ölçeği hariç) tüm alt ölçeklerde gözlenmekteyken; bizim çalışmamızda ise yaşam kalitesi için kullandığımız ÇİYKÖ'nün fiziksel sağlık alt ölçeğinde ve toplam puanda gözetimli egzersiz grubunda anlamlı iyileşme saptanmıştır.

Bu sonuçlar, SLE hastalarında egzersiz programlarının daha kısa sürede bile aerobik kapasiteyi artırabileceğini ancak yaşam kalitesinin tüm birleşenleri üzerindeki etkilerinin ortaya çıkması için daha uzun süreli programlara ihtiyaç duyulabileceğini göstermektedir. Her iki çalışmada da tüm hasta gruplarında hastalık aktivitesinde değişiklik saptanmamıştır.

Boström ve arkadaşları tarafından bir yıllık fiziksel aktivite programının aerobik kapasite, fiziksel aktivite alışkanlıkları ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla 35 lupuslu kadın hastanın dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Uygulama, 0-3 ay arasında eğitim, denetimli şekilde haftada 2 gün ağırlıklı olarak aerobik egzersiz ve dayanıklılık egzersizleri; 4-12 ay arasında ilk 3 ayda uygulanan yüksek yoğunluklu aerobik grup egzersizi programına ait video veya ses kasetleri yardımıyla bireysel olarak gerçekleştirilmiştir. Kontrol grubu ise mevcut medikal tedavisine devam etmiştir. Ölçütler VO₂max, öz bildirime dayalı fiziksel aktivite alışkanlıkları ve SF-36 şeklinde belirlenmiştir. VO₂max ve yüksek yoğunluklu fiziksel aktivite sıklığı, gruptan bağımsız olarak çalışma süresince artmıştır. Ancak başlangıçta ve bir yıllık çalışma süresince gruplar arasında VO₂max değerinde ve yüksek yoğunluklu fiziksel aktivite sıklığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Gruplar arasında zamanla, SF-36'nın mental sağlık dışındaki (uygulama grubunda sadece 6. ayda anlamlı bir artış) alt ölçekler için anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında egzersiz grubunda yüksek yoğunluklu fiziksel aktivite sıklığında ve aerobik kapasitede herhangi bir fark saptanmaması, tekrar edilen ölçümlerin ve egzersiz testlerinin kontrol grubunda muhtemelen fiziksel aktiviteyi motive etmiş olması ve bu durumun aerobik kapasiteyi artırmış olması şeklinde açıklanabilir.¹¹²

Yorgunluk, SLE hastalarının en yaygın şikayetlerinden biridir ve hastaların %81'ini etkileyebilir. Yorgunluk, hastalık inaktif olduğunda bile mevcut olabilir ve SLE'de günlük yaşam aktivitelerinin olumsuz etkilenmesine ve iş gücü kaybına yol açabilir.^{7,124} Çeşitli çalışmalar, SLE hastalarının kontrol gruplarına kıyasla daha yorgun, daha düşük kardiyovasküler kapasite ve kas gücüne sahip olduğunu göstermiştir. Düzenli egzersizin, fiziksel ve zihinsel yorgunluğu azaltarak enerji seviyelerini artırabileceği hipotezi öne sürülmüştür. Avaux ve arkadaşları, bu hipotezle yorgunluktan muzdarip 45 SLE hastasını 3 gruba (denetimli egzersiz grubu, ev egzersiz grubu, kontrol grubu) randomize etmiştir. İki uygulama grubunun da 12 hafta boyunca haftada 3 saat dayanıklılık ve güçlendirme

egzersizlerini içeren egzersiz programı yapmaları istenmiştir. Hastalar egzersizlerin sonunda 3. ayda yorgunluk şiddeti ölçeği, tahmin edilen maksimum kalp hızının %75'inde fiziksel çalışma kapasitesi ve modifiye Borg ölçeği ile değerlendirilmiştir. Denetimli egzersiz grubu ve ev egzersiz grubunda, 3. ayda yorgunluk şiddeti ölçeğinde istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülürken, fiziksel çalışma kapasitesi ve Borg ölçeği hiçbir grupta iyileşme göstermemiştir. Şaşırtıcı şekilde, egzersiz programına daha az uyumlu hastalar, daha uyumlu hastalar kadar yorgunlukta iyileşme göstermiştir. Bu durum, yorgunluk üzerindeki olumlu etkinin yalnızca egzersizle ilişkili olmayabileceği olasılığını gündeme getirmiştir.¹²⁵

Egzersiz programlarının sağlık üzerine etkileri sadece fiziksel fonksiyonlar değil bilişsel fonksiyonlar açısından da değerlendirilmiştir. Kao ve arkadaşları, kombine egzersiz uygulamasının SLE hastalarında hem fiziksel hem de bilişsel fonksiyonlar üzerine etkilerini değerlendirdiği bir çalışma düzenlemiştir. Düzenli egzersiz yapmayan kadın SLE hastaları, kontrol ve egzersiz gruplarına ayrılmıştır. Orta şiddetli aerobik egzersiz ile direnç antrenmanını içeren 12 hafta (haftada 5 gün) bir program tasarlanmıştır. Fiziksel kondisyon iki kilometre yürüyüş testi ve kardiyorespiratuar fitness indeksi kullanılarak; yürütücü fonksiyonlar, go/no-go testi ve Stroop testi kullanılarak ölçülmüştür. Kombine egzersiz uygulamasının 12 hafta sonunda, egzersiz grubunda fitness indeksi ve go/no-go testindeki uyarılara reaksiyon süresi açısından anlamlı iyileşmeler gözlemlenmiş iken, Stroop testindeki uyarılara reaksiyon süresinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Her iki gruptaki hastalık aktiviteleri de çalışma sonunda önemli bir değişiklik göstermemiştir. Bulgular, düzenli orta şiddetli aerobik egzersiz ile direnç antrenmanının, SLE hastalarının fiziksel ve yürütücü fonksiyonlarını iyileştirdiğini, hastalık aktivitesini kötüleştirmeden bu iyileşmeyi sağladığını göstermektedir.¹²⁶

Bogdanovic ve arkadaşlarının SLE hastalarında egzersiz programlarının yorgunluk, yaşam kalitesi ve depresyon üzerine etkilerini değerlendirdiği çalışmada 30 SLE'li kadından oluşan bir grup, 6 hafta boyunca haftada 3 kez 15 dakika bisiklet ergometresi ile aerobik antrenman yaparken, diğer 30 kişilik SLE'li kadın grubu, aynı süre zarfında haftada 3 kez 30 dakika izotonik egzersiz yapmıştır. Yorgunluk Şiddeti Ölçeği, 36 Maddelik Kısa Form Sağlık Anketi (SF-36) ve Beck Depresyon Envanteri başlangıçta ve 6 hafta sonunda analiz edilmiştir. Egzersiz programından önce ve sonra yaşam kalitesinin

değerlendirildiği SF-36'nın tüm alt ölçeklerinde, yorgunluk ve depresyon ölçeklerinde anlamlı iyileşme saptanmıştır. Sürekli fiziksel aktivite, türüne bakılmaksızın, SLE hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirmiştir.¹²⁷

Tench ve arkadaşları tarafından SLE hastalarında yapılan bir çalışmada, aerobik ve gevşeme egzersiz programının yorgunluk, uyku kalitesi, yaşam kalitesi ve duygudurum üzerine etkileri incelenmiştir. Aerobik egzersiz grubunda hastalardan 12 hafta boyunca haftada en az üç kez, 30-50 dakika süresince, maksimum oksijen tüketimlerinin %60'ına karşılık gelen bir kalp atış hızıyla evde egzersiz yapmaları istenmiştir. Bu grupta hastalar her iki haftada bir gözetimli bir egzersiz seansına katılmıştır. Gevşeme egzersiz grubunda ise hastalardan sessiz, sıcak ve karanlık bir odada haftada en az üç kez, 30 dakikalık gevşeme ses kaydını dinlemeleri ve her iki haftada bir gözetimli bir gevşeme seansına katılmaları istenmiştir. 12 haftalık tedavi sonunda yorgunluk için kullanılan 3 ölçekten sadece birinde aerobik egzersiz grubunda anlamlı bir iyileşme gözlemlenmiştir. Diğer semptomatik ölçümler ve fizyolojik ölçümlerde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.¹²⁸

Egzersiz programlarının fiziksel fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkileri iyi bilinmekle birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar bilişsel ve psikososyal işlevsellik üzerindeki etkilerini de incelemektedir. Kao ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, orta şiddetli aerobik egzersiz ile direnç antrenmanının, SLE hastalarında fiziksel kondisyon ve yürütücü fonksiyonlar açısından anlamlı iyileşmelere yol açtığını göstermektedir.¹²⁶ Benzer şekilde, Bogdanovic ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, aerobik veya izotonik egzersiz uygulamalarının yorgunluk, yaşam kalitesi ve depresyon üzerinde olumlu etkiler sağladığı belirtilmiştir.¹²⁷ Ancak, Tench ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, özellikle aerobik egzersizin yorgunluk, uyku kalitesi ve duygudurum üzerindeki etkilerinin sınırlı olduğunu göstermektedir.¹²⁸ Bizim çalışmamızda, egzersiz programının çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarının psikososyal işlevselliği üzerindeki etkileri, ÇİYKÖ'nün duygusal ve sosyal işlevsellik alt ölçekleri aracılığıyla değerlendirildi. Gözetimli ve ev egzersiz grubunda bu alt ölçeklerde anlamlı bir iyileşme saptanmadı. Bu sonuç, özellikle psikososyal işlevselliğin, fiziksel fonksiyonlar veya bilişsel süreçlerden daha karmaşık ve çok boyutlu bir şekilde etkilendiğini düşündürmektedir. Ayrıca, egzersizin psikososyal işlevsellik üzerindeki etkilerinin kısa vadede ortaya çıkmayabileceği, daha uzun süreli takiplerin gerekli olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürdeki

Çalışmaların sonuçları ile bizim bulgularımız arasındaki farklılıklar, çeşitli faktörlerden kaynaklanıyor olabilir. Psikososyal işlevselliğın gelişimi, egzersiz dışında sosyal destek, stres düzeyi, hastalık süresi ve bireysel başa çıkma mekanizmaları gibi birçok faktörden etkilenmektedir. Bulgularımız, fiziksel aktivitenin psikososyal işlevsellik üzerindeki etkilerini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Özellikle, egzersiz programlarının süresi, şiddeti ve türünün, psikososyal işlevsellik üzerindeki etkilerini daha iyi belirleyebilmek adına, uzun vadeli ve geniş ölçekli çalışmalar gerekmektedir.

Keramiotou ve arkadaşları, SLE hastalarında üst ekstremite egzersiz programının el fonksiyonu, günlük aktivitelerdeki performans ve yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla yaptığı çalışmada hastalar, kontrol grubu veya 12 hafta boyunca bir el terapisti tarafından bireyselleştirilmiş 30 dakikalık günlük üst ekstremite egzersiz programı alan egzersiz grubuna randomize edilmiştir. Her iki grup için günlük aktivitelerin performansı Kol, Omuz ve El Engellilikleri Anketi ve Sağlık Değerlendirme Anketi ile; kavrama ve pinch gücü Jamar dinamometresi ve pinch ölçüm aracıyla; el becerisi Purdue pegboard testi ile; yaşam kalitesi Lupus Yaşam Kalitesi Anketi'yle; ağrı seviyesi VAS skoru ile 0, 6, 12 ve 24. haftalarda değerlendirilmiştir. Günlük aktivite performansı, kavrama gücü, pinch gücü, Lupus Yaşam Kalitesi Anketi-fiziksel sağlık ve yorgunluk skoru, VAS skoru ve el beceri testi açısından iki grup arasında başlangıçtan 6, 12 ve 24. haftalara kadar önemli farklar gözlenmiştir. Egzersiz ile hastalık aktivitesi veya ilaç kullanımı arasında herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.¹²⁹ Bizim alışmamız Keramiotou ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak ocuk SLE'li hastalarda tüm vücuda yönelik bir grup egzersiz programıydı ve 6 hafta sürmüştü. Keramiotou ve arkadaşlarının çalışması ile çalışmamız egzersiz programı açısından farklı olmakla birlikte, yaşam kalitesi anketleri fiziksel sağlık ölçeklerinde ve VAS skorunda (bizim çalışmamızda aktivite sırasındaki VAS skorunda) her iki çalışmada da istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır. Her iki çalışmada da hastalık aktivitesinde kötüleşme saptanmamıştır. Literatürde yer alan egzersiz programlarının çoğu, lupuslu hastalarda tüm vücudu kapsayan genel egzersiz yaklaşımlarına odaklanmaktadır. Bununla birlikte, Keramitou ve arkadaşları, lupus hastalarında sadece üst ekstremiteye yönelik uyguladıkları egzersiz programının, hastaların fonksiyonel kapasitesinde ve yaşam kalitesinde olumlu sonuçlar doğurduğunu ortaya koymuştur. Bu bulgu, egzersizin daha

spesifik bölgelerde, özellikle üst ekstremitede uygulanmasının da önemli faydalar sağlayabileceğini göstermektedir. Bu tür hedeflenmiş egzersiz programları, hastaların ağrı seviyelerini azaltma ve hareketliliklerini artırmada etkin bir seçenek olabilir.



6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çocukluk çağı başlangıçlı sistemik lupus eritematozus hastalarında grup egzersiz programının hastaların fiziksel kapasite, yaşam kalitesi, ağrı ve hastalık aktivitesi üzerine etkisinin incelendiği bu çalışmada, değerlendirilen parametreler göz önünde bulundurulduğunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Gözetimli egzersiz programı uygulanan grupta 6 dakika yürüme mesafesinde anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,021$).
2. Gözetimli egzersiz programı uygulanan grupta Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği fiziksel sağlık alt ölçeğinde anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,014$).
3. Gözetimli egzersiz programı uygulanan grupta Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği toplam puanında anlamlı artış saptanmıştır ($p=0,046$).
4. Gözetimli egzersiz programı uygulanan grupta Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği duygusal işlevsellik, sosyal işlevsellik ve okul işlevsellik alt ölçeklerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır.
5. Gözetimli egzersiz programı uygulanan grupta ağrı değerlendirmesinde, istirahat halindeki ağrı düzeyinde anlamlı bir fark bulunmazken, aktivite sırasında hissedilen ağrının (VAS-Aktivite) egzersiz sonrasında anlamlı düzeyde azaldığı gözlenmiştir ($p=0,009$).
6. Gözetimli egzersiz programı uygulanan grupta egzersiz sonrası anlamlı iyileşme gösteren parametrelerin birbirleriyle olan ilişkisini inceleyen korelasyon analizinde, tüm değişkenler arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).
7. Ev egzersizleri yapan grupta 6 dakika yürüme testinde, ÇİYKÖ tüm ölçeklerinde ve VAS skorlarında iyileşme saptanmamıştır ($p>0,05$).
8. Hem gözetimli egzersiz programı uygulanan grupta hem de ev egzersizleri yapan grupta hastalık aktivitesinde (SLEDAI) egzersiz programı öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
9. Hastaların egzersiz öncesi ve sonrasında ölçülen değerleri arasındaki farkın gruplar arasında karşılaştırılmasında ise istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Literatür gözden geçirildiğinde, çalışmamız çocukluk çağı SLE hastalarına birden

fazla egzersiz türünü birleştirip uygulayan, fiziksel kapasite, yaşam kalitesi, ağrı ve hastalık aktivitesine odaklanan ilk çalışma olduğu görülmektedir. Çalışmamızda gözetimli egzersiz programı uygulanan grup ile ev egzersizleri yapan grup arasında değerlendirme ölçeklerinde fark saptanmamıştır. Gözetimli egzersiz programı uygulanan grup ile ev egzersizleri yapan grup arasında ölçeklerde istatistiksel anlamlı fark saptanmamasına muhtemelen örneklem büyüklüğümüzün nispeten küçük olması, literatüre kıyasla uygulanan egzersiz program süresinin kısa olması, ev egzersiz grubunda süpervizyon eksikliği olması ve ev egzersiz grubunun hastalık aktivitesinin daha fazla olması gibi kısıtlılıklar neden olmuş olabilir. Bir diğer kısıtlılığımız egzersiz yapmayan kontrol grubu eksikliğidir. Kontrol grubunun olmaması, egzersiz müdahalelerinin etkisini doğal hastalık seyriyle karşılaştırmayı güçleştirmiştir. Gözetimli egzersiz grubunda birden fazla sonucun iyileşmesi, doktor gözetiminde atletik performans koçu tarafından uygulanan grup egzersiz programının bu hasta popülasyonundaki faydalı rolünü vurgulamaktadır. Bu programın, çocukluk çağı başlangıçlı SLE hastalarımızda hastalık aktivitesinde alevlenme oluşturmadağı için güvenli olduğu düşünülmektedir. Çocukluk çağı başlangıçlı SLE’li hastalar, fiziksel kondisyon, yaşam kalitesi ve kas-iskelet sistemi ağrılarını iyileştirmek için düzenli olarak kombine egzersiz yapmaya teşvik edilebilirler. Bu karmaşık hastalık üzerinde egzersizin etkilerini net değerlendirmek, ideal egzersiz tipi, süresi ve denetim düzeyini belirlemek için daha büyük ölçekli bir çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. **Smith EMD, Lythgoe H, Midgley A, Beresford MW, Hedrich CM.** Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: update on clinical presentation, pathophysiology and treatment options. *Clinical Immunology*. **2019**; 209:108274.
2. **Kamphuis S, Silverman ED.** Prevalence and burden of pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Rheumatology*. **2010**; 6:538-546.
3. **Charras A, Smith E, Hedrich CM.** Systemic lupus erythematosus in children and young people. *Current rheumatology reports*. **2021**; 23:1-15.
4. **Mahieu MA, Ahn GE, Chmiel JS, Dunlop DD, Helenowski IB, Semanik P, et al.** Fatigue, patient reported outcomes, and objective measurement of physical activity in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. **2016**; 25:1190-1199.
5. **Pettersson S, Boström C, Eriksson K, Svenungsson E, Gunnarsson I, Henriksson EW.** Lifestyle habits and fatigue among people with systemic lupus erythematosus and matched population controls. *Lupus*. **2015**; 24:955-965.
6. **Pinto AJ, Miyake CNH, Benatti FB, Silva CA, Sallum AME, Borba E, et al.** Reduced aerobic capacity and quality of life in physically inactive patients with systemic lupus erythematosus with mild or inactive disease. *Arthritis Care & Research*. **2016**; 68:1780-1786.
7. **Tench C, Bentley D, Vleck V, McCurdie I, White P, D'Cruz D.** Aerobic fitness, fatigue, and physical disability in systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. **2002**; 29:474-481.
8. **Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al.** World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British journal of sports medicine*. **2020**; 54:1451-1462.
9. **Eriksson K, Svenungsson E, Karreskog H, Gunnarsson I, Gustafsson J, Möller S, et al.** Physical activity in patients with systemic lupus erythematosus and matched controls. *Scandinavian journal of rheumatology*. **2012**; 41:290-297.

10. Margiotta DPE, Basta F, Dolcini G, Batani V, Lo Vullo M, Vernuccio A, et al. Physical activity and sedentary behavior in patients with systemic lupus erythematosus. *PloS one*. **2018**; 13:193728.
11. Robb-Nicholson LC, Daltroy L, Eaton H, Gall V, Wright E, Hartley LH, et al. Effects of aerobic conditioning in lupus fatigue: a pilot study. *Rheumatology*. **1989**; 28:500-505.
12. Miossi R, Benatti FB, Lúciade de Sá Pinto A, Lima FR, Borba EF, Prado DML, et al. Using exercise training to counterbalance chronotropic incompetence and delayed heart rate recovery in systemic lupus erythematosus: a randomized trial. *Arthritis Care & Research*. **2012**; 64:1159-1166.
13. Parodis I, Girard-Guyonvarc'h C, Arnaud L, Distler O, Domján A, Van den Ende CHM, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological management of systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **2023**.
14. Fortuna G, Brennan MT. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dental Clinics*. **2013**; 57:631-655.
15. Tarr T, Dérfalvi B, Győri N, Szántó A, Siminszky Z, Malik A, et al. Similarities and differences between pediatric and adult patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. **2015**; 24:796-803.
16. Hedrich CM, Smith EMD, Beresford MW. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus (jSLE)-Pathophysiological concepts and treatment options. *Best practice & research Clinical rheumatology*. **2017**; 31:488-504.
17. Felten R, Lipsker D, Sibilia J, Chasset F, Arnaud L. The history of lupus throughout the ages. *Journal of the American Academy of Dermatology*. **2022**; 87:1361-1369.
18. Kumar Y, Bhatia A, Minz RW. Antinuclear antibodies and their detection methods in diagnosis of connective tissue diseases: a journey revisited. *Diagnostic pathology*. **2009**; 4:1-10.
19. Hench PS, Slocumb CH, Barnes AR, Smith HL, Polley HF, Kendall EC, et al. The Effects of the Adrenal Cortical Hormone 17-Hydroxy-11-Dehydrocortieosterone (Compound E) on the Acute Phase of Rheumatic Fever: Preliminary Report. In Proceedings of Staff Meetings of the Mayo Clinic, **1949**:277-97.

20. **Dubois EL.** Nitrogen mustard in treatment of systemic lupus erythematosus. *AMA Archives of Internal Medicine.* **1954**; 93:667-672.
21. **Cruchaud A, Pometta D, Rouso C.** Treatment of systemic lupus erythematosus with antimetabolites. Relations between the clinical course and immunological reactions. *Helvetica Medica acta. Supplementum.* **1967**; 47:141-142.
22. **Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al.** Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *New England Journal of Medicine.* **2005**; 353:2219-2228.
23. **Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al.** Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *Journal of the American Society of Nephrology.* **2009**; 20:1103-1112.
24. **Petschner F, Walker UA, Schmitt-Gräff A, Uhl M, Peter HH.** “Catastrophic systemic lupus erythematosus” with Rosai-Dorfman sinus histiocytosis. Successful treatment with anti CD20/rituximab. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift.* **2001**; 126:998-1001.
25. **Zhang J, Roschke V, Baker KP, Wang Z, Alarcón GS, Fessler BJ, et al.** Cutting edge: a role for B lymphocyte stimulator in systemic lupus erythematosus. *The Journal of Immunology.* **2001**; 166: 6-10.
26. **Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al.** Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* **2011**; 377: 721-731.
27. **Papadimitraki ED, Isenberg DA.** Childhood-and adult-onset lupus: an update of similarities and differences. *Expert review of clinical immunology.* **2009**; 5: 391-403.
28. **Mina R, Brunner HI.** Pediatric lupus—are there differences in presentation, genetics, response to therapy, and damage accrual compared with adult lupus? *Rheumatic Disease Clinics.* **2010**; 36:53-80.
29. **Krasselt M, Baerwald C.** Sex, symptom severity, and quality of life in rheumatology. *Clinical reviews in allergy & immunology.* **2019**; 56:346-361.

30. Riveros Frutos A, Casas I, Rúa-Figueroa I, López-Longo FJ, Calvo-Alén J, Galindo M, et al. Systemic lupus erythematosus in Spanish males: a study of the Spanish Rheumatology Society Lupus Registry (RELESSER) cohort. *Lupus*. 2017; 26:698-706.
31. Balci S, Ekinci RMK, Bayazit AK, Melek E, Dogruel D, Altintas DU, et al. Juvenile systemic lupus erythematosus: a single-center experience from southern Turkey. *Clinical Rheumatology*. 2019; 38:1459-1468.
32. Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, Caeiro F, Massardo L, Villa AR, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis & Rheumatism*. 2005; 52:1138-1147.
33. Deafen D, Escalante A, Weinrib L, Horwitz D, Bachman B, Roy-Burman P, et al. A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1992; 35:311-318.
34. Catalina MD, Owen KA, Labonte AC, Grammer AC, Lipsky PE. The pathogenesis of systemic lupus erythematosus: harnessing big data to understand the molecular basis of lupus. *Journal of autoimmunity*. 2020; 110:102359.
35. Omarjee O, Picard C, Frachette C, Moreews M, Rieux-Laucat F, Soulas-Sprauel P, et al. Monogenic lupus: dissecting heterogeneity. *Autoimmunity Reviews*. 2019; 18:102361.
36. 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; 48:2100-2110.
37. Scofield RH, Bruner GR, Namjou B, Kimberly RP, Ramsey-Goldman R, Petri M, et al. Klinefelter's syndrome (47, XXY) in male systemic lupus erythematosus patients: support for the notion of a gene-dose effect from the X chromosome. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008; 58:2511-2517.
38. Crawford JD, Wang H, Trejo-Zambrano D, Cimbro R, Talbot Jr CC, Thomas MA, et al. The XIST lncRNA is a sex-specific reservoir of TLR7 ligands in SLE. *JCI insight*. 2023; 8.
39. Lehmann P, Homey B. Clinic and pathophysiology of photosensitivity in lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*. 2009; 8:456-461.

40. **Harel-Meir M, Sherer Y, Shoenfeld Y.** Tobacco smoking and autoimmune rheumatic diseases. *Nature clinical practice Rheumatology*. **2007**; 3:707-715.
41. **Parisis D, Bernier C, Chasset F, Arnaud L.** Impact of tobacco smoking upon disease risk, activity and therapeutic response in systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*. **2019**; 18:102393.
42. **Hanlon P, Avenell A, Aucott L, Vickers MA.** Systematic review and meta-analysis of the sero-epidemiological association between Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*. **2014**; 16:1-11.
43. **Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, Aubrun E, Fain O, Ruel M, et al.** The Risk of Systemic Lupus Erythematosus Associated With Vaccines: An International Case-Control Study. *Arthritis & Rheumatology*. **2014**; 66:1559-1567.
44. **Gatto M, Zen M, Ghirardello A, Bettio S, Bassi N, Iaccarino L, et al.** Emerging and critical issues in the pathogenesis of lupus. *Autoimmunity reviews*. **2013**; 12:523-536.
45. **Choi J, Kim ST, Craft J.** The pathogenesis of systemic lupus erythematosus—an update. *Current opinion in immunology*. **2012**; 24:651-657.
46. **Trindade VC, Carneiro-Sampaio M, Bonfa E, Silva CA.** An update on the management of childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Pediatric Drugs*. **2021**; 23:331-347.
47. **Tsokos GC.** Systemic Lupus Erythematosus. *The New England Journal of Medicine*. **2011**; 365:2110-2121.
48. **Suárez-Fueyo A, Bradley SJ, Tsokos GC.** T cells in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in immunology*. **2016**; 43:32-38.
49. **Mahajan A, Herrmann M, Muñoz LE.** Clearance deficiency and cell death pathways: a model for the pathogenesis of SLE. *Frontiers in immunology*. **2016**; 7:35.
50. **Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, et al.** Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Science translational medicine*. **2011**; 3:73-74.

51. **Garcia-Romo GS, Caielli S, Vega B, Connolly J, Allantaz F, Xu Z, et al.** Netting neutrophils are major inducers of type I IFN production in pediatric systemic lupus erythematosus. *Science translational medicine*. **2011**; 3:7375.
52. **Weinstein A, Alexander RV, Zack DJ.** A review of complement activation in SLE. *Current rheumatology reports*. **2021**; 23:1-8.
53. **Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al.** 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & rheumatology*. **2019**; 71:1400-1412.
54. **Aggarwal A, Srivastava P.** Childhood onset systemic lupus erythematosus: how is it different from adult SLE? *International journal of rheumatic diseases*. **2015**; 18:182-191.
55. **Stojan G, Petri M.** Anti-C1q in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. **2016**; 25:873-877.
56. **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**; 349:1526-1533.
57. **Dema B, Charles N.** Autoantibodies in SLE: specificities, isotypes and receptors. *Antibodies*. **2016**; 5:2.
58. **Gomes RC, Silva MF, Kozu K, Bonfá E, Pereira RM, Terreri MT, et al.** Features of 847 Childhood-Onset Systemic Lupus Erythematosus Patients in Three Age Groups at Diagnosis: A Brazilian Multicenter Study. *Arthritis care & research*. **2016**; 68:1736-1741.
59. **Bader-Meunier B, Armengaud JB, Haddad E, Salomon R, Deschênes G, Koné-Paut I, et al.** Initial presentation of childhood-onset systemic lupus erythematosus: a French multicenter study. *The Journal of pediatrics*. **2005**; 146:648-653.
60. **Aikawa NE, Jesus AA, Lippa BL, Lippa BL, Silva CA, Sampaio MC, et al.** Organ-specific autoantibodies and autoimmune diseases in juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile dermatomyositis patients. *Pediatric Rheumatology*. **2012**; 10:1-1.

61. **Ravelli A, Wisnieski JJ, Ramenghi B, Ballardini G, Zonta L, Martini A.** IgG autoantibodies to complement C1q in pediatric-onset systemic lupus erythematosus. *Clinical and experimental rheumatology*. **1997**; 15:215-219.

62. **Silverman ED, Benseler SM.** Systemic Lupus Erythematosus. *Pediatric Clinics of North America*. **2005**; 443-467.

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

64. **Weiss JE.** Pediatric systemic lupus erythematosus: more than a positive antinuclear antibody. *Pediatrics in Review*. **2012**; 33:62-73.

65. **Cardinali C, Caproni M, Bernacchi E, Amato L, Fabbri P.** The spectrum of cutaneous manifestations in lupus erythematosus-the Italian experience. *Lupus*. **2000**; 9:417-423.

66. **Grossman JM.** Lupus arthritis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. **2009**; 23:495-506.

67. **Maazoun F, Frikha F, Snoussi M, Kaddour N, Masmoudi H, Bahloul Z.** Systemic lupus erythematosusmyositis overlap syndrome: report of 6 cases. *Clinics and practice*. **2011**; 1:89.

68. **Yang Y, Kumar S, Lim LSH, Silverman ED, Levy DM.** Risk factors for symptomatic avascular necrosis in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. **2015**; 42:2304-2309.

69. **Lim LSH, Benseler SM, Tyrrell PN, Harvey E, Herbert D, Charron M, et al.** Predicting longitudinal trajectory of bone mineral density in paediatric systemic lupus erythematosus patients. *Annals of the rheumatic diseases*. **2012**; 71:1686-1691.

70. **Medina YF.** Evaluating bone mass in patients with systemic lupus erythematosus. *Revista Colombiana de Reumatología*. **2017**; 24:1-3.

71. **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**; 152:550-556.

72. **Weening JJ, D'agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, et al.** The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney international*. **2004**; 65:521-530.
73. **Karahan F, Ünal S.** Juvenil sistemik lupus eritematozus: Hematolojik tutulum. *Juvenil Sistemik Lupus Eritematozus Türkiye Klinikleri*. **2023**; 31-36.
74. **Huang JL, Yeh KW, Yao TC, Huang YL, Chung HT, Ou LS, et al.** Pediatric lupus in Asia. *Lupus*. **2010**; 19:1414-1418.
75. **Velo-García A, Castro SG, Isenberg DA.** The diagnosis and management of the haematologic manifestations of lupus. *Journal of autoimmunity*. **2016**; 74:139-160.
76. **Moyssakis I, Tektonidou MG, Vasilliou VA, Samarkos M, Votteas V, Moutsopoulos HM.** Libman-Sacks endocarditis in systemic lupus erythematosus: prevalence, associations, and evolution. *The American journal of medicine*. **2007**; 120:636-642.
77. **Sharma J, Lasic Z, Bornstein A, Cooper R, Chen J.** Libman-Sacks endocarditis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus in an adolescent, with a review of the literature. *Cardiology in the Young*. **2013**; 23:1-6.
78. **Dell SD, Schneider R, Yeung RSM.** Pulmonary involvement in the systemic inflammatory diseases of childhood. In *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*.: Elsevier; **2019**:850-875.
79. **Shin JI, Lee KH, Park S, Yang JW, Kim HJ, Song K, et al.** Systemic lupus erythematosus and lung involvement: a comprehensive review. *Journal of Clinical Medicine*. **2022**; 11:6714.
80. **Levin RE, Weinstein A, Peterson M, Testa MA, Rothfield NF.** A comparison of the sensitivity of the 1971 and 1982 American Rheumatism Association criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **1984**; 27:530-538.
81. **Aringer M, Costenbader K, Dörner T, Johnson SR.** Advances in SLE classification criteria. *Journal of Autoimmunity*. **2022**; 132:102845.

82. **Hochberg MC.** Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. **1997**; 40:1725-1725.
83. **Magallares B, Lobo-Prat D, Castellví I, Moya P, Gich I, Martinez-Martinez L, et al.** Assessment of EULAR/ACR-2019, SLICC-2012 and ACR-1997 classification criteria in SLE with longstanding disease. *Journal of clinical medicine*. **2021**; 10:2377.
84. **Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al.** Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. **2012**; 64:2677-2686.
85. **Aljaberi N, Nguyen K, Strahle C, Merritt A, Mathur A, Brunner HI.** Performance of the new 2019 European League against rheumatism/American college of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus in children and young adults. *Arthritis Care & Research*. **2021**; 73:580-585.
86. **Ma M, Hui-Yuen JS, Cerise JE, Iqbal S, Eberhard BA.** Validation of the 2017 Weighted criteria compared to the 1997 ACR and the 2012 SLICC in Pediatric Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Care Res*. **2019**.
87. **Elera-Fitzcarrald C, Vega K, Gamboa-Cárdenas RV, Zúñiga K, Zevallos F, Reátegui-Sokolova C, et al.** Reliability of visual analog scale and numeric rating scale for the assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. **2020**; 26:170-173.
88. **Aydın SG, Esen BA.** Sistemik lupus eritematozus' da hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi ve aktivite indeksleri. *RAED Journal/RAED Dergisi*. **2018**; 10.
89. **Groot N, De Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Brogan P, Dolezalova P, et al.** European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of childhood-onset systemic lupus erythematosus: the SHARE initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. **2017**; 76:1788-1796.
90. **Brunner HI, Holland M, Beresford MW, Ardoin SP, Appenzeller S, Silva CA, et al.** American College of Rheumatology provisional criteria for global flares in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. **2018**; 70:813-822.

91. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Sanchez-Guerrero J, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **1996**; 39:363-369.
92. Gutiérrez-Suárez R, Ruperto N, Gastaldi R, Pistorio A, Felici E, Burgos-Vargas R, et al. A proposal for a pediatric version of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index based on the analysis of 1,015 patients with juvenile-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. **2006**; 54:2989-2996.
93. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. Public health reports. **1985**; 100:126.
94. Chaput JP, Willumsen J, Bull F, Chou R, Ekelund U, Firth J, et al. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5-17 years: summary of the evidence. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. **2020**; 17:1-9.
95. Bilginer Y, Ünlü Akyüz E, Aypak C, Tarakçı E. Çocuk ve Ergen İçin Kronik Hastalıklarda Fiziksel Aktivite Rehberi, Romatolojik Hastalıklarda Fiziksel Aktivite ve Egzersiz, Sağlık Bakanlığı. **2018**.
96. Galen O, Jeanne E, Gerber L. Rehabilitation of the patient with rheumatic diseases. In Frontera W, De Lisa J. DeLisa's Physical Medicine & Rehabilitation Principles and Practice 5th ed.; **2010**:1024-42.
97. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological reviews*. **2008**; 88:1379-1406.
98. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases—myokine regulation. *Nature reviews rheumatology*. **2015**; 11:86-97.
99. Muñoz-Cánoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL. Interleukin-6 myokine signaling in skeletal muscle: a double-edged sword? *The FEBS journal*. **2013**; 280:4131-4148.
100. Akira S, Kishimoto T. IL-6 and NF-IL6 in acute-phase response and viral infection. *Immunological reviews*. **1992**; 127:25-50.

- 101. Gordon PM, Liu D, Sartor MA, IglayReger HB, Pistilli EE, Gutmann L, et al.** Resistance exercise training influences skeletal muscle immune activation: a microarray analysis. *Journal of applied physiology*. **2012**; 112:443-453.
- 102. Metsios GS, Moe RH, Kitas GD.** Exercise and inflammation. *Best practice & research Clinical rheumatology*. **2020**; 34:101504.
- 103. Saltiel AR, Olefsky JM.** Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *The Journal of clinical investigation*. **2017**; 127:1-4.
- 104. Mancuso CA, Perna M, Sargent AB, Salmon JE.** Perceptions and measurements of physical activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. **2011**; 20:231-242.
- 105. Li TY, Rana JS, Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al.** Obesity as compared with physical activity in predicting risk of coronary heart disease in women. *Circulation*. **2006**; 113:499-506.
- 106. Volkmann ER, Grossman JM, Sahakian LJ, Skaggs BJ, FitzGerald J, Ragavendra N, et al.** Low physical activity is associated with proinflammatory high-density lipoprotein and increased subclinical atherosclerosis in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **2010**; 62:258-265.
- 107. Jones JT, Cunningham N, Kashikar-Zuck S, Brunner HL.** Pain, fatigue, and psychological impact on health-related quality of life in childhood-onset lupus. *Arthritis care & research*. **2016**; 68:73-80.
- 108. Barnes JN, Nualnim N, Sugawara J, Sommerlad SM, Renzi CP, Tanaka H.** Arterial stiffening, wave reflection, and inflammation in habitually exercising systemic lupus erythematosus patients. *American journal of hypertension*. **2011**; 24:1194-1200.
- 109. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al.** EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Annals of the rheumatic diseases*. **2008**; 67:195-205.
- 110. Hora TCd, Lima K, Maciel RRB.** The effect of therapies on the quality of life of patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of randomized trials. *Advances in Rheumatology*. **2019**; 59.

- 111. O'Dwyer T, Durcan L, Wilson F.** Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: A systematic review with meta-analyses. *In Seminars in arthritis and rheumatism*; **2017**;204-215.
- 112. Boström C, Elfving B, Dupré B, Opava CH, Lundberg IE, Jansson E.** Effects of a one-year physical activity programme for women with systemic lupus erythematosus-a randomized controlled study. *Lupus*. **2016**; 25:602-616.
- 113. on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories ATSC.** ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. **2002**; 166:111-117.
- 114. Memik NÇ, Ağaoğlu B, Coşkun A, Karakay I.** Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeğinin 8-12 yaş çocuk formunun geçerlik ve güvenilirliği. *Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı Dergisi*. **2008**; 15:87-98.
- 115. Memik NÇ, Ağaoğlu B, Coşkun A, Üneri ÖŞ, Karakaya I.** Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeğinin 13-18 yaş ergen formunun geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*. **2007**; 18:353-363.
- 116. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH, Austin A, et al.** Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **1992**; 35:630-640.
- 117. Griffiths B, Mosca M, Gordon C.** Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and the use of lupus disease activity indices. *Best practice & research Clinical rheumatology*. **2005**; 19:685-708.
- 118. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R.** How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scandinavian journal of pain*. **2016**; 13:67-75.
- 119. Houghton KM, Tucker LB, Potts JE, McKenzie DC.** Fitness, fatigue, disease activity, and quality of life in pediatric lupus. *Arthritis Care & Research*. **2008**; 59:537-545.
- 120. Prado DM, Gualano B, Pinto AL, Sallum AM, Perondi MB, Roschel H, et al.** Exercise in a child with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Medicine and science in sports and exercise*. **2011**; 43:2221-2223.

121. Prado DML, Benatti FB, de Sá-Pinto AL, Hayashi AP, Gualano B, Pereira RMR, et al. Exercise training in childhood-onset systemic lupus erythematosus: a controlled randomized trial. *Arthritis research & therapy*. **2013**; 15:1-11.
122. Sieczkowska SM, Astley C, Marques IG, Iraha AY, Franco TC, Ihara BP, et al. A home-based exercise program during COVID-19 pandemic: Perceptions and acceptability of juvenile systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis adolescents. *Lupus*. **2022**; 31:443-456.
123. Abrahão MI, Gomiero AB, Peccin MS, Grande AJ, Trevisani VFM. Cardiovascular training vs. resistance training for improving quality of life and physical function in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial. *Scandinavian journal of rheumatology*. **2016**; 45:197-201.
124. Mok CC, Cheung MY, Ho LY, Yu KL, To CH. Risk and predictors of work disability in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. **2008**; 17:1103-1107.
125. Avaux M, Hoellinger P, Nieuwland-Husson S, Fraselle V, Depresseux G, Houssiau FA. Effects of two different exercise programs on chronic fatigue in lupus patients. *Acta Clinica Belgica*. **2016**; 71:403-406.
126. Kao VPY, Wen HJ, Pan YJ, Pai CS, Tsai ST, Su KY. Combined aerobic and resistance training improves physical and executive functions in women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. **2021**; 30 946-955.
127. Bogdanovic G, Stojanovich L, Djokovic A, Stanisavljevic N. Physical activity program is helpful for improving quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *The Tohoku journal of experimental medicine*. **2015**; 237:193-199.
128. Tench CM, McCarthy J, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. Fatigue in systemic lupus erythematosus: a randomized controlled trial of exercise. *Rheumatology*. **2003**; 42:1050-1054.
129. Keramiotou K, Anagnostou C, Kataxaki E, Galanos A, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. The impact of upper limb exercise on function, daily activities and quality of life in systemic lupus erythematosus: a pilot randomised controlled trial. *RMD open*. **2020**; 6:1141.

8. EKLER

8.1. Ek 1. Aydınlatılmış Onam Formu

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sistemik Lupus Eritematozus Tanılı Çocuklarda Grup Egzersiz Programının Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Sistemik lupus eritematozus cilt, kas, iskelet, kalp, böbrek gibi birçok sistemi etkileyen kronik bir romatizmal hastalıktır. Yapılan çalışmalarda sistemik lupus eritematozuslu hastalar çeşitli nedenlerle fiziksel olarak inaktif saptanmıştır. Bu fiziksel inaktivite hastaların yaşam kalitesini, fiziksel kapasitesini olumsuz etkilemektedir.

Sistemik lupus eritematozusun ilaç dışı tedavileri arasında egzersizler de yer almaktadır. Bu bağlamda, sistemik lupus eritematozuslu çocuk hastalarda grup egzersiz programının fiziksel kapasite, yaşam kalitesi, ağrı, hastalık aktivitesi üzerine etkisini değerlendirecek bir çalışma planlamış bulunmaktayız.

Çalışmayı kabul etmeniz halinde klinik değerlendirmeniz ve fizik muayeneniz yapılacaktır. Çalışmamız Adana'da Çukurova Üniversitesi Sağlıkli Yaşam ve Spor Bilimleri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nde yürütüleceğinden Adana dışında ikamet eden veya bu tedaviyi düzenli takip edemeyecek çocuklar kontrol grubunu oluşturacaklardır. Kontrol grubuna sistemik lupus eritematozus ile ilgili bilgilendirme yapılacak ve yazılı egzersiz broşürü verilecekken çalışma grubuna spor hocası eşliğinde 6 hafta haftada 3 gün grup egzersizleri uygulanacaktır. Her iki grupta da tedavi öncesi yapılan değerlendirmeler, tedavi sonunda (6.hafta) da tekrarlanacaktır. Klinik değerlendirmenizde hastalığa ilişkin öykünüz alınıp çeşitli anketler, testler (6 dakika yürüme testi, Vizüel Analog Skala, Çocuk İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği, Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivite Ölçeği, Pediatrik Sistemik Lupus Eritematozus Organ Hasar İndeksi) uygulanacaktır. Demografik ve hastalıkla ilgili bilgileriniz çalışma veri dosyasına kaydedilecektir, istatistiksel analiz yapılacaktır. Çalışmada hastalara herhangi bir ilaç ya da başka bir girişimsel uygulama yapılmayacaktır.

Bu çalışma Arş. Gör. Dr. Emre Ulutaş'ın tez çalışması olup tez danışmanı Prof. Dr. Tunay Sarpel'dir.

Sonuçlar öncelikle bilimsel amaçla kullanılacak, kişisel bilgileriniz gizli tutulacak, sorun saptanması halinde durum size bildirilecek ve alınması gereken önlemler konusunda ayrıntılı bilgilendirme yapılacaktır. Parasal bir bedel ödemenizi gerektirmeyen ve size de bir ödeme yapılması söz konusu olmayan bu çalışmaya katılmama ve katıldıktan sonra çekilme hakkınız bulunmaktadır. Ek bilgi talebiniz olursa sözlü olarak karşılanacaktır.

Araştırmamıza katılmayı kabul ediyorsanız, lütfen aşağıdaki bölüme adınızı-soyadınızı yazıp tarih ve imza atınız. Teşekkür ederiz.

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, YUKARIDA BELİRTİLEN KOŞULLAR ÇERÇEVESİNDE
HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL
EDİYORUM.

Katılımcı:

Katılımcı adı, soyadı:

İmza:

Veli/vasisinin adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Araştırmacı İletişim Bilgileri:

Adres:

İmza:

Görüşme Tanığı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

8.2. Ek 2. Egzersiz Föyü

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI ÇOCUK HASTALAR İÇİN EGZERSİZ FÖYÜ



HER EGZERSİZİ HAFTADA 3 GÜN TEKRARLAYIN.

İLK 2 HAFTA EGZERSİZLERİ 10 KEZ/10 SANİYE,

SONRAKİ 2 HAFTA EGZERSİZLERİ 15 KEZ/15 SANİYE,

SON 2 HAFTA EGZERSİZLERİ 2 SET 10 KEZ/10 SANİYE UYGULAYIN.



Başınızı 10 saniye öne daha sonra 10 saniye arkaya eğin.



Başınızı 10 saniye sola daha sonra 10 saniye sağa çevirin.



Başınızı 10 saniye sağa daha sonra 10 saniye sola eğin.



Kolunuzu önce ön tarafta daha sonra yan tarafta 10 kez yukarı kaldırın. Aynı hareketi diğer kolunuzla da tekrarlayın.



Kolunuzu önce ön tarafta daha sonra arka tarafta 10 kez çaprazlayın. Aynı hareketi diğer kolunuzla da tekrarlayın.



Kolunuzu 90 derece önce 10 kez içeri doğru daha sonra 10 kez dışarı doğru çevirin. Aynı hareketi diğer kolunuzla da tekrarlayın.



Kalçanızı açabildiğiniz kadar yan tarafa doğru 10 kez açın. Daha sonra kalçanızı iç tarafa doğru 10 kez kapatın. Aynı hareketi diğer kalçanızla da tekrarlayın.



Kalçanızı kaldırabildiğiniz kadar ön tarafa doğru 10 kez kaldırın. Daha sonra kalçanızı götürebildiğiniz kadar 10 kez arkaya doğru götürün. Aynı hareketi diğer kalçanızla da tekrarlayın.



Kalçanızı çevirebildiğiniz kadar dışa doğru 10 kez çevirin. Daha sonra kalçanızı çevirebildiğiniz kadar 10 kez dışa çevirin. Aynı hareketi diğer kalçanızla da tekrarlayın.



Sırt üstü uzanın ve bacağınızı 10 saniye yukarı kaldırın. Daha sonra yüz üstü uzanın ve bacağınızı 10 saniye yukarı kaldırın. Aynı hareketi diğer bacağınızla da tekrarlayın.



Yüz üstü uzanın ve kollarınızı önce 10 saniye öne daha sonra 10 saniye yana doğru kaldırın.



Sırt üstü uzanın ve kalçanızı 10 saniye yukarıda tutmaya çalışın. Daha sonra elleriniz önde yavaşça öne doğru 10 saniye doğrulun.



Çapraz kol-çapraz bacağınızı 10 saniye yukarıda tutun. Daha sonra aynı hareketi çapraz kol-çapraz bacağınız için yapın.



Çapraz kol-çapraz bacağınızı 10 saniye yukarıda tutun. Daha sonra aynı hareketi çapraz kol-çapraz bacağınız için yapın.



Diz ve omuzunuz 90 derece dururken sırtınızı kamburlaştırın.



Ayağınızı yukarı kaldırarak 10 saniye durmaya çalışın. Aynı hareketi diğer bacağıınızla da tekrarlayın.



Düz bir çizgi üzerinde ayaklarınız arasında boşluk kalmayacak şekilde yürüyün.



Düz bir çizgi üzerinde önce parmak ucunda daha sonra topuk üzerinde yürüyün.



Sırt üstü uzanın. Bu egzersiz için, karnınıza doğru burnunuzdan derin nefes alın. Nefesinizi 3 saniye tutun ve ağzınızdan üfleyerek verin. Bunu 10 kez tekrarlayın.



Yüz üstü uzanın. Yüzünüz tavana bakacak şekilde doğrulun. Bu hareketi 10 saniye uygulayın.



Bir bacağınız önde bir bacağınız arkada olacak şekilde durun ve arkadaki bacağınızı gerin. Bu hareketi 10 saniye uygulayın. Aynı hareketi diğer bacağınızla da tekrarlayın.



Uzun oturur pozisyonda ayaklarınıza uzanın ve 10 saniye durun.



Dizlerinizi bükerek ayak tabanlarınızı bir araya getirin. Ayaklarınızı ellerinizle tutarak topuklarınızı vücudunuza mümkün olduğunca yakın çekin. Dizlerinizi yavaşça yere doğru bastırın. Bu esnada sırtınızı dik tutmaya devam edin. Bu hareketi 10 saniye tekrarlayın.



Ayakta dik dururken bir kolunuzu duvara doğru yaslayın ve omuzunuzu 10 saniye gerin. Aynı hareketi diğer omuzunuz için de tekrarlayın.

8.3. Ek 3. Veri Toplama Formu

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS TANILI ÇOCUKLARDA GRUP EGZERSİZ PROGRAMININ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VERİ TOPLAMA FORMU

Adı-soyadı:

Dosya No:

Yaş:

Cinsiyet: K [] E []

Boy:

Kilo: VKİ:

Hastalık süresi:

Tanı yaşı:

Kullandığı ilaçlar:

Pediyatrik SLE Organ Hasar İndeksi(SLICC/SDI) skoru:

Konstitüsyonel semptomlar:

Mukokutanöz tutulum:

Kas-İskelet sistemi tutulumu:

Renal tutulum:

Nöropsikiyatrik tutulum:

Hematolojik tutulum:

Akciğer tutulumu:

Kardiyak tutulum:

Ölçekler	İlk muayene	İkinci muayene (6.hafta)
6 Dakika Yürüme Testi (metre)		
ÇİYKÖ-Fiziksel Sağlık Puanı		
ÇİYKÖ-Duygusal İşlevsellik Puanı		
ÇİYKÖ-Sosyal İşlevsellik Puanı		
ÇİYKÖ-Okul İşlevsellik Puanı		
ÇİYKÖ-Toplam		
VAS-İstirahat		
VAS-Aktivite		
SLEDAI Puanı		

8.4. Ek 4. Pediatrik Sistemik Lupus Eritematozus Organ Hasar İndeksi (Pediatric Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index, Ped-SDI)

Table 4. The Pediatric Systemic Lupus International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index*

Item	Possible score
Ocular (either eye, by clinical assessment)	
Any cataract ever	0 or 1
Retinal change <i>or</i> optic atrophy	0 or 1
Neuropsychiatric	
Cognitive impairment (e.g., memory deficit, difficulty with calculation, poor concentration, difficulty in spoken or written language, impaired performance level) <i>or</i> major psychosis	0 or 1
Seizures requiring therapy for 6 months	0 or 1
Cerebrovascular accident ever (score 2 if >1), resection not for malignancy	0, 1, or 2
Cranial or peripheral neuropathy (excluding optic)	0 or 1
Transverse myelitis	0 or 1
Renal	
Estimated or measured glomerular filtration rate <50%	0 or 1
Proteinuria ≥3.5 gm/24 hours	0 or 1
<i>or</i>	
End-stage renal disease (regardless of dialysis or transplantation)	3
Pulmonary	
Pulmonary hypertension (right ventricular prominence or loud P2)	0 or 1
Pulmonary fibrosis (by physical and radiographic examination)	0 or 1
Shrinking lung (by radiographic examination)	0 or 1
Pleural fibrosis (by radiographic examination)	0 or 1
Pulmonary infarction (by radiographic examination) <i>or</i> resection not for malignancy	0 or 1
Cardiovascular	
Angina <i>or</i> coronary artery bypass	0 or 1
Myocardial infarction ever (score 2 if >1)	0, 1, or 2
Cardiomyopathy (ventricular dysfunction)	0 or 1
Valvular disease (diastolic murmur, or systolic murmur >3/6)	0 or 1
Pericarditis for ≥6 months or pericardiectomy	0 or 1
Peripheral vascular	
Claudication for ≥6 months	0 or 1
Minor tissue loss ever (pulp space)	0 or 1
Significant tissue loss ever (e.g., loss of digit or limb, resection) (score 2 if >1)	0, 1, or 2
Venous thrombosis with swelling ulceration, <i>or</i> venous stasis	0 or 1
Gastrointestinal	
Infarction or resection of bowel (below duodenum), spleen, liver, or gall bladder ever (score 2 if >1)	0, 1, or 2
Mesenteric insufficiency	0 or 1
Chronic peritonitis	0 or 1
Stricture <i>or</i> upper gastrointestinal tract surgery ever	0 or 1
Pancreatic insufficiency requiring enzyme replacement or with pseudocyst	0 or 1
Musculoskeletal	
Muscle atrophy or weakness	0 or 1
Deforming or erosive arthritis (including reducible deformities, excluding avascular necrosis)	0 or 1
Osteoporosis with fracture or vertebral collapse (excluding avascular necrosis)	0 or 1
Avascular necrosis (score 2 if >1)	0, 1, or 2
Osteomyelitis	0 or 1
Ruptured tendons	0 or 1
Skin	
Scarring chronic alopecia	0 or 1
Extensive scarring or panniculum other than scalp and pulp space	0 or 1
Skin ulceration (excluding thrombosis) for >6 months	0 or 1
Diabetes (regardless of treatment)	0 or 1
Malignancy (exclude dysplasia) (score 2 if >1 site)	0, 1, or 2
Premature gonadal failure	0 or 1
Growth failure	0 or 1
Delayed puberty	0 or 1

Hekim tarafından doldurulduğu için Türkçe'ye çevrilmemiştir.

8.5. Ek 5. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (8-12 yaş)

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Çocuk Değerlendirme Formu (8-12 yaş)

Bir sonraki sayfada senin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin senin için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirt.

Eğer senin için **hiçbir zaman** sorun değilse 0

Eğer senin için **nadiren sorun** oluyorsa 1

Eğer senin için **bazen sorun** oluyorsa 2

Eğer senin için **sıklıkla sorun** oluyorsa 3

Eğer senin için hemen **her zaman sorun** oluyorsa 4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsan lütfen yardım iste.

Son bir ay içinde aşağıdakiler senin için ne kadar sorun yarattı?

Sağlığım ve aktivitelerim ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek bana zor gelir	0	1	2	3	4
2. Koşmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
5. Kendi başıma duş ya da banyo yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
7. Bir yerim acır ya da ağrır	0	1	2	3	4
8. Enerjim azdır	0	1	2	3	4

Duygularımla ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissedirim	0	1	2	3	4
4. Uyumakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4
5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim	0	1	2	3	4

Başkaları ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşıyorum	0	1	2	3	4
2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler	0	1	2	3	4
3. Yaşıtlarım benimle alay eder	0	1	2	3	4
4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam	0	1	2	3	4
5. Yaşıtlarımla oyun oynarken geri kalırım	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unuturum	0	1	2	3	4
3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim	0	1	2	3	4
4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4

8.6. Ek 6. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (13-18 yaş)

ÇOCUKLAR İÇİN YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Ergen Değerlendirme Formu (13-18 yaş)

Bir sonraki sayfada sizin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır.

Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin sizin için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer sizin için **hiçbir zaman** sorun değilse 0

Eğer sizin için **nadiren sorun** oluyorsa 1

Eğer sizin için **bazen sorun** oluyorsa 2

Eğer sizin için **sıklıkla sorun** oluyorsa 3

Eğer sizin için hemen **her zaman sorun** oluyorsa 4

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur.

Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler sizin için ne kadar sorun yarattı?

Sağlığım ve aktivitelerim ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek bana zor gelir	0	1	2	3	4
2. Koşmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
3. Spor ya da egzersiz yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
4. Ağır bir şey kaldırmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
5. Kendi başıma duş ya da banyo yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
6. Evdeki günlük işleri yapmak bana zor gelir	0	1	2	3	4
7. Bir yerim acır ya da ağrır	0	1	2	3	4
8. Enerjim azdır	0	1	2	3	4

Duygularımla ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim	0	1	2	3	4
2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim	0	1	2	3	4
3. Öfkeli hissedirim	0	1	2	3	4
4. Uyumakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4
5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim	0	1	2	3	4

Başkaları ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşıyorum	0	1	2	3	4
2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler	0	1	2	3	4
3. Yaşıtlarım benimle alay eder	0	1	2	3	4
4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam	0	1	2	3	4
5. Yaşıtlarıma ayak uydurmakta zorluk çekerim	0	1	2	3	4

Okul ile ilgili sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım	0	1	2	3	4
2. Bazı şeyleri unuturum	0	1	2	3	4
3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim	0	1	2	3	4
4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4
5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur	0	1	2	3	4

8.7. Ek 7. Sistemik Lupus Eritematozus Hastalık Aktivitesi İndeksi (SLEDAI)

	Tanımlayıcı	Açıklamalar
8	Nöbet	Yeni başlangıç. metabolik, infeksiyöz ve ilaca bağlı sebepler hariç
8	Psikoz	Gerçeğin algılanmasında ciddi bozulmaya bağlı normal aktivitede bulunma yeteneğinin değişmesi.Hallüsinasyonlar;tutarsızlık; belirgin zayıf çağrışımlar; fakir düşünce içeriği; belirgin mantıksız düşünce; garip,dezorganize veya katatonik davranış dahil Üremi ve ilaç sebepleri hariç.
8	Organik Beyin Sendromu	Hızlı başlangıç ve fluktuasyon gösteren klinik özelliklerle beraber oryantasyon,hafıza ve diğer entellektüel fonksiyonlarda bozulmayla giden değişmiş mental fonksiyon. Şuur bulanıklığıyla beraber odaklanmada azalmış kapasite ve çevreye dikkati sağlamakta beceriksizlik, ve şunlardan en az ikisi daha: algısal bozulma, tutarsız konuşma, insomnia veya gün içi sersemlik veya artmış/ azalmış psikomotor aktivite dahil. Metabolik, infeksiyöz veya ilaca bağlısebepler hariç
8	Görsel Bozulma	SLE un retinal değişiklikleri. Hücresel cisimler, retinal hemarajiler,koroidde serözeksüda veya hemorajiler,veya optik nörit dahil. Hipertansiyon, infeksiyon, veya ilaca bağlı sebepler hariç
8	Kraniyal sinir bozukluğu	Kraniyal sinirler dahil yeni başlangıçlı sensoriyal veya motor nöropatiler
8	Lupus baş ağrısı	Ciddi inatçı baş ağrısı ; migren tipi olabilir ama narkotik analjeziğe cevapsız olmalı
8	Serebrovasküler olay(SVA)	Yeni serebro vasküler olay başlangıcı. Ateroskleroz hariç
8	Vaskülit	Ülserasyon, gangren, dokunmakla ağrılı parmak nodülleri, periungual infarkt, splinter hemarajiler,biyopsi veya anjiyogramla kanıtlanmış vaskülit
4	Artrit	Ağrı ve enflamasyon işaretleri olan(örn.ağrı, şişme veya efüzyon)2 den fazla eklem
4	Miyozit	Proksimal kas ağrısı/güçsüzlüğü, yükselmiş kreatin fosfokinaz/aldolaz veya eletromyogram değişiklikleri veya miyozit gösteren bir biyopsi
4	Üriner silendirler	Heme-granüler veya eritrosit silendirleri
4	Hematüri	>5 eritrosit/yüksek güç sahası. Taş, infeksiyon veya diğer sebepler hariç.
4	Proteinüri	>0.5gr/24 sa. 0.5 gr/24 saat dan fazla yeni artış ya da başlangıç
4	Piyuri	>5 lökosit /yüksek güç sahası. Enfeksiyon hariç
2	Yeni Raş	Yeni başlangıçlı ya da tekrar etmiş enflamatuvar raş
2	Alopesi	Yeni başlangıçlı veya tekrar etmiş anormal, yama tarzı veya diffuz saç kaybı
2	Mukozal Ülserler	Yeni başlangıçlı veya tekrar etmiş oral veya nazal ülserler
2	Plörezi	Plöretik göğüs ağrısıyla beraber plevral sürtünme sesi veya efüzyon veya plevral kalınlaşma
2	Perikardit	Perikardiyal ağrıyla beraber şunlardan en az biri:sürtünme sesi, efüzyon, veya EKG veya EKO ile doğrulanma
2	Düşük Kompleman	CH50,C3 veya C4 de test laboratvuarında normalin en alt sınırının altındaki azalma
2	Artmış DNA bağlanması	>25% bağlanma-Farr ölçümü veya test laboratuvarındaki normal sınırların üstünde
1	Ateş	>38°C. Enfeksiyöz sebepler hariç.
1	Trombositopeni	<100,000 trombosit/mm ³
1	Lökopeni	<3,000 lökosit/mm ³ .İlaç sebepleri hariç.

8.8. Ek 8.Vizüel Analog Skala (VAS)

VİZÜEL ANALOG SKALA (VAS)

Adınız Soyadınız:

Tarih:

İstirahat halinde ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyin.

