

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**JUVENİL İDİOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA
METABOLİK SENDROM GELİŞİMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. NURHAYAT YAKUT

Tez Danışmanı

DOÇ. DR. MÜFERET ERGÜVEN

İSTABUL-2013

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ

**JUVENİL İDİOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA
METABOLİK SENDROM GELİŞİMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. NURHAYAT YAKUT

İSTABUL-2013

İÇİNDEKİLER

İçindekiler.....	i
Teşekkür.....	ii
Türkçe Özet.....	iii
İngilizce Özet.....	v
Giriş ve Amaç.....	1
Gereç ve Yöntem.....	
Bulgular.....	
Tartışma.....	
Sonuçlar.....	
Kaynaklar.....	

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim ve bilimsel çalışmalar için gerekli ortamı sağlayan Rektörümüz Sn. Prof. Dr. Hamit Okur'a, Hastane Yöneticimiz Sn. Prof. Dr. Ali Rıza Odabaşı'na ve Başhekimimiz Sn. Doç. Dr. A. Lütfullah Orhan'a,

Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübeleriyle bize yol gösteren, meslek hayatım boyunca örnek alacağım sevgili tez danışmanım ve hocam, eğitim görevlisi Sn. Doç. Dr. Müferet Ergüven'e ve ayrıca değerli eğitim görevlisi uzmanlarımız Dr. Olcay Yasa ve Dr. Asuman Kıral'a,

Asisteliğim boyunca bilgilerinden yararlandığım uzman hekimlere,

Eğitim hayatımda maddi ve manevi destekleri ile hep yanımda olan aileme;

SONSUZ TEŞEKKÜR EDERİM...

KISALTMALAR

AACE:	American College of Endocrinology
ABD :	Amerika Birleşik Devletleri
ACR :	American College of Rheumatology
AKŞ:	Açlık kan şekeri
ANA :	Anti-nükleer Antikor
ARA :	Akut Romatizmal Ateş
cAMP:	Siklik adenil mono fosfat
CHAQ:	Childhood Health Assesment Questionnaire
CRP :	C-reaktif Protein
DiC :	Disemine İntravasküler Koagülasyon
DMARD:	Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
EİA :	Entesitle ilişkili artrit
EULAR:	European League Against Rheumatism
GABA:	Gamaamino- butirik asid
GDM:	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
HDL:	High Dansity Lipoprotein
HLA :	Human Leucocyte Antigen
HOMA-IR:	Homeostasis Model Assesment-insülin direnci
IASO:	Uluslararası Obesite Çalışma Birliği
IDF :	Uluslararası Diyabet Federasyonu
ILAR:	International League Against Rheumatism
IL-1:	İnterlökin-1
IL-6:	İnterlökin-6
IVIG:	İntravenöz İmmünglobulin
JİA :	Jüvenil İdiyopatik Artrit
JPsA:	Jüvenil psöriatik artrit
LDL:	Low Dansity Lipoprotein

LGA: Large for Gestasyonel Age

MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu

MS: Metabolik Sendrom

MTX: Metotrexat

NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III

NHANES: The National Health and Nutrition Examination Surveys

NSAİİ: Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaç

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü

PPAR γ : Peroxisomal proliferator-activated receptorgamma

RA : Romatoid Artrit

RF : Romatoid Faktör

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

SD : Standart Deviasyon

SGA: Small for Gestasyonel Age

SLE : Sistemik Lupus Eritamatosus

SSS : Santral Sinir Sistemi

TG : Trigliserid

TNF : Tümör Nekroz Faktör

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

VLDL: Very Low Dansity Lipoprotein

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM GELİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Giriş: Metabolik sendrom (MetS), çoğunluğu obez olan kişilerde görülen başlıca hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz metabolizması, LDL-C ve trigliserid düzeyinde artma, HDL-C düzeyinde azalma, hipertansiyon, inflamasyon ve trombotik olaylara eğilim ile karakterize kardiyovasküler riskler topluluğudur (2). MetS'nin son 20 yılda tüm dünyada ve ülkemizde gittikçe artması ve yol açtığı hastalıklara daha sık rastlanması MetS'un tanı ve tedavisinin önemini arttırmıştır. Metabolik sendromun komponentleri obesite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin rezistansı, tip 2 diabetes mellitus gibi kardiyovasküler risk faktörleridir ve aterosklerotik kalp hastalığına yol açarak ölüme neden olmaktadır. Metabolik sendromun tanımlanmasındaki amaç kardiyovasküler hastalıklar açısından risk grubunda olan insanları belirlemektir. Juvenil idiyopatik artritte (JİA) IL-1 beta, IL-6 ve TNF-alfayı içeren proinflamatuvar sitokinlerin artmış dengesiz üretimi inflamatuvar cevapta en önemli katkıya sahiptir. Bunun gibi kronik inflamatuvar hastalıklar yüksek oranda erken gelişen kardiyovasküler hastalık(KVH) riskine sahiptirler. JİA'da önemli ölçüde kullanılan uzun süreli kortikosteroid tedavisinin insülin rezistansı, hipertansiyon, obeziteye yol açtığı ve bu bulgularında MetS komponentleri olduğu bilinmektedir. MetS'nin bulgularının çocuk ve adolesanlarda erken tanınması ve önlenmesi ileride gelişecek T2DM ve kardiyovasküler sistem(KVS) hastalığı riskini azaltacaktır. Literatürde JİA'da MetS ve komponentlerinin yaygınlığını araştıran çalışmalar çok kısıtlıdır. Kronik sistemik bir hastalık olan JİA'da gerek inflamasyon gerekse hastalık seyri sırasında gelişen ağrılar nedeniyle oluşan hareketsiz yaşam biçimi ve gerekse kullanılan ilaçlar MetS gelişimine katkıda bulunabilir.

Amaç: Çalışmamızda JİA'lı çocuklarda metabolik sendrom sıklığının belirlenmesi ve normal çocuk popülasyonundaki metabolik sendrom sıklığı ile karşılaştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmamız romatoloji polikliniğinde hastalığının başlangıcından itibaren izlenip düzenli kontrolleri yapılan, ILAR teşhis kriterlerine göre juvenil idiyopatik artrit tanısı almış, ek kronik hastalıklar (malabsorbsiyon, malnütrisyon, kronik akciğer, karaciğer, kalp, böbrek hastalıkları, metabolik hastalıklar, endokrin patolojiler, diğer kronik enflamatuvar hastalıklar, psikişik bozukluklar) ekarte edilmiş, 10 ile 16 yaş arası 67 çocuk alınmıştır. Çalışmaya alınan vakalarda metabolik sendrom tanısı, Nisan 2007'de Barselona'da yapılan 2. Prediyabet ve Metabolik Sendrom kongresinde çocukluk çağında metabolik sendromun IDF tarafından yaş gruplarına göre belirlenen kriterine göre konulmuştur. JİA'lı hastalardaki metabolik sendrom sıklığı literatürdeki aynı yaştaki çocukların metabolik sendrom sıklığı ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastaların %38.8'i entesitle ilgili, %38.8'i oligoartiküler, %13.4'ü poliartiküler, %8.9'u sistemik JİA olarak saptandı. Entesit ile ilgili olanların %16.4'ü kız, %22.4'ü erkek; oligoartiküler olanların %28.4'ü kız %10.4'ü erkek; poliartiküler olanların %11.9'u kız, %1.5'i erkek; sistemik olanların %1.5'i kız %7.4'ü erkek olarak saptandı. Araştırma kapsamında incelenen çocukların ailelerinin %54'ünde hipertansiyon, %27'inde tip2 diyabet, %39'unda obezite, %13'ünde inme, %36'sında ateroskleroz ve annelerin %4'ünde gestasyonel diyabet saptandı. Hastaların % 9'unda VKİ>95p, %7'sinde HT, %6'sında TG≥150 mg/dl, %24'ünde HDL-C ≤40 mg/dl, %7'sinde AKŞ≥100 mg/dl, %16'sında stria, %7'sinde akantozis nigrikans saptandı. Hastaların %4,47'sinde metabolik sendrom saptandı. Metabolik sendrom tanısı alan 3 olgunun birinde VKİ+TG+AKŞ+HT, birinde VKİ+TG+HT, birinde de VKİ+HDL-C+TG+HT birlikteliği anlamlı saptandı. JİA'lı hastaların %16'sının NSAİİ, %1'inin MTX, %10'unun SAZ, %7'sinin CS+SAZ, %18'inin MTX+CS, %7'sinin MTX+SAZ, %12'sinin MTX+SAZ+CS, %1'inin TNF+MTX+CS, %1'inin TNF+MTX+CS+SAZ kullandığı saptandı. JİA'lı hastaların %10'u aktif, %60'ı ilaçlı remisyonda ve %30'u ilaçsız remisyonda saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda JİA'lı hastalarda metabolik sendrom varlığı toplum prevelansıya uyumlu bulundu. JİA'lı hastalarda oluşan inflamasyonun, hastalığın aktivasyonu sırasındaki sedanter yaşamın ve kullanılan ilaçların metabolik sendrom sıklığını arttırmadığı gözlemlendi bu hastaların bir kısmı tedavi ile remisyonda olan hastalardı. Metabolik sendrom tespit edilen üç vakanın ikisi sistemik JİA olup hepsinin ortak noktası ise uzun süreli-yüksek doz sistemik steroid tedavisi almış olmaları idi. Ayrıca üç olgunun ailesinde de metabolik sendrom açısından risk faktörleri mevcuttu. Doğum kiloları açısından metabolik sendrom için risk saptanmadı.

Sonuç olarak yinede hastalığın aktif döneminin uzun sürdüğü, tedavisi gecikmiş, tedaviye dirençli, subtiplerine göre kliniği ağır, ailesel metabolik sendrom riski taşıyan JİA'lı hastalarda geniş toplum tabanlı çalışmaların yapılmasının bu hastalıkta metabolik sendromun tanımlanması ve yönetimi açısından yararlı olacağı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: juvenil idiyopatik artrit, metabolik sendrom, insülin direnci, artrit

EVALUATION OF THE METABOLIC SYNDROME OCCURANCE RATES IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Summary

Introduction: JIA is the most common rheumatologic disease seen in childhood. The effect of steroid use on obesity and insulin resistance is not known. JIA, as a chronic long term disease and as a disease which needs to be treated with high doses of NSAID, steroids and immunosuppressives, could have effects on developing metabolic syndrome. The evaluation of the drugs used in JIA patients and the rate of developing metabolic syndrome, as it is important for the progression of the disease, is very important.

Aim: Evaluation of the effect of drugs, used during the course of JIA, in the occurrence rate of metabolic syndrome.

Patients and Methods: 67 patients who were diagnosed according to the ILAR criterias between the ages of 10 and 16 without any accompanying chronic diseases(malabsorption, malnutrition, chronic lung, liver, heart, renal diseases, metabolic diseases, endocrinal pathologies, other chronic inflammatory disease, psychic disorders) were included in our study. Patients were diagnosed as metabolic syndrome according to the criterias determined by the age groups by IDF in 2. Prediabetes and Metabolic Syndrome Congress(April 2007, Barcelona).

Results: 38.8% of patients were diagnosed as enthesitis related JIA, 38.8% were oligoarthritic, 13.4% were polyarthritic and 8.9% were diagnosed as systemic JIA. 16.4% of the patients about enthesitis were female and 22.4% of them were males, 28.4% of the oligoarthritic patients were female where 10.4% of them were males, 11.9% of the polyarthritic patients were female and 1.5% were males, 1.5% of the systemic patients were females and 7.4% were found to be males. In 54% of the patients hypertension, in 27% of them type 2 diabetes, in 39% of patients obesity, in 13% of patients stroke, in 36% atherosclerosis and in 4% of the mother gestational diabetes were found to be present. In 9% of the patients BMI>95p, in 7% of patients hypertension, in 6% of patients TG $\geq$ 150 mg/dl, in 24% of patients HDL-C $\leq$ 40 mg/dl, in 7% of patients Fasting Blood Glucose(FBG) $\geq$ 100 mg/dl, in 16% of patients striae and finally in 7% of them acanthosis nigricans were found. In one of the three patients diagnosed as metabolic syndrome, concomitance of BMI+TG+FBG+HT, in other of those 3 patients BMI+TG+HT, and also in the one of the last of those 3 patients BMI+HDL-C+TG+HT were found to be statistically significant. 10% of the JIA patients were found to be clinically active, 60% of them were in remission under drugs and the rest 30% of the patients were found to be in remission without use of drugs.

Conclusion: The criterias of metabolic syndrome who was first diagnosed in adults still has not gone under any consensus during childhood. This condition is in force also for follow-up and treatment of the patients(childrens and adolescents) with metabolic syndrome. Since the concomitance of metabolic syndrome in the JIA patients does not take enough place in our literature, broad-base studies should be very beneficial in the manner of description and management of metabolic syndrome in childrens and adolescents.

Key words: Juvenile idiopathic arthritis, metabolic syndrome, insulin resistance, arthritis

GİRİŞ VE AMAÇ

Juvenil idiopatik artrit, çocukluk çağının en sık görülen romatolojik hastalığı olup etiyojisi kesin bilinmemektedir. JİA' li hastaların %20' sinde erişkin yaşta da hastalık devam etmektedir (1). Kronik eklem tutulumu ile seyretmekle beraber artrit dışında ateş, döküntü, nefrit, kardit, üveit gibi eklem dışı bulguların da görüldüğü sistemik bir hastalıktır. Tanı için patognomonik bulgular ve spesifik laboratuvar testleri yoktur. JİA tanısı temelde klinik bulgulara dayanarak Amerikan Romatoloji Koleji kriterlerine veya ILAR kriterlerine göre diğer olası nedenler dışlanarak konulur.

Kronik sistemik bir hastalık olan JİA'in tedavisinde; akut dönemde enflamasyonu kontrol altına almak, ağrıyı azaltmak, deformiteleri önlemek ve eklem fonksiyonlarını korumak, uzun dönemde ise hastalığın ve tedavinin komplikasyonlarını azaltmak, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak, rehabilitasyon ve ailenin eğitilmesi amaçlanır.

Çalışmamızda kronik bir hastalık olan ve uzun süre yüksek doz NSAİİ, steroid, immunsupresif ilaç kullanmak zorunda kalınan bir hastalık olan juvenil idiopatik artritli hastalarda metabolik sendrom gelişim sıklığını araştırmayı amaçlandık.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT

Juvenil idiopatik artrit çocuklarda en sık görülen romatizmal hastalıklardan biridir. Eklemlerde sinovit, efüzyon, yumuşak doku şişliği ile karakterizedir. Juvenil idiopatik artrit, tekil bir hastalık olmaktan çok çeşitli klinik tabloların bir arada görülebileceği bir hastalıklar toplamıdır (1,2).

Epidemiyoloji

Çocukların %7-8'i eklem ağrısından yakınırken bunların ancak %1'inde süregelen artrit gelişir. Juvenil idiopatik artrit sıklığı ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Yapılan çalışmalarda çeşitli ülkelerde saptanan ortalama insidans

9,2-25/100.000 prevelans ise 12-113/100.000 bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise JİA prevelansı 64/100.000 olarak bulunmuştur (3).

Genel olarak JİA kızlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülmektedir. Oligoartiküler tipte kız/erkek oranı 3:1'dir. Poliartiküler tip kızlarda 2-8 kat daha fazla görülmektedir. Sistemik başlangıçlı JİA'de ise cinsiyet farkı yoktur (4).

JİA en sık 1-3 yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Bu grubu en sık oligoartritli kız çocukları oluşturmaktadır. İkinci sıklık ise 9 yaşlarında olmaktadır. Bu grupta kız ve erkekler eşittir, ancak erken ankilozan spondilit nedeniyle erkekler rölatif olarak fazladır. Sistemik form her yaşta olabilmekle beraber 5 yaş altında daha sık görülür. JİA'in yenidoğan döneminde de başlayabileceği bildirilmektedir (5).

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA tipi ANA pozitifliği ve üveit varlığı ile süren oligoartrit iken, buna karşın gelişmekte olan ülkelere bu grup çok nadiren ortaya çıkmaktadır. Buna karşın, bize benzeyen ülkelere en sık görülen JİA tipi ise entezitle ilişkili artrit ve poliartriküler JİA olmaktadır (6, 7).

Etyopatogenez

JİA'nın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Fakat iki ana neden üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birincisi hastalarda bulunan immünolojik yatkınlık, ikincisi ise çevresel etkenlerdir. Çevresel nedenler içinde en çok suçlanan enfeksiyonlar olmakla birlikte stres ve travma da etiyolojide önemli rol oynamaktadır. Hastalık enfeksiyonla ya da postenfeksiyöz süreçte ortaya çıkabilir. Özellikle enterik enfeksiyonlar, Parvovirüs B19, Rubella, Kabakulak, Hepatit B, Epstein-Barr Virüs ve Mikoplazma enfeksiyonunu izleyerek söz konusu klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir. İmmünolojik yatkınlıkta en çok suçlanan nedenler ise belirli doku gruplarının varlığıdır. Bu başlık altında en çok sözü edilenler ise HLA B-27 ve HLA DR-4'tür.

Çeşitli nedenler ile uyarılmış olan T lenfositleri Th1 ve Th2'ye ayrılır. JİA'da baskın olan Th1 hücrelerdir. Bu hücrelerden salınan mediatörler makrofajları uyarak inflamatuvar sitokinlerin (özellikle interlökin 1 ve 6, tümör nekroz faktör α) ve öncülerinin salınmasına yol açmaktadır. Bu salınım sonucu ise hedef eklem üzerinde çeşitli inflamatuvar olaylar başlamaktadır. Eklemde oluşan inflamatuvar

etkileşim sonucu sinovit ve eklem içi sıvı miktarında artma olmaktadır. Sinovit, villöz hipertrofi ve subsinovyal dokuda hiperemi ile karakterizedir. Süregenleşmiş enflamasyon sonucu oluşan sinoviyal hipertrofi ve sinovit ise pannus olarak adlandırılmaktadır (6,8).

Çocukluk Çağı Artritlerinin Tanı Kriterleri ve Sınıflandırılması

Üç farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. Bunlar, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) ve Uluslararası Romatoloji Birliği'dir (ILAR).

ILAR kriterleri; 1994'de ILAR kongresinde EULAR ve ACR sınıflandırmalarındaki karışıklıkları gidermek, uluslararası geçerliliği olan daha homojen bir sınıflandırma yapmak üzere pediatrik romatologlar bir araya gelmiştir. Yedi ayrı alt grubu olan birbiriyle içiçe girmeyen ILAR kriterleri kabul edilmiştir (9). Kronik ve romatoid terimleri elimine edilmiştir. 1997'de Juvenil idiyopatik artrit teriminin kullanımı kabul görmüştür.

Juvenil İdiopatik Artritler yedi alt gruba ayrılmıştır. Tanı için artrit en az 6 hafta sürmesi ve SLE, ARA, septik artrit, neoplazi, immun hastalıklar ile ayırt edici tanısı yapılmış olmalıdır.

1.Sistemik artrit:

Kesin tanı: a.En az iki hafta süren ateş

b.Non-fikse eritematöz döküntü

c. Artrit

Olası Tanı: Eğer artrit yoksa üstteki 1. ve 2. kriterlerle birlikte aşağıdaki ikisi ile olası tanı konulmaktadır.

a.Generalize lenf nodu büyümesi

b.Hepatomegali veya splenomegali

c.Serozit

2. Romatoid faktör (-) Poliartrit: Hastalığın ilk altı ayında beş veya daha

fazla eklemde artrit ve RF (-).

3. Romatoid faktör (+) Poliartrit: En az iki pozitif romatoid faktörün yanısıra ilk altı ayda beş veya daha fazla eklemde artrit.

4. Oligoartrit: Hastalığın ilk altı ayında dört veya daha az eklem tutulumu ile tanı konulur.

5. Uzamış Oligoartrit: Hastalığın ilk altı ayında bir ile dört eklem altı aydan sonra kümülatif olarak 5 veya daha fazla eklem tutulumu ile tanı konur

6. Entesit ile ilişkili artrit: Artrit ve entesit, veya artrit ve aşağıdakilerden en az ikisi ile tanı konur .

- a. Sakroiliak eklem hassasiyeti
- b. Enflamatuvar spinal ağrı
- c. HLA - B27 pozitifliği
- d. Gözde ağrı, kırmızılık ve fotofobi ile birlikte anterior uveit.
- e. 1. derece veya 2.derece akrabalarda aşağıdaki hastalıklara ait

pozitif aile hikayesi

- 1. Anterior üveit
- 2. Spondiloartropati
- 3. Enflamatuvar barsak hastalığı

7. Psöriatik artrit: Artrit ve psoriasis veya artrit ve ebeveyn veya çocuklarda psöriasisine ait aile hikayesine ek olarak;

- a. Daktilitis veya
- b. Tırnak anomalileri ile tanı konur.

Sistemik JİA (Still Hastalığı)

Yüksek intermitan ateş ve diğer organ sistemlerinin tutulumu ile karakterizedir. Tüm JİA vakalarının %10- 20 sini oluşturur. Kız ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Çoğunlukla 5 yaş öncesinde başlar ancak tüm çocukluk çağında ortaya çıkabilir. Eklem tutulumundan çok eklem dışı bulgular ön plandadır. Sistemik bulgular ile artrit ortaya çıkışı arasındaki en uzun dönem 10 yıl olabilir (4). Sistemik başlangıçlı JİA'nın en belirgin özelliği sıçrayıcı tipte olan yüksek ateştir. Ateş karakteristik olarak günde bir ya da iki kez

39,5 dereceye kadar yükselir ve hızla normale düşer. En az 2 hafta devam etmesi gerekir, bazen aylarca sürer. Ateş günün herhangi bir saatinde olabilir ancak sıklıkla akşamları ve döküntü ile birlikte olur. Bu çocuklar ateşleri çıktığında oldukça toksik görünmelerine rağmen afebril olduklarında çok iyidirler. Hastaların çoğunda ateşle beraber vücudun herhangi bir bölümünde çoğunlukla gövde ve proksimal ekstremitelerde pembe renkli, ateşin düşmesi ile kendiliğinden sönen; bazen kaşıntılı olabilen tipik olarak maküler, ortası soluk, 2-5 mm çapında döküntüler ortaya çıkar. Koebner işareti pozitif olabilir. Hastaların çoğuna yakın bölümünde belirgin miyalji, artralji veya geçici artrit özellikle ateşli epizot sırasında görülebilir. Bu belirtiler ateşin düşmesi ile geriler. Ateş ve döküntü ile birlikte bu hastalarda hepatosplenomegali, lenfadenopati, perikardit, miyokardit ve diğer serözit bulguları olmaktadır (4,10). Çoğu hastada hastalık başladıktan birkaç ay sonra persistan artrit bulguları gelişir. Çoğunlukla hem küçük hem de büyük eklemleri tutan poliartrit görülür. Poliartrit geliştikten sonra tipik ateş ve döküntü atakları çoğunlukla kaybolur. Bu durumda hastalık poliartriküler tipten ayırt edilemez. Daha az sıklıkta hastalarda tenosinovit, sinoviyal kist, peritonit, miyokardit olmadan valvülit veya beraberinde miyokardit, pulmoner parankimal hastalık, santral sinir sistemi tutulumu, renal tutulum, krikoaritenoid eklem tutulumuna bağlı olarak stridor ve lenfödem gibi daha nadir klinik belirtilerle karşımıza çıkabilir (11). Hastaların yaklaşık üçte ikisinde belirgin lenfadenopati ve/veya hepatosplenomegali görülür. Plörezi ve perikardit hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Buna rağmen hastaların çoğu asemptomatiktir. Perikardit ve miyokardit steroid tedavisine çok hızlı yanıt verir (6,8).

Sistemik JİA'li hastalarda belirgin lökositoz vardır. Bu sayı bazen 100.000/mm³'ü aşabilir. Belirgin sola kayma vardır. C-reaktif protein (CRP), ferritin, C3, C4 düzeyinde yükselme vardır. Hastalarda belirgin olarak normositik-normokrom ya da mikrositik hipokrom kronik hastalık anemisi görülür. Belirgin anemi hastaların %40'da görülür. Aneminin nedeni demir eksikliği, inefektif eritropoez, yetersiz beslenme ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan gastrointestinal kayıp olabilir. Sistemik başlangıçlı JİA'lının tamamında ANA ve RF negatiftir. Eritrosit sedimentasyon hızı artmıştır, çoğunlukla 100 mm/saatten fazladır. Tüketim koagülopatisi ve karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozukluk görülebilir. Akut faz

reaktanı olan ferritin belirgin olarak artmıştır. Yüksek sedimantasyon hızı ve süregelen enflamasyonun diğer bulguları eşliğindeki düşük ve hatta normal trombosit sayısı farklı bir tanıyı (lösemi, sepsis) ya da tüketim koagülopatisi ile komplike olmuş JİA'yı düşündürmelidir. Sistemik artriti olanlarda orta şiddette koagülopati görünürde sıktır. Ancak hastaların küçük bir kısmında hastalığın erken döneminde makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişebilir. MAS yaşamı tehdit edici bir hastalıktır. Bu hastalarda tipik olarak, orta/ağır DIC (trombositopeni, artmış fibrin yıkım ürünü, artmış fibrin d-dimer, azalmış fibrinojen, uzamış protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı) vardır. MAS'lı hastalarda ayrıca belirgin olarak azalmış eritrosit sedimantasyon hızı, ağır anemi, lökopeni, trombositopeni, karaciğer fonksiyon bozuklukları görülür. Hastalarda süregen ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve ensefalopati vardır. Kesin tanı kemik iliği aspirasyonu ve doku biyopsilerinde hemofagositozun gösterilmesi ile konur. Tedavi genellikle destekleyicidir. Taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonları akut kanama durumlarında verilir. Karaciğer fonksiyonları bozuk olduğu için K vitamini etkisizdir. Hastaların çoğu intravenöz yüksek doz kortikosteroide 24-48 saatte dramatik olarak yanıt verir. Kortikosteroidlere yeterli yanıt vermeyen hastalarda siklosporin A 5 mg/kg iv veya 8 mg/kg oral yoldan verilebilir. Ancak siklosporin A tüm laboratuvar bulguları normale dönene kadar başlanmamalıdır. Enfeksiyona bağlı geliştiği düşünülen MAS'lı hastalarda IVIG yararlı olabilir (6,8,12).

Sistemik başlangıçlı JİA'lı hastalarda genellikle üveit görülmez. Ancak nadir de olsa superior oblik tenosinovitle beraber görülebilir. Bu durum Brown sendromu olarak adlandırılır. Ancak yine de yıllık kontrol mutlaka yapılmalıdır (13,14).

Amiloidoz Amerika'da nadir görülmesine rağmen, Avrupa'da %5 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde 1991 yılında Özdoğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu oranın %16 olduğu bildirilmiştir (15). Biriken amiloid AA tipindeki amiloiddir.

Oligoartriküler JİA

JİA' lı vakaların %40-60 kadarı oligoartrikuler formdadır. Hastaların üçte ikisini kızlar oluşturur. Çoğunlukla 6 yaştan küçük kızlarda görülür. Sıklıkla 1-3 yaşlarında görülür. Oligoartriküler tip, hastalığın izlem süresinde yeni eklem tutulumu olup olmamasına göre iki alt grupta değerlendirilir:

a. Persistan oligoartriküler JİA: 6 aydan sonra da tutulan eklem sayısı 4 veya daha az ise hasta bu kategoride değerlendirilir.

b. Uzamış (extended) oligoartriküler JİA: 6 aydan sonra tutulan eklem sayısı giderek 5'i aşarsa hasta bu gruba alınır (6,16).

Daha önce kullanılan EULAR sınıflamasına göre oligoartriküler form, başlangıç yaşına göre erken ve geç başlangıçlı olmasına göre 2 alt gruba ayrılmaktaydı. ILAR sınıflaması ölçütlerinde sözü edilen oligoartriküler form erken tipe uymaktadır. Geç başlangıçlı olan, yani 6 yaşından sonra başlayan, erkek çocuklarda daha sık görülen, alt ekstremitede, özellikle kalçalarda, genellikle asimetrik artrit yapan ve sık olarak HLA B27 ilişkisi gösterilebilen alt grup, oligoartriküler başlığı altından alınıp entezit ile ilişkili artritler grubuna sokulmuştur. Bunun nedeni bu grupta izlem sırasında seronegatif spondiloartropati özellikleri taşıyan tabloların gelişmesidir.

Oligoartriküler JİA, ABD ve Batı Avrupa'dan bildirilen serilerin en büyük grubunu oluşturmaktadır (%35-40). Buna karşılık Türk JİA popülasyonunda bu forma daha az rastlanmaktadır (%16).

Hastaların tümünde RF negatiftir, %70 kadarında ANA pozitif bulunur. Daha çok alt taraf eklemleri asimetrik olarak tutulur. En sık diz, ayak bileği hastalığa katılırken kalça tutulumu çok nadirdir. Alt ekstremit eklemleri yanında üst ekstremitenin büyük eklemleri de tutulabilir. Küçük eklemlerde nadiren artrit görülebilir. Erken dönemde ufak eklem tutulumu hastalık seyrinde tutulan eklem sayısının artabileceğini ya da sedef artropatisinin gelişebileceğinin habercisi olabilir. Bazen sadece tek eklem tutulumu da olabilir. Eklem bulguları genellikle geriler, ciddi bir fonksiyon kaybına yol açmaz. Ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi genel hastalık belirtileri nadiren görülür (6,16).

Bu grupta temel sakatlık nedeni eklemde çok göz tutulumudur. Çocukların ortalama dörtte birinde sinsit olarak başlayan kronik ön üveit (iridosiklit) ortaya çıkmaktadır. Erken tanı konmaz ve tedavi edilmezse band keratopati, katarakt ve körlük gelişebilir. Ancak elimizde göz tutulma riski taşıyan çocukları önceden belirleme olanağı vardır. Bu çocukların %95'inde ANA pozitif olarak bulunmaktadır. Bu ilişki gösterildiğinden beri üveite bağlı ciddi görme kaybı anlamlı olarak azalmıştır. Türk JİA'lı hastalarda üveit sıklığı ve ANA pozitifliği

Batı ülkelerine göre daha azdır (6,17,15,18,19).

Genel büyüme geriliği nadirdir. Ancak tutulan eklemdeki hasarın şiddetine bağlı olarak ekstremiteler arası belirgin uzunluk farkı görülebilir.

Poliartriküler JİA

Poliartiküler JİA, hastalığın ilk altı ayında beş ya da daha fazla eklemde artrit olması şeklinde tanımlanmaktadır. Tüm vakaların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır (20). Hastaların yaklaşık %75'i kızdır. Hastalık 1-3 ve 8-10 yaşlarında yoğun olarak görülür. Başlangıç akut, sinsi ve ilerleyici olabilir. Sistemik bulgular (ateş, yorgunluk, hafif kilo kaybı) eşlik edebilir ancak bunlar sistemik başlangıçlı JİA'daki kadar şiddetli değildir. Artrit, simetrik olmaya eğilimlidir ve genellikle diz, el-ayak bileği, dirsek gibi eklemleri tutar. El ve ayağın küçük eklemleri erken ya da geç dönemde tutulabilir. Servikal bölge ve temporomandibular eklem sıklıkla tutulur. Bu gruptaki olgular RF pozitif ve RF negatif olmak üzere 2 alt gruba ayrılır.

a.Seropozitif poliartiküler JİA: Bu grup JİA'ların %5-10'unu oluşturur. Bu alt grup erişkin RA'nın çocuklardaki karşılığıdır. RF pozitif bulunur. Özellikle kızların hakim olduğu geç çocukluk ya da adölesan çağındaki toplulukta görülmektedir. Proksimal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemler ve el bileği eklemleri gibi küçük eklemler simetrik olarak tutulur. Bu gruptaki çocuklarda, erişkin romatoid artrite benzer şekilde romatoid nodüller ve erken başlangıçlı eroziv sinovit sık görülür. Eklemlerde destrüksiyon ilerleyicidir ve çoğunlukla bir yıl içinde kalıcı deformite bırakır. HLA DR4 sıklığı artmıştır (15). Bu hastaların hemen hepsinde RF, yaklaşık yarısında da ANA pozitifdir.

b.Seronegatif poliartiküler JİA: Bu grup JİA'ların %20-30'unu oluşturur. Seronegatif poliartrit herhangi bir yaşta görülebilir. Ancak çoğunlukla erken çocukluk yaşlarında görülür. Poliartritlerin bu alt grubunda RF negatiftir ve genellikle diz, el ve ayak bilekleri ile küçük eklemler simetrik olarak tutulmaktadır. Kalça eklemi tutulabilir ve önemli bir sakatlık nedenidir. Hastalık kronik gidiş gösterse de destrüksiyon çoğunlukla görülmez. Romatoid nodüller nadirdir. Bu hastaların yaklaşık %25'inde ANA pozitif olabilir. Dominant HLA grubu HLA-DR1 ve HLA-DPw3'tür. Poliartiküler tipte sistemik bulgular olabilir ancak

sistemik başlangıcının aksine akut değildir ve persistans göstermez. Düşük derecede ateş, hafif orta derecede hepatosplenomegali ya da lenfadenopati görülebilir. Ekokardiyografide az miktarda perikardial efüzyon saptanabilir ancak klinik bulgu verebilecek bir efüzyon hiçbir zaman olmaz. Kronik üveit vakaların %5'inde gelişir (4,15). Poliartriküler tip JİA'de genellikle süregen enflamasyona bağlı olarak orta derecede kronik hastalık anemisi vardır. Aktif hastalık döneminde genellikle orta derecede lenfadenopati ve hepatosplenomegali vardır. Hastalığın aktivitesinin derecesine göre belirgin olarak büyüme gelişme geriliği görülebilir. Karaciğer enzimlerinde hastalığın aktivitesi ve kullanılan tedaviye bağlı olarak yükseklik olabilir. Aktif hastalığın ortadan kalkmasıyla normale döner (6,8).

Entesitle İlişkili Artrit

Bu grupta yer alan hastalar özellikle son 20 yıldan bu yana pediatrik romatolojinin önemli tartışma konularından birisini oluşturmaktadır. Çünkü bu çocuklar hem JİA özelliklerini hem de juvenil spondiloartropati özelliklerini taşımaktadırlar. Bu grupta yer alan hastaların tanımlanması amacı ile bugüne dek tip 2 oligoartriküler JİA, geç başlangıçlı JKA, SEA (seronegatif entesopati ve artropati) sendromu, HLA B27 ile birlikte olan artropati ve erken juvenil spondiloartropati tanımlarının kullanılması önerilmişse de artık bu grubu sınıflamada entezitle ilişkili artrit (EİA) tanımı kullanılmaktadır. Bu çocuklar doğrudan ankilozan spondilit ya da iltihaplı barsak hastalığına spondilartrit tablosu ile başlamayan ancak zaman içinde spondilartritlerden birine dönüşme olasılığı taşıyan olgulardır. Batı serilerinde %15-20, ancak ülkemizde %30-40'lara varan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır.

EİA çoğunlukla erkek çocuklarda görülür ve 10 yaşından sonra ortaya çıkar. Bu grupta yer alan çocukların en önemli özellikleri RF ve ANA'larının negatif olması, entesopatilerinin ve alt ekstremitte artrit ya da artraljilerinin olmasıdır. Hastaların yaklaşık %60'ında HLA B27 pozitif olarak saptanır (6,8).

Entesopati, tendonların kemiğe yapışma yerinde oluşan enflamasyondur. En çok aşıl tendonu etkilenir. Çoğunlukla topuk ağrısı ya da ilgili tendon bölgesinde belirginleşen ağrı ve duyarlılık ile ortaya çıkar. Fakat entesopati sadece juvenil spondiloartropatilere özgü bir bulgu değildir. Diğer JİA'lerde hatta SLE'de bile

görülebılır. Ayrıca Ailevi Akdeniz Ateşı'nın gidişı sırasında da hastaların ortalama %11'inde entesopati ve spondiloartropati kliniğı görülebilmektedir.

Bu grup hastalarda görülebilen eklem tutulumu çoğunlukla alt ekstremiteye yerleşen, asimetrik ve oligoartriküler tiptedir. Oligoartriküler JİA'dan ayıran en önemli farkı ise kalça eklemının de çok sık olarak etkilenebilmesidir. Tutulan eklemler ayak bileğı, kalça, diz ve metatarsofalangeal eklemlerdir. Eklem tutulumu NSAİ ilaçlara hızla yanıt verir. Eklemlerde sekel oluşma oranı diğer gruplara göre oldukça azdır.

Hastalığın gidişini etkileyen en önemli gösterge HLA B27 pozitifliğidir. HLA B27 pozitif olan olgularda ankilozan spondilite dönüşme oranı oldukça yüksektir ve hastalık sık yinelemeler ile sürer. Hastalık başlangıcında EİA ya da benzer tanı alan hastaların %90'ının 10 yıl sonra ankilozan spondilite dönüştükleri farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Bundan ötürü EİA'in aslında jüvenil spondiloartropatilerin erken dönemi olduğunu savunan ve bu grup hastalıkların JİA başlığı altında değil, spondilitler içinde değerlendirilmesini öneren araştırmacılar vardır.

Akut semptomatik üveit entezitle ilişkili artritli hastaların yaklaşık %10-20'sinde görülür. Üveit akut, ağrılı ve fotofobik iritis, sklera ve konjunktivanın belirgin kızarıklığı ile karakterizedir. Üveit tek taraflı ve ataklar halinde belirginleşebilir. Hatta iskelet yakınmalarından önce kendini gösterebilir. Akut anterior üveitin HLA B27 pozitif olan hastalarda gelişme olasılığı daha yüksektir (13-15,18).

TANI

JİA tanısı tamamı ile klinik ölçütlere göre yapılır. Tanı, sıklıkla ILAR(İnternational League of Associations for Rheumatology) kriterlerine göre konur. Hastalığın özgün bir laboratuar verisi yoktur. Laboratuar testlerinde enflamasyona bağlı değişiklikler görülür ancak diyagnostik değildir. Klinik bulgularla birlikte laboratuar testleri, tanıyı desteklemekte yardımcıdır. Laboratuar verileri yalnızca ayırıcı tanıda, alt grupları ayırmada ve izlemde yardımcı olmaktadır.

TEDAVİ

JIA'lı çocukların tedavisindeki amaç kronik enflamasyonu baskılamak ve kronik eklem ağrısını azaltarak normal büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır (21).

Juvenil İdiyopatik Artrit Tedavisindeki Amaçlar

1.Akut Dönemde:

- Ağrıyı azaltmak
- İnflamasyonu baskılamak
- Eklem fonksiyonlarını korumak
- Deformiteleri önlemek

2.Kronik Dönemde:

- Normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak
- Rehabilitasyon
- Aile eğitimi
- Hastalığın ve tedavinin komplikasyonlarını azaltmak

Tedavi, hastalığın tipine, prognozuna ve hastanın fonksiyonunu koruyabilmesine, eklem hasarına göre planlanır.

Tedavide tüm romatizmal hastalıklarda kullanılması önerilen piramit şeması kullanılabilir. Çocukluk çağı romatizmalarının tedavisinde kullanılan ilaçlar 5 ana başlık altında toplanır (tablo 1). JIA tedavisinde klasik yaklaşım basit ve güvenli ilaçlarla tedaviye başlamaktır. Bu nedenle Non steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) JIA tedavisinde önemli 1. basamak ilaçlardır. Hastaların büyük kısmında bu ilaçlar başarılı bir şekilde emniyetle kullanılır. Belirli bir sürede yeterli yanıt alınamayan vakalarda 2. basamak ilaçlar eklenir.

Tablo 1: Çocukluk çağı romatizmal hastalıklarında kullanılan ilaç grupları

- 1.Birinci basamak ilaçlar (NSAİİ)
- 2.İkinci basamak (yavaş etkili) ilaçlar
- 3.Kortikosteroidler
- 4.İmmün baskılayıcı ilaçlar
- 5.Biyolojik immün değiştiriciler

BİRİNCİ BASAMAK İLAÇLAR

Non-Steroid Anti İnflatuar İlaçlar (NSAİİ)

Başlangıçta tedavide aspirin veya NSAİİ kullanılmaktadır. Aspirin çocuklarda Reye sendromuna yol açabileceğinden ve çeşitli yan etkilerinden ötürü artık eskisi kadar sık kullanılmamaktadır. Çocuklarda en sıklıkla kullanılan nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ibuprofen, indometazin, tolmetin ve naproksen sodyumdur. Bu ilaçlar öncelikle 12 yaş altı çocuklarda kullanılmaktadır. Çoğu oligoartrit yalnızca NSAİİ tedavisine dramatik yanıt verir. Bu ilaçlar düşük dozlarda analjezik etkiyle ağrıyı azaltırlar, ancak yüksek dozlarda antiinflatuar etki gösterirler. Yüksek dozlarda siklooksigenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin oluşumunu engellerler. Ayrıca fosfolipaz C inhibisyonu, oksijen radikallerinin oluşumunun engellenmesi ve inflammatuar sitokinlerin haberci RNA'larının transkripsiyonunu engelleyerek antiinflatuar etkinlik gösterirler. Tedavinin ilk 1-3 günü ağrının azalması şeklinde yanıt alınır. Ancak antiinflatuar yanıt 1-3 ay kadar uzun sürebilir. Yan etkileri anoreksi, gastrit, gastrointestinal kanama, daha az sıklıkla hepatik, renal ve santral sinir sistemine ait yan etkilerdir. Gastrik yan etkileri azaltmak amacıyla yiyeceklerle alınmalı, sukralfat, misoprostol, antiasit ve histamin-2 reseptör antagonistleri kullanılmalıdır. Yüksek doz NSAİİ alan hastalar dışkıda gizli kan, karaciğer fonksiyonları ve böbrek fonksiyonları açısından 3-6 aylık aralarla takip edilmelidir (6,8, 21, 22). Tablo II' de en sık kullanılan NSAİİ ilaçların doz ve kullanım aralıkları verilmiştir.

Tablo II: Çocukluk çağında kullanılan nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve kullanım dozları

İlaç adı	Doz (mg/kg/gün)	En üst doz(mg/gün)	Kullanım aralığı
<u>Salisilatlar</u>			
Asetil salisilik asit	80-100 mg/kg/gün	4900 mg/gün	2-4 doz/gün
<u>Propionik asit türevleri</u>			
Naproksen	10-20 mg/kg/gün	1000 mg/gün	2 doz /gün
İbuprofen	30-40 mg/kg/gün	2400 mg/gün	3-4 doz/gün
Ketoprofen	2-4 mg/kg/gün	300 mg/gün	3-4 doz/gün
<u>Asetik asit türevleri</u>			
İndometazin	1.5-3 mg/kg/gün	200 mg/gün	3 doz/gün
Tolmetin	20-30 mg/kg/gün	1800 mg/gün	3-4 doz/gün
Sulindak	4-6 mg/kg/gün	400 mg/gün	2 doz/gün
Diklofenak	2-3 mg/kg/gün	150 mg/gün	3 doz/gün
<u>Oksikamlar</u>			
Piroksikam	0.2-0.3mg/kg/gün	20 mg/gün	1 doz/gün

İKİNCİ BASAMAK İLAÇLAR (Yavaş Etkili Antiromatizmal İlaçlar)

Tüm JİA'lı hastaların yaklaşık olarak 2/3'ü tek NSAİİ tedavisine yeterli yanıt vermezler. NSAİİ'lardan fayda görmeyen, çok sayıda eklemi tutulan ve eklem fonksiyonları ileri derecede bozulan hastalarda ikinci basamak ilaçlar kullanılır. Bu grup ilaçlar için hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar terimi de kullanılmaktadır (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARD). Bu ajanların çoğu hastalığın radyolojik progresyonunu geciktirirler. Uzun etkili ajan seçiminde, sistemik ve poliartriküler tipte özellikle metotreksat yeğlenmekte; oligoartriküler tip, JpsA ve EİA'lerde ise sülfosalazin kullanılmaktadır. Bu grupta en çok tercih edilen ilaç metotreksattır (23). Kullanılabilecek uzun etkili ilaçlar Tablo 3'de özetlenmiştir.

Metotreksat: Dihidrofolat reduktazı inhibe ederek folik asidin aktif koenzim formu tetrahidrofolik asite (FH4) dönüşümünü engeller; dolayısıyla bir vitamin antagonisti gibi davranır (24,25). Yukarıda anlatılan ilaçlara yanıtın alınmadığı sistemik, destrüktif poliartrit ve psöriatik artrit durumlarında tedaviye metotreksat eklenebilir. Bulantı, kusma, diyare, oral ülser, kemik iliğinin baskılanması, orta derecede saç dökülmesi gibi yan etkiler 1 mg/kg/gün folinik asit kullanılarak azaltılabilir. Hepatit, karaciğer fibrozu, fertilitenin olumsuz etkilenmesi gibi yan etkiler ilaç kesildikten kısa bir süre sonra düzelir. Hastalar bu yan etkilerden dolayı rutin olarak karaciğer fonksiyon testleri, albümin seviyesi, protrombin zamanı ve tam kan sayımı açısından yakın izlenmelidir (26,27).

Sulfasalazin: Özellikle oligoartrit ve entezitle ilişkili artritlerde sulfosalazinin etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yukarıda anlatılan NSAİİ'lara ek olarak 5-lipoksigenazı inhibe ederek, lökotrien sentezini de engelleyerek antiinflamatuvar etkinlik gösterirler. Yan etkileri, alerjik reaksiyonlar, kemik iliği baskılanması, gastrointestinal şikayetler, geriye dönüşlü oligospermi, hepatik ve renal toksisitedir (6,8). Aktif sistemik JIA vakalarında Steven-Johnson benzeri aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olabileceğinden bu tip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (24).

Daha önce kullanılmakta olan altın tuzları, D-penisilamin ve hidroksi klorokin gibi

uzun etkili ilaçlar artık kullanılmamaktadır.

Tablo III: JİA tedavisinde kullanılan uzun etkili ilaçlar

Adı	Dozu	En üst doz	Kullanım Aralığı
Sulfosalazin	50 mg/kg/gün	2000 mg/gün	2-3 doz/gün
Metotreksat	10 mg/m ² /hafta	30 mg/m ² /hafta	Haftada bir
Altın tuzları	0.75-1 mg/kg/hafta	50 mg/hafta	Haftada bir
Hidroksiklorokin	5-7 mg/kg/gün	400 mg/gün	2 doz/gün
D-Penisilamin	10 mg/kg/gün	1000 mg/gün	2 doz/gün

GLUKOKORTİKOİDLER

Antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri nedeni ile JİA tedavisinde kullanılırlar. NSAİİ'lerden farklı olarak hastalığın doğal gidişini değiştirmezler. Fosfolipaz A enzimini inhibe ederek membran fosfolipidlerinden arasıdonik asit oluşumu dolayısı ile prostoglandin, tromboksan ve prostasiklin oluşumunu önleyerek inflamasyonu baskırlar. Bu şekilde arasıdonik metabolizması sırasında meydana gelen serbest oksijen radikallerinin oluşumunu da engellerler. Hücresel etkileri arasında makrofaj farklılaşmasını ve fonksiyonlarını antagonize etme, endotelial hücrelere nötrofil adezyonunu ve mast hücre degranülasyonunu inhibe etme, vasküler permeabilityi azaltma, fibroblast ve T hücrelerinin fonksiyonlarını ve proliferasyonlarını baskılama yer alır.

Oral kortikosteroidler orta ve ağır hastalarda seçilen tedavinin etkisi başlayıncaya kadar köprü tedavisi olarak, hayatı tehdit eden sistemik bulguların varlığında ve kronik üveitin tedavisinde kullanılmaktadır.

Kortikosteroidlerin JİA tedavisindeki rutin kullanımları yüksek doz oral steroidler (1-2mg/kg/gün prednison), düşük doz oral steroid (< 0.5 mg/kg/gün), intravenöz pulse (30mg/kg/doz, maksimum 1 gr/gün metilprednisolon 1-5 gün süreyle) şeklinde olabilir. 5 günden fazla steroid kullanıldığında adrenal aks supresyonu söz

konusu olduğu için ilaç dozu azaltılarak kesilmelidir(21). Doz azaltılırken bir NSAİİ ya da yavaş etkili antiromatizmal ilaç ile birlikte kullanılmalıdır. Uzun süreli kullanımlarda ilaç her 10 günde bir %10 olacak şekilde 3-6 ay içinde azaltılıp kesilmelidir. Sistemik steroidlerin kullanılmasına bağlı olarak büyüme geriliği, glikoz intoleransı, şişmanlık, hirsutizm, osteopeniye bağlı patolojik kemik kırıkları ve vertebral kolaps, oküler katarakt oluşumu, hiperlipidemi, hipertansiyon, immunsupresyon, psikişik durumda bozulma ve miyopati gibi yan etkiler görülebilir. Bütün bunlara rağmen glukokortikoidler JİA tedavisinde çok etkili olan ilaçlardır (28).

İntraartiküler Kortikosteroidler: Depo glukokortikoidler doğrudan eklem içine enjekte edilebilmektedirler. Bu yaklaşım NSAİİ'lara yanıt vermeyen sınırlı eklem tutulumu olan oligoartiküler JİA' lı hastalarda kullanılabilir (28-30). Üç aylık bir dönemde tek eklem üç defa triamsinolon hecasetonide 20-40 mg ile oldukça iyi sonuçlar bildirilmiştir. İntraartiküler kortikosteroid kullanımı için başlıca kontrendikasyonlar enfeksiyon, protez, artroskopi veya cerrahi girişim uygulanmış olması, harap olmuş eklem ve hipersensivitedir (30).

SİTOTOKSİK İLAÇLAR (İMMUN BASKILAYICI İLAÇLAR)

JİA tedavisinde kullanılan immün baskılayıcı ilaçlar, dozları ve kullanım endikasyonları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. JİA tedavisinde kullanılan immün baskılayıcı ilaçlar

Adı	Dozu	Kullanım alanı
Siklosporin-A	3-5 mg/kg/gün	Makrofaj aktivasyon sendromu
Azatiyoprin	0.5-2.5 mg/kg/gün	Dirençli sistemik JİA
Siklofosfamid	0.5-2 mg/kg/gün	JİA'da kısıtlı, özellikle SLE'de
Klorambusil	0.1-0.2 mg/kg/gün	Amiloidoz

BİYOLOJİK İMMUN DEğİŞTİRİCİLER

İntravenöz immunglobulin (İVİG):

Yüksek doz İVİG tedavisi hem çocuk hem de erişkin yaş hastaların otoimmün hastalıklarının tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. İVİG' in kesin biyolojik etki mekanizması bilinmemekle birlikte fagositer hücrelerin Fc reseptörlerini bloke ettiği ve böylece otoimmün komplekslerin bağlanmasına engel olduğu düşünülmektedir (29). Ek olarak eksojen verilen İVİG, B hücrelerinin farklılaşmasını, çoğalmasını ve immünglobulin yapımını baskılar, ayrıca CD4+/CD8+ hücrelerin oranını değiştirebilir, proinflamatuvar sitokinlerin sentez ve salgılanmalarını düzenler (28).

Çalışmalarda İVİG' in dirençli sistemik JİA olgularında sistemik semptomların kontrol altına alınmasında yarar sağladığı gösterilmiştir. Poliartiküler JİA'lı hastalarda da oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. Dozu 1.5-2 gr/kg olup ayda 1 kez, 6 ay süre ile kullanılması önerilmektedir. Pahalı bir tedavi yöntemidir (21).

Anti-TNF Tedavi:

Bu konuda en çok dile getirilenler TNF bağlayıcısı olan etanersept ve infliksimabdır. Bu iki ilacın etkinliği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bu ilaç ülkemizde henüz yeni kullanıma girmiştir (6,8). Anti-TNF ilaçlar özellikle metotreksata yanıtız sistemik ve seronegatif poliartiküler JIA olgularında tedaviye eklenmektedir. Anti-TNF ilaçlar RA'ın klinik bulgu ve semptomlarının etkili bir şekilde baskılanmasında, sakatlığın önlenmesinde, yaşam kalitesinin artırılmasında, eklem harabiyetinin önlenmesinde etkili olduğu bulunmuştur. Bazı çalışmalarda Anti-TNF tedavisinin JİA'lı hastalarda büyüme üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir (31). Diğer tüm ilaçlarda olduğu gibi bu ajanlarda da etkinliğin yanı sıra yan etkiler açısından güvenilirlik önemli bir konudur. Anti-TNF ilaçların yan etkilerini; enfeksiyonlar (genel ve fırsatçı) ve enfeksiyon dışı bulgular (demyelinizan hastalık, lupus benzeri klinik tablo, konjestif kalp yetmezliği, lenfoma gibi maligniteler...) olmak üzere ikiye ayırabiliriz. Anti-TNF monoklonal antikorlar (infliksimab, adalimumab) ve solubl TNF reseptörleri (etanersept, onersept ve lenersept) hem solubl hem de membrana bağlı TNF'leri bağlamaları ve böylece onların fonksiyonlarını bloke etmelerine karşın etki mekanizmaları açısından aralarında önemli farklar olduğu gösterilmiştir. Anti-TNF monoklonal antikorlar sadece TNF- α 'yı bağladığı için TNF- α ve ona bağlı sitokinlerin aktivitelerini baskırlarlar. Solubl reseptörler ise TNF- α 'nın yanı sıra

makrofajlar ve T hücrelerinden salgılanan lenfotoksin- α (LT- α) veya eski adıyla TNF- β 'yı da bağlarlar. Olasılıkla LT- α 'nın majör rol oynadığı bilinen juvenil idiyopatik artrit (JİA) tedavisinde etanerseptin etkili olmasında bu özellik önemlidir (32). Klinik çalışmalarda, JİA'in tedavisinde sadece etanerseptin etkili olduğu gösterilmiştir (33,34). Etanersept genelde haftada iki kez 0,4 mg/kg/doz subkutan veya 0,8 mg/kg/doz haftada bir kez subkutan olarak uygulanır.

Fizik Tedavi ve Egzersiz: Eklem fonksiyonlarının korunmasına yönelik hastalığın erken döneminden itibaren hastalar fizik tedavi programına alınmalıdır. Fizik tedavi ve egzersiz ile birçok hastada eklem hareketlerinin ve kas gücünün korunması mümkündür. Çocuklar mümkün oldukça aktif tutulmalıdır. Mutlak yatak istirahati önerilmemektedir (35).

Cerrahi Tedavi: Çocuklarda nadiren cerrahi tedavi gerekir. Sinoviyektomi bazen yararlı olabilir. Ciddi eklem deformiteleri olan hastalarda büyüme tamamlandıktan sonra total eklem replasmanı yapılabilir.

Metabolik Sendromun Tanımlanması:

Metabolik sendrom, ilk kez 1988 yılında Reaven tarafından tanımlanmıştır (36). Metabolik sendrom, çoğunluğu kilolu olan kişilerde görülen başlıca hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz metabolizması, LDL-C ve trigliserit (TG) düzeyinde artma, HDL-C düzeyinde azalma, hipertansiyon, inflamasyon ve trombotik olaylara eğilim ile karakterli kardiyovasküler riskler topluluğudur(37) . Şişmanlığın son 20 yılda tüm dünyada ve ülkemizde gittikçe artması ve şişmanlığın yol açtığı hastalıklara daha sık rastlanması metabolik sendromun tanı ve tedavisinin önemini arttırmıştır(38). Metabolik sendrom tanımı erişkinlerde, uluslar arası diyabet biliği (IDF), Amerikan diyabet derneği (ADA) gibi kuruluşlarca belirlenmiştir(39). Buna rağmen yakın zamana kadar çocukluk çağında metabolik sendromun tanımı yapılmamıştı. Nisan 2007'de Barselona'da yapılan 2. Prediyabet ve Metabolik Sendrom kongresinde çocukluk çağında metabolik sendromun tanımı IDF tarafından yaş gruplarına göre yapılmıştır (40).

Buna göre şişman çocuklardan (vücut kitle indeksi>95p):

- <6 yaşındaki grupta metabolik sendrom tanısı için tetkik önerilmemektedir.
- 6-10 yaş arasındaki çocuklarda, ailede metabolik sendrom, tip 2 diyabet, dislipidemi (TG de artma, HDL de azalma) kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon ve/veya şişmanlık gibi risk kriterlerine sahip kişiler varsa, bu çocukların metabolik sendrom yönünden incelenmesi önerilmiştir.
- 10-16 arası grupta, şişmanlıkla birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisi de varsa metabolik sendrom tanısı konulur:
 - a) TG $\geq$ 150 mg/dl ($\geq$ 1.7 mmol/L)
 - b) HDL-C 40 mg/dl (1.03 mmol/L)
 - c) Sistolik kan basıncı $\geq$ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncı $\geq$ 85 mmHg
 - d) Açlık plazma glukoza $\geq$ 100 mg/dl ($\geq$ 5.6 mmol/L) veya Tip 2 Diyabetli ise >16 yaş ergenlerde erişkin kriterleri kullanılır.

Çocuklarda Metabolik Sendrom Prevalansı:

Çocukluk çağında metabolik sendromun tanımı ilk kez 2003 yılında ABD’de Cook ve ark (41) tarafından erişkin kriterlerinden yaşa uyarlanarak yapılmış ve normal gençler arasında %4, şişman gençler arasında %28 oranında metabolik sendroma rastlanmıştır. Ülkemizde okul çocukları arasında metabolik sendrom %2.3 bulunmuştur (42). Ülkemizde şişman çocuklar arasında metabolik sendrom sıklığını belirlemek için yapılan çalışmalarda Samsun’da %30.1 (kızlarda %26.1, erkeklerde 34.7%)(43), Kocaeli’de %20(44) ve Ankara’da %41.5(45) bulunmuştur. Tip 2 diyabet ise 2-19 yaş arası 352 şişman çocukta %2.55 sıklıkta bulunmuştur(45).

Etiyoloji

Metabolik sendromun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Fizyopatolojisi oldukça karmaşık olup, sadece bir kısmı aydınlatılabilmektedir. Metabolik sendromu olan hastaların çoğunluğu, şişman, hareketsiz hayat süren ve değişken derecelerde insülin direncine sahip kişilerdir. Metabolik sendrom gelişmesinde önemli faktörler: yaşlanma, genetik yatkınlık ve hayat şeklidir. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar metabolik sendrom ve insülin direnci, abdominal şişmanlık, dislipidemi ve hipertansiyon gibi bileşenlerinin gelişmesinde prenatal faktörlerin rol oynadığını göstermiştir.

İntrauterin büyüme geriliği ile doğanların orta yaşa geldiklerinde insülin direnci, tip2 diyabet, abdominal şişmanlık veya hipertansiyon geliştirdikleri

göstermiştir. İngiltere Hertfordshire'da 1920-30 yıllarında doğan 408 erkekte yapılan araştırmada, intrauterin büyüme geriliği, bozulmuş glukoz toleransı (BGT), tip 2 diyabet beta hücre fonksiyonlarında azalma ve hipertansiyon saptanmıştır (46). Farklı doğum ağırlıkları olan eş yumurta ikizlerinde düşük doğum ağırlığı olanda tip 2 diyabet daha fazla görülmüştür (47).

Fetüsün büyümesi onun beslenmesini sağlayan faktörlerce (annenin beslenmesi, plasental hormonlar) kalitatif veya kantitatif olarak etkilenir. Beslenmenin azalması ile fetüsün cinsiyetine bağlı olarak farklı organlarda büyüme hızını değiştirir. Azalmış besin kaynaklarının varlığında fetüsün yaşayabilmesi için doğum sonrası dönemde karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi çeşitli dokularda metabolizmayı etkileyecek programlanma gelişir. Doğum sonrası kalori kısıtlı beslenme devam ederse sorun oluşmamakta ancak aşırı beslenirse, insülin salgılanmasındaki azalma veya insülin direnci sonucu BGT, hipertansiyon başta olmak üzere diğer komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (48). IUGR ile doğan bebeklerin doğum sonrası dönemde kısıtlı kalori almaları halinde sorun çıkmaz iken bu bebekler doğum sonrası aşırı beslenmeye başarlarsa şişmanlık ve insülin direnci gelişebilmektedir (48,49).

İnsülin sekresyonu veya etkisini bozan genetik mutasyonların, fetal büyümeyi inhibe ettiği SGA doğuma yol açarak ilerde BGT ve insülin direncinin gelişmesine neden olduğu düşünülmüştür (50).

Yine gebelik ayına göre fazla kilo ile doğan (LGA)bebeklerde de ilerde metabolik sendrom geliştiği gösterilmiştir (51).

Fizyopatoloji

İç organ yağlanması artma sonucu TNF-alfa, plazminojen aktivatör inhibitör(PAI-1) ve resistinde artma, adiponetinde azalma görülür. TNF-alfa artışı tek başına inflamatuvar stokinlerin yapısını arttırmaz ama tetik çeken mekanizma olabilir. Aşırı sukroz (sofra şekeri) ile beslenen sıçanların bir kısmında metabolik sendrom gelişmiştir. Sukroz, trigliserit ve iç organ yağlanması artışa neden olarak insülin direncine yol açar (52).

Sürrenal kortekste yapılan kortizol, 11-beta hidroksidehidogenaz tip1(11-B HSD1) enzimi ile inaktif şekle (kortizon) çevilir. En fazla beyin, karaciğer ve yağ dokusunda bulunur. 11-B HSD1 ayıca, başlıca karaciğer ve kas dokusunda kortizonu aktif kortizol haline çevirir. Bu enzim, glikoneogenez ve glikolizde rol alan PEPCCK (fosfoenol piruvat karboksi kinaz) glukoz 6-fosfotaz enzimlerini uyararak karaciğerde glukoz yapısını arttırır. 11-B HSD1 aktivitesini, tiroit hormonlarını, seks steroidleri, büyüme hormonu, IGF-1, insülin, PPAR-alfa agonistler ve stokinler etkiler. Doymuş yağlar enzim aktivitesini uyarır (53-55).

Metabolik sendrom hastalarında 11-B HSD1 enzim aktivitesinin arttığı ve bu nedenle metabolik sendrom olan hastalarda hiperkortizolemi bulguları olduğu görülmektedir. Cushing sendromu ve metabolik sendrom olan hastaların her ikisinde

de gövdesel şişmanlık, strialar, bufalo hörgücü, hipertansiyon ve insülin direnci görülmektedir (56).

Atherosklerotik süreç çocukluk çağında başlar. Arterlerin intima tabakasında, kolesterol esterleri ve diğer lipidlerin birikimi ile başlayan "yağlı çizgileme", bağ dokusunda artma, üzerine kalsiyum, monosit ve trombositlerin birikimi ile fibröz plağın gelişmesine neden olur. Lezyonun ilerlemesi veya lezyondan kopanların dolaşıma kaymasıyla o arter tarafından beslenen bölgede doku iskemisi ortaya çıkar. Ateroskleroz gelişimi ile damar duvarı elastikiyetini kaybeder. Tip 2 diyabetli gençlerde "arter duvarında katılık" saptanmıştır. HDL-C, nitrik oksit, prostasiklin yapımını arttırıp, hücre yapışması, çoğalması, lezyon oluşumu, doku ve von Willebrand faktör yapımını azaltıp, arter duvarı üzerine kalsiyum, monosit ve trombositlerin birikimi ile fibröz plağın gelişmesine neden olur. HDL-C, nitrik oksit, prostasiklin yapımını arttırıp, hücre yapışması, çoğalması, lezyon oluşumu, doku ve von Willwbrand faktör yapımını azaltıp arter duvarı üzerinde olumlu etkilere sahiptir. LDL-C ise damar duvarına monosit yapışmasını, lenfosit göçünü, depo hücre oluşumunu ve plak kopmasını kolaylaştırır (57).

Klinik bulgular

Gövdesel şişmanlık metabolik sendromda görülen asıl bulgudur. Ayrıca, bufalo hörgücü, strialar ve akantozis nigrikans sık görülen diğer bulgulardır. İç organ yağlanması arttıkça insülin duyarlılığı azalmaktadır.

Hastalarda diyastolik veya sistolik hipertansiyon saptanır. En az 15 dakika dinlenmiş çocukta iki kez ölçülen kan basıncı değerlerinin ortalamasının alınır, bu değerler kan basıncı persentil çizelgeleriyle karşılaştırılır. Sistolik kan basıncı ile bel çevresi ve iç organ yağlanması korele bulunmuş, yani gövdesel şişmanlığı olanlarda hipertansiyon riski artmıştır.

Laboratuvar bulguları

En az 8 saatlik açlığı takiben plazma glikoz, insülin düzeyi ve açlık serum lipidleri (total kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserit) ölçülmelidir. Ürik asit düzeyi artmış olarak bulunabilir. Karaciğer yağlanması olan hastalarda ALT>AST olacak şekilde transaminazlarda artma görülür. İnflamasyon göstergelerinden C-reaktif protein(CRP), fibrinojen, interlökin-6 (IL-6), tümör nekrozis faktör (TNF) alfa'da artış görülür.

Tanı

Bozulmuş açlık glikozu saptanan tüm çocuklara OGTT yapılmalı, glukoz yüküne verilen insülin düzeyleri 0, 30, 60, 90 ve 120. dakikalarda ayrı ayrı ölçülmelidir. Hipertansiyonu saptanan tüm çocuklarda retinopati açısından göz dibi incelemesi

yapılmalıdır. Tanı konulan çocuklarda 24 saatlik idrar toplanıp mikroalbumin atılımı hesaplanmalıdır.

Metabolik sendrom tedavisi

Tedaviden amaç, metabolik sendromun yol açtığı kardiyovasküler hastalık riskini en aza indirmektir. Çocuklarda kilo kaybının sağlanmasında uygulanan diyet yaklaşımlarının yeme bozukluğu hastalıklarının alevlenmesi, vücut kas kitlesinin ve lineer büyümenin azalması gibi negatif etkileri nedeni ile obez çocuklarda puberta sonrasına kadar tedavide temel hedef kilo kaybı değil kilonun korunması ve sağlıklı besin tüketiminin önerilmesi olmalıdır (58). Ancak çocuk büyümeye devam ettiği için çocuğun beslenme planı yapılırken günlük alması gereken en az kaloriyi içeren beslenme listeleri yapılmalıdır. Çocukluk çağında en fazla 2kg/ay şeklinde kilo kaybına izin verilebilir. Daha hızlı kaybedilen kiloların akut malnütrisyonu yol açabileceği unutulmamalıdır. Genel olarak 30-60 dakika süren tempolu egzersizin düzenli yapılması çocuğun kilo vermesine, abdominal yağ birikiminin azaltılmasına, kardiyovasküler, emosyonel ve mental sağlığın korunmasına bulunmaktadır. Ebeveynler, çocuğun gereksiz kalori olarak adlandırılan, kola, gazoz, şekerleme ve hızlı tüketilen yiyeceklerden uzak kalmasını sağlamalıdır. Çocuklarını ödüllendirmek için bu tip yiyecekler vermemelidir. Evde hazırlanan yiyecekler tercih edilmeli, yiyecekler uzun süre çiğnenmelidir. Çocuğun günlük aktivitesi arttırılmalı, televizyon veya bilgisayar başında kalması önlenmelidir. Şayet çocukta insülin direnci veya tip 2 diyabet saptanırsa, metformin başlanıp çocuk izlenmelidir.

METARYAL - METOT

Bu çalışma 15.05.2009-15.02.2013 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde etik kurul onayı alındıktan sonra yürütülmüştür (56/I - 27.04.2009).

Çalışmaya kliniğimizde hastalığın başlangıcından itibaren izlenip düzenli kontrolleri yapılan, ILAR teşhis kriterlerine göre juvenil idiopatik artrit tanısı almış, ek kronik hastalıklar (malabsorbsyon, malnütrisyon, kronik akciğer, karaciğer, kalp, böbrek hastalıkları, metabolik hastalıklar, endokrin patolojiler, diğer kronik enflamatuvar hastalıklar, psişik bozukluklar) ekarte edilmiş, 10 ile 16 yaş arası 39'u kız, 28'i erkek, toplam 67 hasta alınmıştır. Hastalar polikliniğe başvurdıklarında yapılan çalışmayla ilgili hastaların anne veya babasına bilgi verilerek çalışmaya katılıp katılmak istemedikleri soruldu. Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul edenlere aydınlatılmış onam formuna imzalı onamları alındı. JIA'lı bütün çocuklar hastalık subtiplerine göre, hastalık aktivite durumuna göre ve kullandıkları ilaçlara göre gruplara ayrıldı. Remisyon içerisinde kabul edilenler en az altı aydır şikayetleri olmayan ve CHAQ skorları 0.5'den daha az olan hastalardı. Aktif olarak değerlendirilen hastalar ise son altı aydır şikayetleri olan veya muayenesi yapılırken şikayetleri nedeniyle ek ilaç başlanan ve CHAQ skorları 0.5'den yüksek olan hastalardı.

Vakaların antropometrik ölçümleri (vücut ağırlığı, boy) yapıldı. Vücut kitle indeksi hesaplandı. Vücut kitle indeksi >95p olan vakalar obez olarak değerlendirildi. Vakalar 30 dakika öncesinde kafeinli içecek içmemeleri koşuluyla onbeş dakika sessiz ortamda dinlendirilmiş, uygun boyutta manşon kullanılarak cıvalı sfigmomanometre ile sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçülmüştür. Birinci faz sistolik basınç olarak, seslerin kaybolması (5. faz) diyastolik basınç olarak kaydedilmiştir. İki dakika aralıklarla iki veya daha fazla ölçüm alınmıştır. İki ölçüm arasında 5mmHg'dan fazla fark varsa ilave ölçümler yapıldı. Sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg olması hipertansiyon olarak kabul edildi.

Vakaların özgeçmişi ve aile öyküsü sorgulandı. Özgeçmişte doğum ağırlığı, ailede obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, inme, aterosklerotik damar hastalığı, annede gestasyonel diyabetes mellitus öyküsü sorgulandı.

Çalışmaya alınan vakalarda metabolik sendrom tanısı, Nisan 2007’de Barselona’da yapılan 2. Prediyabet ve Metabolik Sendrom kongresinde çocukluk çağında metabolik sendromun IDF tarafından yaş gruplarına göre belirlenen kriterine göre konulmuştur.

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (standart sapma, ortalama) kullanılmıştır. İlgili bulgular frekans ve yüzde cinsinden değerlendirilmiş, elde edilen oransal yaklaşımlar tablolar halinde sunularak yorumlanmıştır.

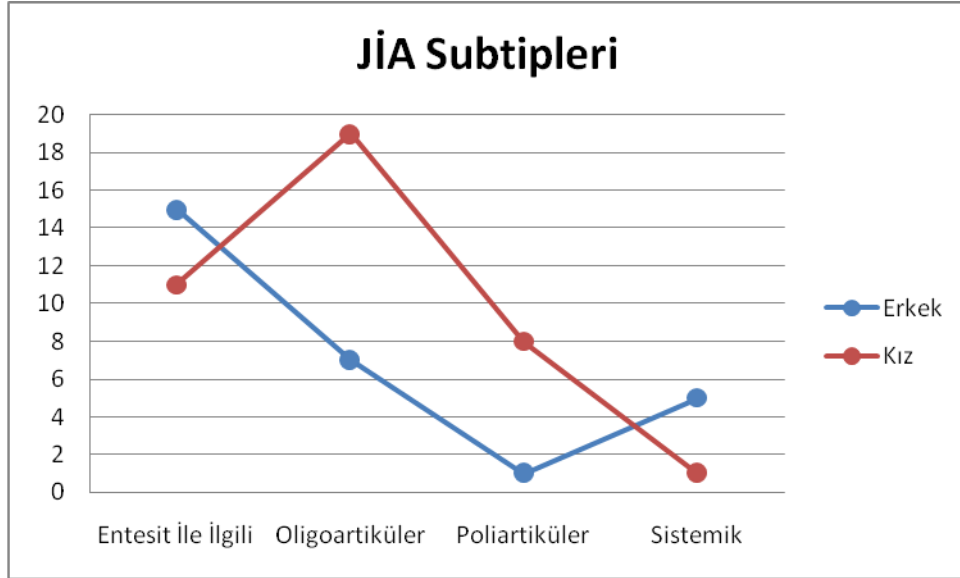
BULGULAR

Çalışma 15.05.2009-15.02.2013 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği’nde etik kurul onayı alındıktan sonra yapıldı. Çalışmaya 28 erkek 39 kız olmak üzere 67 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların en küçüğü 10 en büyüğü 16 yaşındaydı. Hastaların yaş ortalaması 13,2239 olup standart sapması 2,15899’dü.

Tablo 1: JİA Subtipleri

		Kız	Erkek	Total
		n (%)	n (%)	n(%)
Hastalık Tipi	Entesit ile İlgili	11 (%16.4)	15 (%22.4)	26(%38.8)
	Oligoartiküler	19 (%28.4)	7 (%10.4)	26 (%38.8)
	Poliartiküler	8 (%11.9)	1 (%1.5)	9(%13.4)
	Sistemik	1 (%1.5)	5 (%7.4)	6(%8.9)

Hastaların %38.8'i entesitle ilgili, %38.8'i oligoartiküler, %13.4'ü poliartiküler, %8.9'u sistemik JİA olarak saptandı. Entesit ile ilgili olanların %16.4'ü kız, %22.4'ü erkek, oligoartiküler olanların %28.4'ü kız %10.4'ü erkek, poliartiküler olanların %11.9'u kız, %1.5'i erkek, sistemik olanların %1.5'i kız %7.4'ü erkek olarak saptandı.

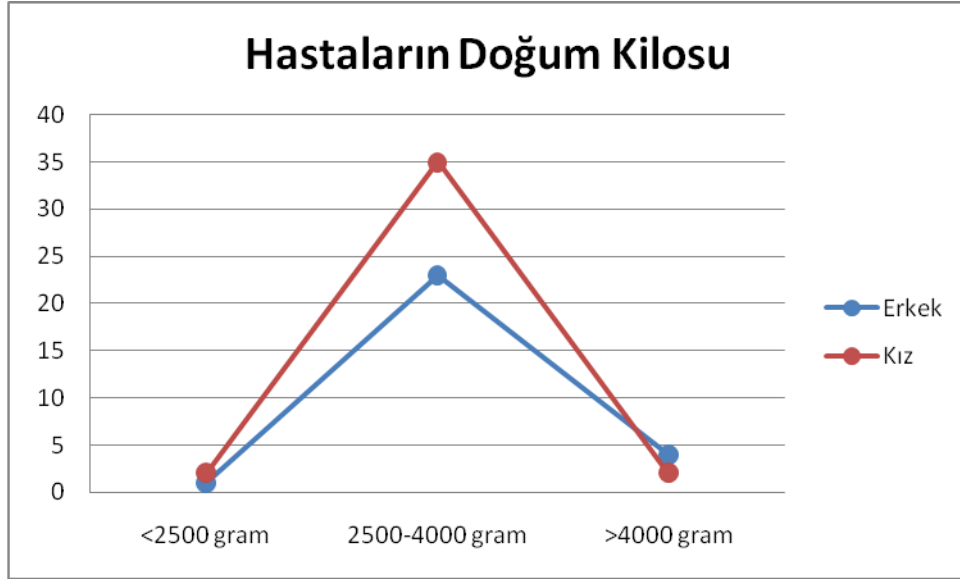


Şekil 1: JİA Subtipleri

Tablo 2: Doğum Ağırlığı Dağılımı

		Kız	Erkek	Total
		n (%)	n (%)	n (%)
Doğum Ağırlığı	<2500 gram	2 (%5)	1 (%4)	3 (%4)
	2500-4000 gram	35 (%90)	23 (%82)	58 (%87)
	>4000 gram	2 (%5)	4 (%14)	6 (%9)

Hastaların %4.5'inin doğum kilosu 2500 gram altı, %86.5'inin 2500-4000 gram arası, %9'unun 4000 gram üstünde saptandı.



Şekil 2: Hastaların Doğum Kilosu

Tablo 6: JİA'lı Hastalarda Aktivite Durumu

	n (%)
Aktif	7 (%10)
İlaçlı Remisyon	40 (%60)
İlaçsız Remisyon	20 (%30)

JİA'lı hastaların %10'u aktif, %60'ı ilaçlı remisyonunda ve %30'u ilaçsız remisyonunda saptandı.

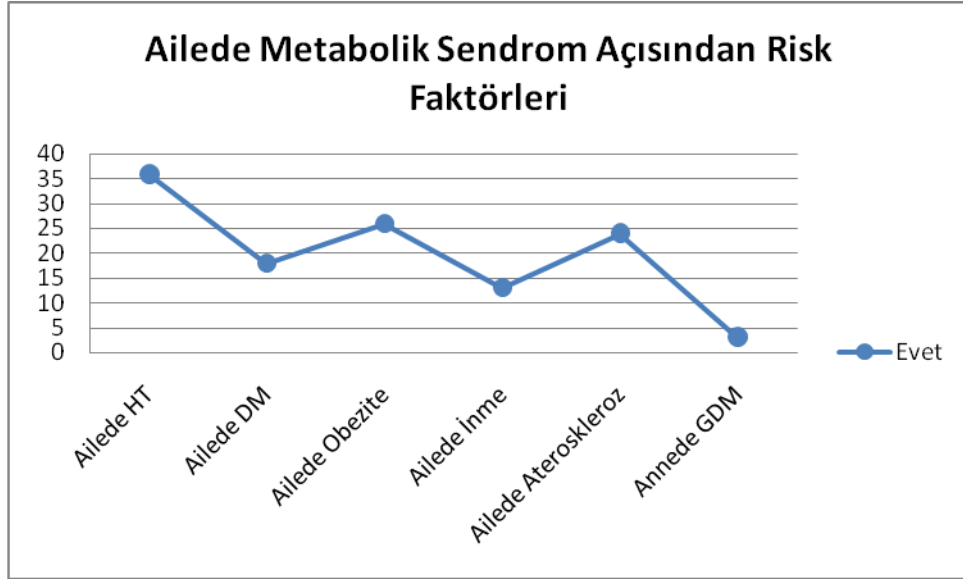


Şekil 6: JİA'lı Hastalarda Aktivite Durumu

Tablo 3: Ailede Metabolik Sendrom Açısından Risk Faktörleri

	Evet n (%)	Hayır n (%)
Ailede HT	36 (%54)	31 (%46)
Ailede Tip 2 DM	18 (%27)	49 (%73)
Ailede Obezite	26 (%39)	41 (%61)
Ailede İnme	13 (%19)	54 (%81)
Ailede Ateroskleroz	24 (%36)	43 (%64)
Annede GDM	3 (%4)	64 (%96)

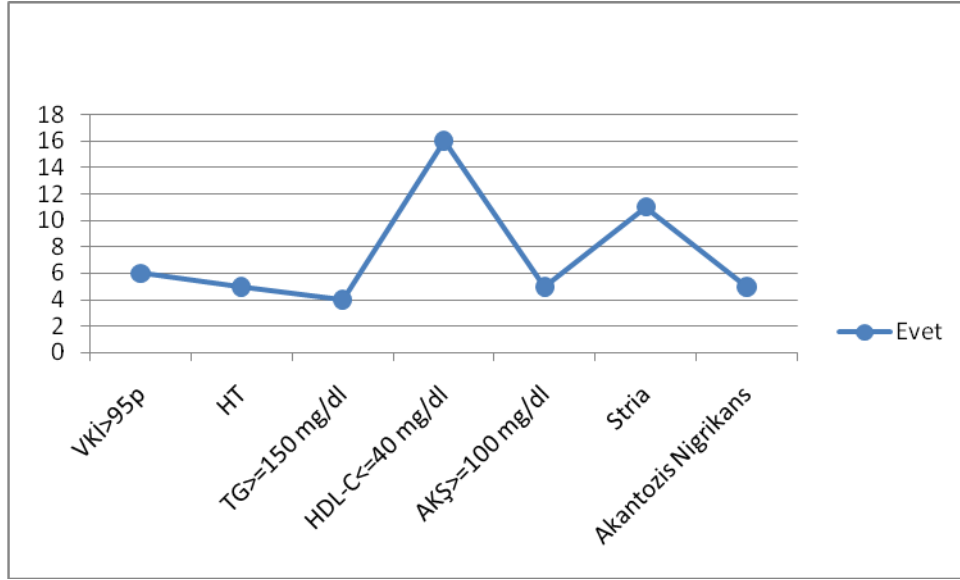
Araştırma kapsamında incelenen çocukların ailelerinin %54'ünde hipertansiyon, %27'inde tip 2 diyabet, %39'unda obezite, %13'ünde inme, %36'sında ateroskleroz ve annelerin %4'ünde GDM saptandı.



Şekil 3: Ailede Metabolik Sendrom Açısından Risk Faktörleri

Tablo 4: Metabolik sendrom parametreleri

	Evet n (%)	Hayır n (%)
VKİ>95p	6 (%9)	61 (%91)
HT	5 (%7)	62 (%93)
TG≥150 mg/dl	4 (%6)	63 (%94)
HDL-C ≤40 mg/dl	16 (%24)	51 (%76)
AKŞ≥100 mg/dl	5 (%7)	62 (%93)
Stria	11 (%16)	56 (%84)
Akantozis Nigrikans	5 (%7)	62 (%93)



Şekil 4: Metabolik Sendrom Parametreleri

Hastaların %9'unda VKİ>95p, %7'sinde HT, %6'sında TG≥150 mg/dl, %24'ünde HDL-C ≤40 mg/dl, %7'sinde AKŞ≥100 mg/dl, %16'sında stria, %7'sinde akantozis nigrikans saptandı.

Tablo 5: Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakalar

Metabolik Sendrom Tanısı Alan Vakalar	
VKİ+TG+AKŞ+HT	1 (%1.49)
VKİ+TG+HT	1 (%1.49)
VKİ+HDL-C+TG+HT	1 (%1.49)

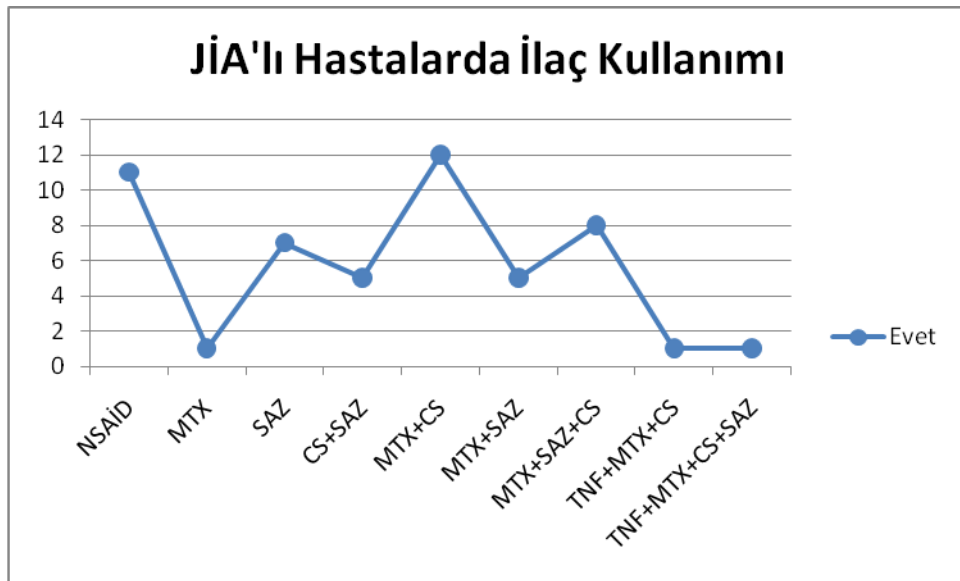
Hastaların %4,47'sinde metabolik sendrom saptandı. Metabolik sendrom tanısı alan 3 olgunun birinde VKİ+TG+AKŞ+HT, birinde VKİ+TG+HT, birinde de VKİ+HDL-C+TG+HT birlikteliği anlamlı saptandı. Metabolik sendrom tanısı alan üç olgudan

biri kız, ikisi erkek; bunlardan ikisi sistemik JİA, biri entesit ilişkili JİA subtipi idi. Üç olgunun da doğum kilosu 3000-3500 gram aralığında idi. Bu üç olgunun ortalama tanı yaşı 9.6 yıl, ortalama hastalık süresi 4.6 yıl idi. Bunlardan ikisi ilaçlı remisyonda, biri ilaçlı aktif durumda idi. Bunların ikisinde stria, birinde akantozis nigrikans saptandı. Üç olgunun tamamının ailesinde hipertansiyon, ikisinin ailesinde obezite, birinin ailesinde inme ve birinin ailesinde tip 2 diyabet olduğu gözlemlendi. Bu üç olgunun tamamında ailede ateroskleroz ve annede GDM saptanmadı. Olgulardan biri NSAİİ+SAZ+CS kullanırken, biri NSAİİ+MTX+CS, biri de MTX+CS kullanıyordu.

Tablo 5: JİA'lı Hastalarda İlaç Kullanımı

	NSAİİ	MTX	SAZ	CS+SAZ	MTX+CS	MTX+SAZ	MTX+SAZ+CS	TNF+MTX+CS	TNF+MTX+CS+SAZ
Evet	11 (%16)	1 (%1)	7 (%10)	5 (%7)	12 (%18)	5 (%7)	8 (%12)	1 (%1)	1 (%1)

JİA'lı hastaların %16'sının NSAİİ, %1'inin MTX, %10'unun SAZ, %7'sinin CS+SAZ, %18'inin MTX+CS, %7'sinin MTX+SAZ, %12'sinin MTX+SAZ+CS, %1'inin TNF+MTX+CS, %1'inin TNF+MTX+CS+SAZ kullandığı saptandı.



Şekil 5: JİA'lı Hastalarda İlaç Kullanımı

Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (standart sapma, ortalama) kullanılmıştır. İlgili bulgular frekans ve yüzde cinsinden değerlendirilmiş, elde edilen oransal yaklaşımlar tablolar halinde sunularak yorumlanmıştır.

TARTIŞMA

Jüvenil idyopatik artrit ağırlıklı olarak periferik artrit ile ortaya çıkan, endojen ya da eksojen antijenlerin patogenezinde rol aldığı bağışıklık siteminde artmış yangısal yanıtla belirginleşen süregen bir hastalıktır. Jüvenil idyopatik artrit, tekil bir hastalık olmaktan çok çeşitli klinik tabloların bir arada görülebileceği bir hastalıklar toplamıdır (5,6,11,59). Gelişmiş ülkelerdeki JİA'lı hastaların yaklaşık %10-20'sini sistemik JİA, %30-40'ını poliartriküler JİA, %15-20'sini entezitle ilgili JİA oluşturmaktadır. Oligoartiküler JİA, gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA alt grubu olmakla birlikte hastalık genellikle 1-4 yaşları arasında başlar ve ergenlik döneminde daha nadir görülür (60,61,62,63). Çalışmamızda hastaların %38.8'i entezitle ilgili, %38.8'i oligoartiküler, %13.4'ü poliartriküler, %8.9'u sistemik JİA olarak saptandı. Entezit ile ilgili olanların %16.4'ü kız %22.4'ü erkek, oligoartiküler olanların %28.4'ü kız %10.4'ü erkek, poliartriküler olanların %11.9'u kız %1.5'i erkek, sistemik olanların %1.5'i kız %7.4'ü erkek olarak saptandı. Yapılan çalışmalarda JİA'lı hastalarda kız hakimiyeti görülmekteydi (64,65). Bizim çalışmamızda da hastaların %58,2'si kız olarak saptandı.

Metabolik sendromun ilk tanımlanması 1988 yılında Reaven tarafından yapılmıştır (66). Bu derleme daha sonra gelecek pek çok çalışmaya öncülük etmiştir. İlk olarak Sendrom X olarak tanımlanan metabolik sendromun günümüzde halen komponentleri tartışılmaktadır. Metabolik sendromun önemi erişkinlerde ölüm sebeplerinin başında gelen kardiyovasküler hastalıkların öngörüsünde kullanılabileceği düşüncesi ve yine önemli bir morbidite nedeni olan tip 2 diyabetle olan ilişkisidir.

İlk erişkinlerde tanımlanmış olan metabolik sendromun ilerleyen yıllarda çocukluk çağı için de önemli bir sağlık sorunu olarak ele alınmaya başlanmıştır. Çocuklarla ilgili ilk geniş çalışma ‘‘Bogalusa Hearth Study’’ kapsamında yapılmış, bu çalışmada VKİ, hipertansiyon, Trigliserit/HDL ve açlık insülinin kendi gruplarına göre 75 persentil üzerinde olması metabolik sendrom tanımı için kullanılmış ve metabolik sendrom sıklığı beyaz çocuklarda %4, siyahlarda %3 bulunmuştur (67). Finli çocuk ve gençlerdeki kardiyovasküler risk faktörlerini inceleyen geniş kapsamlı bir araştırmada metabolik sendrom sıklığı %4 bulunmuştur (68). ABD’de 1988-1994 dönemini kapsayan Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmasında 2430 adölesandan elde edilen veriler ATPIII ölçütlerine göre değerlendirilmiş ve metabolik sendrom sıklığı %4.2 bulunmuştur (41). Aynı araştırmada obez adölesanlarda (VKİ>95.persentil) metabolik sendrom sıklığı %28.7 bulunmuştur. Ülkemizde okul çocukları arasında metabolik sendrom %2.3 bulunurken (42), obez çocuklarda metabolik sendrom sıklığını belirlemek için yapılan çalışmalarda Samsun’da %30.1 (43), Kocaeli’de %20 (44) ve Ankara’da %41.5 (45) bulunmuştur. Marmara Pediatrik Endokrin Grubunun Dünya Sağlık Örgütü ölçütlerine göre yaptığı çok merkezli çalışmada metabolik sendrom sıklığı obes çocuk ve ergenler arasında %20 bulunmuştur (44). Obez çocuklar arasında yapılan başka bir çalışmada metabolik sendrom yaklaşık %9 olarak bulunmuştur (69). Çalışmamızda JİA nedeniyle ortalama 5,6 yıl takip edilen ve ortalama 62 ay tedavi gören, 10 ile 16 yaş arası 67 hastada metabolik sendrom varlığı; Nisan 2007’de Barselona’da yapılan 2. Prediyabet ve Metabolik Sendrom kongresinde çocukluk çağında metabolik sendromun IDF tarafından yaş gruplarına göre belirlenen tanı kriterine göre değerlendirildi. JİA tanısıyla takipli hastaların %4,47’sinde metabolik sendrom saptandı.

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar metabolik sendrom ve insülin direnci, abdominal şişmanlık, dislipidemi ve hipertansiyon gibi bileşenlerinin gelişmesinde prenatal faktörlerin rol oynadığını göstermiştir (38). Intrauterin büyüme geriliği(IUGR)ile doğanların orta yaşa geldiklerinde insülin direnci, tip 2 diyabet, abdominal şişmanlık ve hipertansiyon geliştirdikleri gösterilmiştir. 1944-45 yıllarında, Danimarka’da kıtlığa maruz kalan 300.000 ebeveynin çocuğunda erişkin yaşlarında şişmanlık 2 kat fazla bulunmuştur (70). Farklı doğum ağırlıkları olan eş

yumurta ikizlerinde düşük doğum ağırlığı olanda tip 2 diyabet daha fazla görülmüştür (47).

Thrifty(tutumluluk) fenotip hipotezine göre gebeliğin ilk altı ayında annenin aldığı kaloringin azalması veya plasental yetmezlik sonucu, fetus malnütrisyonla maruz kalırsa, fetal beyni korumak amacıyla fetüste yeni bir kalori düzenlenmesi olur. Bunun sonucunda insülin reseptör sayısı azalır ve SGA bebeklerde insülin direnci gelişir (71). Beslenmenin azalması ile fetus cinsiyetine bağlı olarak farklı organlarda büyüme hızını değiştirir. Azalmış besin kaynaklarının varlığında fetüsün yaşayabilmesi için doğum sonrası dönemde karaciğer, kas ve yağ dokusu gibi çeşitli dokularda metabolizmayı etkileyecek programlanma gelişir. Doğum sonrası kalori kısıtlı beslenme devam ederse sorun oluşmamakta ancak aşırı beslenirse, insülin salgılanmasındaki azalma veya insülin direnci sonucu bozulmuş glukoz toleransı ve hipertansiyon başta olmak üzere diğer komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (48). IUGR ile doğan bebeklerin doğum sonrası dönemde kısıtlı kalori almaları halinde sorun çıkmaz iken bu bebekler doğum sonrası aşırı beslenmeye başarlarsa şişmanlık ve insülin direnci gelişebilmektedir (48,49).

İnsülin sekresyonu veya etkisini bozan genetik mutasyonların, fetal büyümeyi inhibe ettiği SGA doğuma yol açarak ilerde bozulmuş glukoz tolerans testi ve insülin direncinin gelişmesine neden olduğu düşünülmüştür (50). Yine gebelik ayına göre fazla kilo ile doğan (LGA) bebeklerde de ilerde metabolik sendrom geliştiği gösterilmiştir (51). Çalışmamızda JİA'lı hastaların %4.5'inin doğum kilosu 2500 gram altı, %86.5'inin 2500-4000gram arası, %9'unun 4000 gram üstünde saptandı. Metabolik sendrom tanısı alan JİA'lı üç olgunun tamamının doğum kilosunu 3000-3500 gram aralığında saptadık.

Çocukluk çağı obezitesinin görülme sıklığının yüksek olmasıyla ilişkili pek çok faktör vardır. Hem genetik, hem de çevresel faktörler yaşamın erken dönemlerinde vücut yağ oranının artmasına neden olmaktadır (72-76). İkiz çalışmaları bu durumun en az %50'sinin kalıtsal olduğunu düşündürmektedir. Beslenmeyle ilgili ayarlamalara uyum sağlama durumunun da genetik olarak belirlendiğine ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır. Primer çocukluk obezitesinin en sık görülen sekelleri hipertansiyon, dislipidemi ve psikososyal sorunlardır. Okul çağında obez olan çocukların yaklaşık %60-85'i erişkinlikte obez kalacağı için

komorbidite, sanayileşmiş ülkelerde sağlık açısından büyük bir yük oluşturmaktadır. Ayrıca çocukluk obezitesinin erişkin yaşta sürsün ya da sürmesin daha sonraki morbiditeyi artırdığı da anlaşılmıştır. Daha önemlisi, çocuklarda ve ergenlerde tip 2 diyabet giderek daha sık görülmektedir. En çok etkilenen çocuklar ailelerinde tip 2 diyabet bulunanlardır ve bu da erişkinlerdekine benzer stratejiler izlenmesi gerektiğini düşündürmektedir (77-80). Kuzey Amerika’da yaşayan Hint’li çocuklarla yapılan bir çalışmada doğum ağırlığı (LGA veya SGA) ve intrauterin dönemde diyabetten etkilenmenin çocukluk çağında tip 2 diyabet gelişimi için önemli risk faktörleri olduğu bildirilmiştir (81). Başka bir çalışmada annelerinde GDM öyküsü olan LGA bebeklerin yaşadıkları toplumla kıyaslandığında metabolik sendrom gelişimi açısından anlamlı derecede yüksek riskli oldukları saptanmıştır. Aynı çalışmada annede obesite olmasının metabolik sendrom açısından önemli bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (82). 2005 yılında Kore’de erişkinlerde yapılan bir çalışmada metabolik sendromlu olguların sosyo-demografik özellikleri araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre aile öyküsünde bulunan hipertansiyon, inme ve diyabet kadın ve erkeklerde metabolik sendrom prevalansını etkileyen anlamlı genetik predispozan faktörler olarak bildirilmiştir (83). Ailede diyabet ve/veya hipertansiyon öyküsü olan çocukların metabolik sendrom açısından aile öyküsü olmayanlara göre 4.7 kat daha fazla risk altında olduklarını bildirmişlerdir (84). Williams ve ark. ailesinde hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı öyküsü olan lise öğrencilerinin dislipidemi, hipertansiyon ve obesite gibi metabolik sendrom komponentlerinin gelişimi açısından riskli olduklarını bildirmişlerdir (85). Çalışmamızda incelenen çocukların ailelerinin %54’ünde hipertansiyon, %27’inde tip 2 diyabet, %39’unda obezite, %13’ünde inme, %36’sında ateroskleroz ve annelerin %4’ünde GDM saptadık.

Artmış VKİ, metabolik sendrom için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Obezite direkt olarak insülin direncine yol açarak kan insülin seviyelerini yükseltir. Gerek visseral gerekse subkutan yağ dokusu artışı obesiteye yol açarken özellikle visseral ve santral obesite insüline daha fazla direnç gelişimine yol açmaktadır (86,87). Öyle ki normal VKİ’ne sahip ancak visseral yağ depolanması olanlarda bile metabolik sendrom ve insülin direnci görülebilmektedir (88).

Trigliseridden zengin HDL partikülleri daha hızlı hidrolize olurlar ve seviyeleri düşer. Trigliseridden zengin LDL partikülleri ise daha ileri lipolize uğrayarak küçük yoğunluklu LDL partiküllerine dönüşürler. LDL kolesterol düzeyinde artış daha az görülmekle birlikte küçük yoğunluklu LDL yönündeki niteliksel değişim diğer lipid anormallikleriyle birlikte koroner kalp hastalığı gelişme riskini artırır. Oluşan bu dislipidemi oldukça aterojenik olup, insülin direnci olan bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riskini arttırabilir (89-91).

Hiperinsülinemi de ayrıca önemli bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür (92). ‘Muscatine’ çalışması çocukluk çağındaki koroner risk faktörleri ile asemptomatik erişkinlerdeki aterosklerozisi karşılaştırdı. Çocukluk çağında prediktif değeri en anlamlı olan risk faktörünün VKİ’nde artış olduğu belirlendi. Koroner arter sınıflamaları da çocukluk çağında yüksek kan basıncı ve düşük HDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilendirildi (93). Üç yaşından büyük çocuklarda aortada ve adolesan dönemde ise koroner arterlerde aterom plakları izlenebilmektedir (94). ‘Bogalusa kalp çalışması’ ile vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı, serum TG, LDL kolesterol artışı gibi benzer risk faktörlerinin erişkinler için de önemli olduğu ve aorta ve koroner arterlerde ateroskleroz riskini çocuklar için de aynı şekilde arttırdığı bildirilmektedir (94).

Pek çok çalışmada tartı alımı, vücut yağ oranı ve insülin rezistansı arasındaki ilişki doğrulanmıştır (95-99). Bununla birlikte diğer bazı çalışmalar da obeziteden bağımsız olarak hipertansiyon ve insülin arasında bir ilişki olduğunu gösterdiler (100). Çocuklarda esansiyel hipertansiyonun prevalansı düşük olmasına rağmen, hastalığın prekürsörlerinin klinik olarak anlamlı hipertansiyon saptanmadan önce mevcut olduğu kabul edilmiştir. Genetik ve epidemiyolojik çalışmalarla ortaya konulan güçlü deliller göstermiştir ki kan basıncı değişiklikleri ve esansiyel hipertansiyonun kökleri hayatın birinci ve ikinci dekadlarına ulaşmaktadır (101,102). Kan basıncı üzerine genetik özelliklerin etkisi büyüktür, bu etki diğer risk faktörlerinin bulunmasıyla daha da önem kazanır ve bazı vakalarda bu durum erken çocukluk döneminde belirlenebilir (103,104). Hipertansiyon gelişiminde pek çok mekanizma birlikte rol oynamaktadır bu yüzden hipertansiyonu tek başına obezite ve/veya hiperinsülinemi ile ilişkilendirmek zordur. Metabolik sendrom, daha

doğrusu insülin direnci ve buna bağlı artmış insülin salgılanması birçok doku ve organda kronik değişikliklere neden olmaktadır. Bunlar arasında santral obezite, deri çatlakları ve akantozis nigrikans gibi deri bulguları, akne, hirsutizm, frontal saç dökülmesi, astım, hipertansiyon, ateroskleroz, erken ateroskleroz, hepatik yağlanma ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, over ve adrenal bezlerde aşırı androjen salgılanması sayılabilir (105). Akantozis nigrikans laboratuvar olarak ispatlanmış insülin rezistansının klinik değerlendirmesinde kullanılır ve pozitif olanlarda tip 2 diyabet riskinin arttığı kabul edilen bir deri lezyonudur (105). 2004 yılında yapılan bir çalışmada çocukluk çağında görülen akantozis nigrikansın obezite, hiperinsülinizm ve tip 2 diyabet ile ilişkili olduğu ve insülin rezistansı için güvenilir bir indeks olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (106). Çocukluk çağında, sistemik glukokortikoid kullanımına bağlı oluşan yan etkiler, genellikle yaşa ve cinsiyete bağımlı değildirler (107-110). Antiinflatuar ve immünsüpresif amaçlı sıkça kullanılan oral glukokortikoidlerin yararlarının yanı sıra bir çok yan etkiye neden olduğu bilinmektedir. Bu yan etkilerin bir kısmı; cushingoid habitus, hipertansiyon, osteoporoz ve spontan kemik fraktürleri, katarakt, aseptik nekroz, miyopati, enfeksiyon riskinde artış, büyüme gelişme geriliği, hiperglisemi ve diyabet, metabolik ve hematolojik bozukluklar, gastrointestinal yan etkiler, santral sinir sistemi komplikasyonları ve adrenal supresyon olarak bildirilmiştir (107-109,111,112). Uzun süre glukokortikoid alımından sonra görülen aydede yüzü, buffalo hörgücü ve gövdesel obezite, ekstremitelerde atrofiye bağlı zayıflık, ciltte incelme, strialar, hirsutizm ve akne; tipik olarak eksojen cushingoid yapıyı oluşturmaktadır (109,110,113,114).

Hipertansiyon, glukokortikoidlerin kardiyovasküler sistemdeki en önemli yan etkisidir. Sistemik glukokortikoid kullanımına bağlı gelişen hipertansiyon, yüksek dozda tedavi alan hastalarda görülmektedir (115). En az 7,5mg/gün 14gün tedavi alanlarda %4-25 oranında hipertansiyon geliştiği ve steroidin kesilmesi ile kan basıncının normale döndüğü bildirilmiştir (108). Yapılan başka bir çalışmada kortikosteroid kullanımının %20 oranında hipertansiyona neden olduğu bildirilmiştir (116). Glukokortikoid tedavisinin, karbonhidrat metabolizmasını bozarak ve periferel dokularda insülinin etkisini antagonize ederek, serum glukoz düzeyinin artmasına neden olduğu bilinmektedir. Steroide bağlı gelişen diyabet genelde hafiftir ve uzun

sürekli tedavi alan hastalarda meydana gelir. Glukoz intoleransı tedavinin erken dönemlerinde oluşmaya başlar, eğer bu dönemde oral glukoz tolerans testi yapılacak olursa insülin rezistansı olduğu gösterilebilir (107,108,112). Erken tanıli steroidle bağlı gelişen diyabetin kontrolü sağlanabilirse, steroid tedavisinin kesilmesine gerek yoktur. Steroid tedavisi devam ederken diyabet kendiliğinden düzelebilir veya steroid tedavisi kesildikten sonra diyabet kalıcı olabilir (117). Çalışmamızda hastaların %9'unda VKİ>95p, %7'sinde HT, %6'sında TG≥150 mg/dl, %24'ünde HDL-C ≤40 mg/dl, %7'sinde AKŞ≥100 mg/dl, %16'sında stria, %7'sinde akantozis nigrikans saptandı. Metabolik sendrom tanısı alan 3 olgunun birinde VKİ+TG+AKŞ+HT, birinde VKİ+TG+HT, birinde de VKİ+HDL-C+TG+HT birlikteliği anlamlı saptandı. Metabolik sendrom tanısı alan üç olgudan biri kız, ikisi erkek; bunlardan ikisi sistemik JİA, biri entesit ile ilgili JİA subtipi idi. Üç olgunun da doğum kilosu 3000-3500 gram aralığında idi. Bu üç olgunun ortalama tanı yaşı 9.6 yıl, ortalama hastalık süresi 4.6 yıl idi. Bunlardan ikisi ilaçlı remisyonda, biri ilaçlı aktif durumda idi. Bunların ikisinde stria, birinde akantozis nigrikans saptandı. Üç olgunun tamamının ailesinde hipertansiyon, ikisinin ailesinde obezite, birinin ailesinde inme ve birinin ailesinde tip 2 diyabet olduğu gözlemlendi. Bu üç olgunun tamamında ailede ateroskleroz ve annede GDM saptanmadı. Olgulardan biri NSAİD+SAZ+CS kullanırken, biri NSAİD+MTX+CS, biri de MTX+CS kullanıyordu.

Sonuç olarak ilk erişkinlerde tanımlanan metabolik sendromun çocukluk çağında tanı kriterleri konusunda henüz kesin bir fikir birliğine varılamamıştır. Bu durum metabolik sendromlu çocuk ve adolesanların takibi ve tedavi ilkeleri için de geçerlidir. JİA'lı hastalarda hastalığın seyri ve kullanılan ilaçların metabolik sendrom sıklığını arttırmadığı gözlemlendi. Çalışmamızda JİA'lı hastalarda metabolik sendrom varlığı toplum prevalansı ile uyumlu bulunmasıyla birlikte çocuklarda JİA gibi kronik hastalıklarda metabolik sendrom varlığı literatürde yeterli düzeyde yer almamaktaydı. Geniş toplum tabanlı çalışmalar çocuk ve adolesanlarda metabolik sendromun tanımlanması ve yönetimi açısından yararlı olacağı kanısına varıldı.

SONUÇLAR

1- Çalışma 15.05.2009-15.02.2013 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde etik kurul onayı alındıktan sonra yapıldı. Çalışmaya 28 erkek 39 kız olmak üzere 67 hasta alındı. Hastaların en küçüğü 10 en büyüğü 16 yaşındaydı. Hastaların yaş ortalaması 13,2239 olup standart sapması 2,15899'dü.

2- Hastaların %38.8'i entesitle ilgili, %38.8'i oligoartiküler, %13.4'ü poliartiküler, %8.9'u sistemik JİA olarak saptandı. Entesit ile ilgili olanların %16.4'ü kız %22.4'ü erkek, oligoartiküler olanların %28.4'ü kız %10.4'ü erkek, poliartiküler olanların %11.9'u kız %1.5'i erkek, sistemik olanların %1.5'i kız %7.4'ü erkek olarak saptandı.

3- Hastaların %4.5'inin doğum kilosu 2500 gram altı, %86.5'inin 2500-4000 gram arası, %9'unun 4000 gram üstünde saptandı.

4- Araştırma kapsamında incelenen çocukların ailelerinin %54'ünde hipertansiyon, %27'inde tip2 diyabet, %39'unda obezite, %13'ünde inme, %36'sında ateroskleroz ve annelerin %4'ünde GDM saptandı.

5- Hastaların % 9'unda VKİ>95p, %7'sinde HT, %6'sında TG≥150 mg/dl, %24'ünde HDL-C ≤40 mg/dl, %7'sinde AKŞ≥100 mg/dl, %16'sında stria, %7'sinde akantozis nigrikans saptandı.

6- Hastaların %4,47'sinde metabolik sendrom saptandı. Metabolik sendrom tanısı alan 3 olgunun birinde VKİ+TG+AKŞ+HT, birinde VKİ+TG+HT, birinde de VKİ+HDL-C+TG+HT birlikteliği anlamlı saptandı. Metabolik sendrom tanısı alan üç olgudan biri kız, ikisi erkek; bunlardan ikisi sistemik JİA, biri entesit ile ilgili JİA subtipi idi. Üç olgunun da doğum kilosu 3000-3500 gram aralığında idi. Bu üç olgunun ortalama tanı yaşı 9.6 yıl, ortalama hastalık süresi 4.6 yıl idi. Bunlardan ikisi ilaçlı remisyonda, biri ilaçlı aktif durumda idi. Bunların ikisinde stria, birinde akantozis nigrikans saptandı. Üç olgunun tamamının ailesinde hipertansiyon, ikisinin ailesinde obezite, birinin ailesinde inme ve birinin ailesinde tip 2 diyabet olduğu gözlemlendi. Bu üç olgunun tamamında ailede ateroskleroz ve annede GDM

saptanmadı. Olgulardan biri NSAİİ+SAZ+CS kullanırken, biri NSAİİ+MTX+CS, biri de MTX+CS kullanıyordu.

7- JİA'lı hastaların %16'sının NSAİİ, %1'inin MTX, %10'unun SAZ, %7'sinin CS+SAZ, %18'inin MTX+CS, %7'sinin MTX+SAZ, %12'sinin MTX+SAZ+CS, %1'inin TNF+MTX+CS, %1'inin TNF+MTX+CS+SAZ kullandığı saptandı.

8- JİA'lı hastaların %10'u aktif, %60'ı ilaçlı remisyonda ve %30'u ilaçsız remisyonda saptandı.

KAYNAKLAR

1. Petty RE, Cassidy JT. Chronic arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE (eds) Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier Saunders Company, Fifth edition 2005:206-341.
2. Kulas DT, Schanberg L. Juvenile idiopathic arthritis. Curr Opin Rheumatol 2001;13:392-398.
3. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O et al. Prevalence of JCA and familial Mediterranean fever in Turkey: A field study. J Rheumatol 1998;25:2445-9.
4. Cassidy TJ, Patty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Textbook of pediatric Rheumatology. Third ed. WB. Saunders 1995:133-223
5. Gadoth N, Herskovitch Y. Rheumatoid arthritis during the first year of life: Eur J Pediatr 1979;132-38
6. Petty RE, Cassidy JT. Juvenile idiopathic arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE Textbook of Pediatric Rheumatology. WB Saunders Company 2001:217-7.
7. Merino R, De Inonencio J, Garcia-Consuegro J. Evaluation of the ILAR Criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children J Rheumatol 2001;28:2731-6.
8. Maini RN, Zvaifler NJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders. Rheumatology 1998;5:1-5
9. Fink Chester, Braun John. Classification Criteria proposal. The Journal of Rheumatology 1995;22:8
10. Bailliere's, Pediatric Rheumatol Edi. by Prieur & Dougados.1998;12: 2.
11. Goldenberg J, Ferraz MB, Pessoa AP et al. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. Int J Cardiol 1992; 34:57-62.

12. Mouy R, Stephan JL, Pillet P et al. Efficacy of cyclosporine in the treatment of macrophage activating syndrom in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996;129:750-4.
13. Kanski JJ. Uveitis in juvenile chronic arthritis: incidence, clinical features and prognosis. *Eye* 1988;2:641-5.
14. Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Pover WJ, Foster S. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology* 1996; 103: 365-74.
15. Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Dede H et al. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 431-51.
16. Petty RE, Southwood T, Baum J et al. Revision of the proposal classification criteria for juvenile idiopathic arthritis; 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-4.
17. Martin K, Woo P. Juvenile idiopathic arthritis. In: Isenberg DA, Miller JJ *Adolescent Rheumatology*. Martin Dunitz 1999:71-94.
18. Dolifus H. Eye involvement in children's rheumatic diseases. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12:309-28.
19. O'Brien JM, Albert DM. Therapeutic approaches for ophthalmic problem in juvenile arthritis. *Rheumatol Dis Clin N Amer* 1989; 15: 413-22.
20. Pachman LM, Poznanski AK. in: McCarty DJ eds. *Arthritis and Allied Conditions* 1993; 1021 -30
21. Edward H., Giannini, Gail Dunkel Cawkwell et al. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Clin North America* 1995; 42:(5) 1099-1125.
22. Laxer RM, Silverman ED. The pharmacological management of juvenile chronic arthritis *Baillier's Clin Pediatr* 1993;1:825-73.
23. Norman T. Ilowite, MD, Special Article Current Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Pediatrics* 2002 Jan; 109(1)
24. Lüllmann *Pharmacology Thieme* 2 nd Edi. by Heinz Lüllmann, M.D. & Albrecht Ziegler 2000; 298-320.
25. *Lipincott's Illustrated Review Pharmacology* 2nd Edi by Lipincott. 1997; 272-38.
26. Rose CD, Doughty RA. Pharmacological management of juvenile rheumatoid arthritis *Drugs* 1992; 43: 849 – 63

27. Grahams D, Myones L, Morbidity associated with long term methotrexate therapy in JRA Journal of Pediatr, march 1992; 468 – 72
28. Members of American College of Rheumatology Special Article; Guidlines for the management of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol 1196; 39:713-22
29. Onat T, Ansoy N, Kasapçopur Ö. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Textbook 1996 Sayfa: 974-77.
30. See Y. Intra synovial corticosteroid Injection in juvenile chronic arthritis- a rewiew. Ann Acad Med Singapore. Jan 1998; 27(1): 105-11.
31. Tynjala P, Lahdenne P, Vahasalo P, Kautiainen H, Honkanen V, Ann Rheum. Dis. 2006 Aug; 65(8):1044-9.
32. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:430-440.
33. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. N Engl J Med 2000; 342:763-9.
34. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: Interim results from an on-going multicenter, open-label, extended-treatment trial. Arthritis Rheum 2003; 48:218-26.
35. Fonwood MR, Burr DB: Physical activity and bone mass: Exercises infutlity. Bone Miner 1993; 21: 89.
36. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607.
37. Grundy SM, Brewer HBJ, Cleeman JI, Smith SCJ, Lenfant C, American H, et al. Definition of metabolic syndrome: teport of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004;109:433-438.
38. Güven A. Çocukluk çağında metabolik sendrom. Klinik Medicine Bilimsel ve Güncel Tıp Dergisi. Mart 2008. Sayfa:74-8
39. Day C. Metabolic syndrome, or What you will: definitions and epidemiology Diab Vase Dis Res. 2007;4:32-38.

40. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, Tajima N, Silink M, Arslanian S, Wong G, Bennett P, Shaw J, Caprio S; IDF consensus group. The metabolic syndrome in children and adolescents- the IDF consensus report. *Pediatric Diabetes* 2007;8;299-306.
41. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:821-827.
42. Çizmecioğlu FM, Etiler N, Erdönmez D, Hamzaoglu O, Hatun Ş. Kocaeli ili okul çocuklarında metabolik sendrom prevalansı: toplum tabanlı araştırma. XI. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, 103, Konya, 2006.
43. Güven A, Özgen T, Güngör O, Aydın M, "Cardiovascular risk factors associated with the metabolic syndrome in Turkish Children," 1st International Congress on "Prediabetes" and the Metabolic Syndrome. Epidemiology, Management and Prevention of Diabetes and Cardiovascular Disease" Berlin, April 13-16, Book of Abstracts 33, 2005.
44. Çizmecioğlu F, Özcan A, Kalaça S, Hatun Ş. Çocukluk çağında metabolik sendrom sıklığı ve risk faktörleri. IX. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, 307, Malatya, 2004.
45. Şen Y, Kandemir N, Alikaşifoğlu A, Gönç N, Özön A, Yordam N. Obez çocuk ve adolesanlarda metabolik sendrom sıklığı. X. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji ve Diyabet Kongresi, 177, Ankara, 2005.
46. Hales CN, Barker DJP, Clark PMS, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter P D. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-1022.
47. Poulsen P, Vaag AA, Kyvik KO, Moller Jensen D & Beck-Nielsen H. Low birth weight is associated with NIDDM in discordant monozygotic and dizygotic twin pairs. *Diabetologia* 1997;40, 439-446.
48. Ozanne SE, Hales NC. The long-term consequences of intrauterine protein malnutrition for glucose metabolism. *Proceedings of the Nutrition Society* 1999; 58, 615-619.

49. Yajnik C. Interactions of perturbations in intrauterine growth and growth during childhood on the risk of adult-onset disease. *Proc Nutr Soc.* 2000;59:257-65 Int
50. Hattersley AT, Beards F, Balfantyne E, Appleton M, Harvey R, Ellard S. Mutations in the glucokinase gene of the fetus result in reduced birth weight. *Nat Genet.* 1998;19:268-70.
51. Ong KK, Phillips DI, Fall C, Poulton J, Bennett ST, Golding J, Todd JA, D nger DB. The insulin gene VNTR, type 2 diabetes and birth weight. *Nat Genet.* 1999;21:262-3.
52. Fukuchi S, Hamaguchi K, Seike M, Himeno K, Sakata T, Yoshi- matsu H. Role of Fatty Acid Composition in the Development of Metabolic Disorders in Sucrose-Induced Obese Rats. *Exp Biol Med* 2004;229 (6): 486-493
53. Seckl JR, Walker BR. Minireview: 11 -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1-A Tissue-Specific Amplifier of Glucocorticoid Action. *Endocrinology* 2001;142:1371-76.
54. Lakshmi V, Monder C. Purification and characterization of the corticosteroid 11 beta-dehydrogenase component of the rat liver 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase complex. *Endocrinology.* 1988;123:2390-8.
55. Stewart PM, Krozowski ZS. 11 beta-Hydroxysteroid dehydrogenase. *Vitam Horm.* 1999;57:249-324.
56. Stimson RH, Walker BR Stimson RH, Walker BR. Glucocorticoids and 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2007;32:141-59.
57. Rios MS, Caro JF, Carraro R, Fuentes JAG. The metabolic syndrome at the beginning of the XXI st century. Madrid, Elsevier, 2005.
58. Aeberli I. Nutritional risk faktors for the metabolic syndrome in overweight children. Degree of Doctor of Sciences. Zurich ZH, Switzerland, 2008.
59. RE Petty. Classification of childhood arthritis; *Pediatric Rheumatology* Volume 127/Number2 May 1998; 127: 2
60. Cassidy JT, Petty RE. Textbook of Pediatric Rheumatology. New York: Elsevier Saunders Company, 2005.

61. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. Oxford Textbook of Rheumatology. London: Oxford University Press, 2004.
62. Woo P, Laxer RM, Sherry DD. Klinik uygulamada pediatrik romatoloji. Kasapçopur Ö çev ed (s). İstanbul: Deomed yayıncılık, 2009.
63. Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Jüvenil idyopatik artrit. Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci 2008; 4: 31-42.
64. Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1986; 29:274-81
65. Andersson GB, Fasth A. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in southwestern Sweden. Pediatrics 1992;90:950-8
66. Reaven GM. Banting lecture. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595-1607.
67. Chen W, Bao W, Begum S, Elkasabany A, Srinivasan SR, Berenson GS. Age-related patterns of the clustering of cardiovascular risk variables of syndrome X from childhood to young adulthood in a population made up of black and white subjects: the Bogalusa Heart Study. Diabetes 2000;49:1042-8.
68. Raitakari OT, Porkka KV, Ronnema T, et al. The role of insulin in clustering of serum lipids and blood pressure in children and adolescents. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. Diabetologia 1995;38: 1042-50.
69. Young-Hyman D, Schlundt DG, Herman L, De Luca F, Counts D. Evaluation of the insulin resistance syndrome in 5- to 10-year-old overweight/obese African-American children. Diabetes Care. 2001; 24: 1359-1364.
70. Ravelli GP, Stein ZA, Susser MW. Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. N Engl J Med. 1976 Aug 12;295(7):349-53.
71. Hales CN, Barker DJP. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. Diabetologia 1992; 35:596- 601.
72. Boucher J, Masri B, Daviaud D, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. Endocrinology 2005;146:1764-71.

73. Komazawa N, Matsuda M, Kondoh G, et al. Enhanced insulin sensitivity, energy expenditure and thermogenesis in adipose specific p ten suppression in mice. *Nat Med* 2004;10:1208-15.
74. Liu YM, Moldes M, Bastard JP, et al. Adiponutrin: a new gene regulated by energy balance in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2684-9.
75. Wolins NE, Quaynor BK, Skinner JR, et al. S3-12, Adipophilin, and TIP47 package lipid in adipocytes. *J Biol Chem* 2005; 280:19146-55.
76. Bao Y, Bing C, Hunter L, et al. Zinc-alpha2-glycoprotein, alipid mobilizing factor, is expressed and secreted by human (SGBS) adipocytes. *FEBS Lett* 2005;579:41-7.
77. Kiess W, Galler A, Reich A, Müller G, Kapellen T, Deutscher J, et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obes Rev* 2001;2:29-36
78. Bray GA, Tartaglia LA. Medical strategies in the treatment of obesity. *Nature* 2000;404:672-7
79. Kiess W, Böttner A, Raile K, Kapellen T, Müller G, Galler A, et al. Tip 2 diabetes mellitus in children and adolescents: a review from a European perspective. *Horm Res* 2003;59(suppl. 1): 77-84
80. Fredman JM. Obesity in the new millenium. *Nature* 2000;404:632-4.
81. McCance DR, Pettitt DJ, Hanson RL, Jacobsson LT, Knowler WC, Bennett PH. Birth weight and non-insulin dependent diabetes: thrifty genotype, thrifty phenotype, or surviving small baby genotype? *BMJ*. 1994; 308(6934): 942-945.
82. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005; 115(3): e290-296.
83. Paek KW, Chun KH, Lee KW. Relationship between metabolic syndrome and familial history of hypertension/stroke, diabetes, and cardiovascular disease. *J Korean Med Sci*. 2006; 21(4): 701-708.
84. Liese AD, Mayer-Davis EJ, Tyroler HA, Davis CE, Keil U, Schmidt MI, Brancati FL, Heiss G. Familial components of the multiple metabolic syndrome: the

ARIC study. *Diabetologia*. 1997; 40(8): 963-970. Erratum in: *Diabetologia* 1998; 41(5): 608.

85. Williams JE, Paton CC, Siegler IC, Eigenbrodt ML, Nieto FJ, Tyroler HA. Anger proneness predicts coronary heart disease risk: prospective analysis from the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation*. 2000; 101(17): 2034-2039.

86. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL, McNeely MJ, Newell-Morris L, Kahn SE, Fujimoto WY. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2003; 26: 650-655.

87. Tracy RP. Is visceral adiposity the "enemy within"? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Jun;21(6):881-3.

88. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003 May;52(5):1210-4.

89. Kültürsay H, Yavuzgil O. Obesite ve Kardiyovasküler Risk. *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2003; 3: 129-135.

90. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care*. 2002;8:635-653; quiz 654-657.

91. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest*. 2000;106:453-458. Review.

92. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P, Cantin B, Lupien PJ, Dagenais GR Risk factors for ischaemic heart disease: is it time to measure insulin? *Eur Heart J* 1996; 17:1453–1454 (Editorial)

93. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation* 2001; 104:2815–2819

94. Berenson GS 2002 Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol* 90:3L–7L

95. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 1991; 14: 173–194.
96. Havlik RJ, Hubert HB, Fabsitz RR, et al. Weight and hypertension. *Ann Intern Med*. 1983; 98: 855–859.
97. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, et al. Weight and blood pressure: findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA*. 1978; 240: 1607–1610.
98. MacMahon S, Cutler J, Brittain E, et al. Obesity and hypertension: epidemiological and clinical issues. *Eur Heart J*. 1987; 8: 57–70.
99. Dyer AR, Elliott P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens*. 1989; 3: 299–308.
100. Nilsson P, Lindholm L, Schersten B. Hyperinsulinaemia and other metabolic disturbances in well-controlled hypertensive men and women: an epidemiological study of the Dalby population. *J Hypertens*. 1990; 8: 953–959.
101. Mahoney LT, Clarke WR, Burns TL, et al. Childhood predictors of high blood pressure. *Am J Hypertens*. 1991; 4: 608S–610S.
102. Srinivasan SR, Myers L, Berenson GS. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*. 2002; 51: 204–209.
103. Ward R. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management*. New York: Raven Press; 1990: 81–100.
104. Burns TL, Moll PP, Lauer RM. Increased familial cardiovascular mortality in obese schoolchildren: the Muscatine Ponderosity Family Study. *Pediatrics*. 1992; 89: 262–268.
105. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2526-39.
106. Fu JF, Liang L, Dong GP, Jiang YJ, Zou CC. [Obese children with benign acanthosis nigricans and insulin resistance: analysis of 19 cases] *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2004; 42(12): 917-919. Chinese.

107. Seale PJ, Compton MR. Side-Effects of Corticosteroid Agents. *The Med J Australia* 1986;144: 139-142.
108. Truhan AP, Ahmed AR. Corticosteroids: A Review With Emphasis On Complications of Prolonged Systemic Therapy. *Annals of Allergy* 1989; 62:375-386.
109. Spahn JD, Kamada AK. Special Considerations in The Use of Glucocorticoids in Children. *Pediatrics in Review* 1995;16:266-272.
110. Hollister JR, Bowyer SL. Advers Side Effects of Corticosteroids. *Semin. in Resp. Med.* 1987;8: 400-5.
111. Shapiro GG. Corticosteroids in Treatment of Allergic Disease: Principles and Practice. *Pediatric Clinics of North America* 1983;30: 955-971.
112. Azarnoff DL, Dujovne CA. Clinical Complications of Corticosteroid Therapy: A Selected Review. *Steroid Therapy*. In: Azarnoff DL (eds.), 1.th Edition, Philadelphia: W.B. Saunders Comp.1975: 27-41.
113. Nakamoto Y, Tabuchi Y. Cushing's Syndrome Found Duri Longterm Glucocorticoid Treatment of Rheumatoid Arthritis in an Elderly Woman. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi (Art. in Jap.)* 1992;29:54-58.
114. Kuddusi S, Browne P. Cushing Syndrome Due To Surreptitious Glucocorticoid Administration. *Arch. Intern. Med.* 1998;158:294-296.
115. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse Effects of Corticosteroids on the Cardiovascular System. *Can. J. Cardiol.* 2000;16:505-511.
116. Kwong FK, Sue MA. Corticosteroid Complications in Respiratory Disease. *Ann. of All.* 1987;58: 326-30.
117. Perlman K, Ehrlich R. Steroid Diabetes in Childhood. *Am. J. Dis. Child.* 1982;136:64-68.