



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

**JUVENİL İDİOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA
D VİTAMİNİ METABOLİZMASININ KLİNİK
BULGU VE ETYOPATOGENEZE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aşlı YALÇINKAYA

Antalya, 2015



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

JUVENİL İDİOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA D VİTAMİNİ METABOLİZMASININ KLİNİK BULGU VE ETYOPATOGENEZE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslı YALÇINKAYA

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Sema AKMAN

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2015

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2013.04.0103.016 Proje No ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime katkısı bulunan tüm hocalarıma,

Bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgmeden, bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez hocam Prof.Dr. Sema AKMAN'a,

Tez çalışmamın büyük kısmının şekillendiği ve tezimin laboratuvar ölçümlerinin yapıldığı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nın ve İmmünoloji Araştırma Laboratuvarı'nın değerli çalışanlarına, Prof.Dr. Sadi KÖKSOY ve Prof.Dr. S.Halide AKBAŞ hocalarıma,

Nükleer Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına ve Doç. Dr. Funda AYDIN hocama,

Tezimdeki yardımlarından dolayı Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı'ndan Dr. Başak OĞUZ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım ve zorlukları birlikte göğüslediğimiz başta eş kıdemlilerim olmak üzere tüm asistan ve diğer mesai arkadaşlarıma,

Asistanlığımız boyunca yardım ellerini üstümüzden hiç çekmeyen anabilim dalı sekreterlerimiz Ümmü ve Yeliz'e,

Bugüne gelmemde büyük katkısı olan ve her zaman arkamda ve bana destek olan canım aileme,

Her anımda varlığıyla ve verdiği huzurla zorlukları aşmama yardımcı olan, sevgili eşim Tolga YALÇINKAYA'ya

Yüzüne baktığımda huzur dolduğum, sesini duyduğumda mutlu olduğum, hayatımızın biricik anlamı, nefesimiz, yaşama sevincimiz, minik kızımız ÖYKÜ'cüğüme,

Teşekkür ederim...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Juvenil İdiopatik Artrit Tanım	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Sınıflandırma	4
2.4. Epidemiyoloji	5
2.5. Etyoloji	6
2.5.1. Enfeksiyonlar	6
2.5.2. Travma	6
2.5.3. İmmünolojik faktörler	7
2.5.4. Genetik	7
2.6. Patogenez	8
2.7. Klinik Belirtiler	9
2.7.1. Sistemik JİA	9
2.7.2. Oligoartiküler JİA	11
2.7.3. Poliartiküler JİA	12
2.7.4. Entezitle ilişkili artrit	13
2.7.5. Juvenil psöriatik artrit	13
2.8. Eklem Dışı Bulgular	14
2.9. JİA Tanısı	16
2.10. Ayırıcı Tanı	16
2.10.1. Oligoartiküler JİA'nın ayırıcı tanısı	17
2.10.2. Poliartiküler JİA'nın ayırıcı tanısı	17
2.10.3. Sistemik başlangıçlı JİA'nın ayırıcı tanısı	18
2.11. Komplikasyonlar	19
2.12. Tedavi	20
2.12.1. Medikal tedavi	20
2.12.1.1. Birinci basamak ilaçlar	20
2.12.1.2. İkinci basamak ilaçlar	21
2.12.1.3. JİA tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar	22
2.12.2. Fizik tedavi	22
2.12.3. Cerrahi tedavi	22

2.13. Prognoz	23
2.14. JİA ve Hastalık Aktivitesi	23
2.15. D Vitamini	24
2.15.1. D vitamininin genel özellikleri	24
2.15.2. Vitamin D metabolizması ve fizyolojisi	24
2.15.3. Vitamin D düzeyini etkileyen faktörler	27
2.15.3.1. Etnik köken	27
2.15.3.2. Yaş	27
2.15.3.3. Vücut kitle indeksi	28
2.15.3.4. Güneş koruyucu kremler	28
2.15.3.5. Coğrafik ve mevsimsel faktörler	28
2.15.3.6. Yaşanılan bölgeye gelen güneş açısı (Zenith açısı)	28
2.15.3.7. İlaçlar	28
2.15.3.8. Güneşlenme saati ve süresi	29
2.15.4. Vitamin D düzeyinin belirlenmesi	29
2.15.5. Vitamin D ve bağışıklık sistemi	30
2.15.5.1. Vitamin D ve doğal immünite	30
2.15.5.2. Vitamin D ve edinsel immünite	32
2.15.6. Vitamin D reseptörü ve D vitamininin etki mekanizması	34
2.16. Osteoporoz	37
2.17. JİA ve Sekonder Osteoporoz	39
2.18. DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry)	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1. Olgular	41
3.2. Laboratuvar Ölçümleri	42
3.3. İstatistiksel Analiz	45
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	68
7. ÖZET	71
8. ABSTRACT	73
9. KAYNAKLAR	75

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAA	Ailesel Akdeniz Ateşi
ACR	Amerikan Romatoloji Koleji
ANA	Anti nükleer antikor
ARA	Akut romatizmal ateş
BMD	Kemik mineral yoğunluğu
BT	Bilgisayarlı tomografi
CD4+/ VDR (MFI)	CD4+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı
CD8+/ VDR (MFI)	CD8+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı
CD56+/VDR(MFI)	CD56+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı
CD4+ / VDR %	VDR eksprese eden CD4+ lenfosit yüzdesi
CD8+ / VDR %	VDR eksprese eden CD8+ lenfosit yüzdesi
CD56+/VDR %	VDR eksprese eden CD56+ lenfosit yüzdesi
CHAQ	Childhood Health Assesment Questionnaire
CRP	C-reaktif protein
DKK	Doruk kemik kütlesi
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	Avrupa Romatizma ile Savaş Ligi
FGF23	Fibroblast büyüme faktörü 23
HLA	İnsan lökosit antijeni
ILAR	Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi
IFN-γ	İnterferon gamma
IL-1	İnterlökin 1
IL-2	İnterlökin 2
IL-6	İnterlökin 6
IL-8	İnterlökin 8
IL-12	İnterlökin 12
IL-15	İnterlökin 15
IL-17A	İnterlökin 17A

IVIG	İntravenöz immunglobulin
JADAS-27	Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JİA	Juvenil idiyomatik artrit
JRA	Juvenil romatoid artrit
JKA	Juvenil kronik artrit
JPsA	Juvenil psöriatik artrit
MAS	Makrofaj aktivasyon sendromu
MKF	Metakarpofalangeal
Mtx	Metotreksat
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MHC-II	Temel doku-uygunluğu bileşeni
MonCD14+/VDR(MFI)	Monositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı
MonCD14+/ VDR %	VDR eksprese eden monosit yüzdesi
NSAİİ	Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
PTH	Parathormon
PIP	Proksimal interfalangeal
RXR	Retinoik asit X reseptörü
SLE	Sistemik lupus eritematozus
Th	Yardımcı T lenfosit
TGFβ	Dönüştürücü büyüme faktörü β
Treg	Regülatuar T hücre
TLR	Toll-like reseptör
TRAPS	TNF reseptör ilişkili sendrom
TNF-α	Tümör nekrozis faktör
USG	Ultrasonografi
UVB	Ultraviole B
VAS	Visüel aktivite skorlaması
VDR	Vitamin D reseptörü
VDRE	D vitamini cevap elemanı
VDBP	Vitamin D bağlayıcı protein

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. D vitamini metabolizması	26
2.2. D vitamininin immün sistem üzerine etkisi	34
2.3. VDR aktivasyon şeması	36

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. ACR kriterlerine göre juvenil romatoit artrit sınıflaması	4
2.2. EULAR'a göre juvenil kronik artrit tanı kriterleri	5
2.3. ILAR kriterlerine göre JRA sınıflaması	5
2.4. Entezitle ilişkili artrit tanı kriterleri	13
2.5. Birinci basamak ilaçlar ve kullanım dozları	21
2.6. Sitolik veya nükleer ve/veya membrana bağlı D vitamini reseptörü olduğu kanıtlanan hücreler	35
2.7. 1, 25(OH) ₂ D ₃ /VDR'nin biyolojik etkileri ve ilişkili hastalıklar	36
4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	46
4.2. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları:	47
4.3. Hasta ve kontrol grubunun DEXA ölçüm değerleri	48
4.4. Hasta ve kontrol grubunun lenfosit ve monositlerdeki VDR miktarlarının karşılaştırılması	48
4.5. Hasta ve kontrol grubunda VDR ekspresyon %'lerinin karşılaştırılması	49
4.6. Hasta grubunda Metotreksat kullanımının etkisi	50
4.7. Hasta grubunda non-steroid antiinflatuar kullanımının etkisi	51
4.8. Hasta grubunda kortikosteroid kullanımının etkisi	52
4.9. Hasta grubunda kullanılan kümülatif kortikosteroid dozunun etkisi	53
4.10. Hasta grubunda aktif eklem sayısı ve JADAS-27 değeri ile laboratuvar değerleri arasında ilişki	54

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
4.11. Hasta grubunda aktif eklem sayısı ve JADAS-27 değeri ile D vitamini ve DEXA ölçüm değerleri arasında ilişki	55
4.12. Hasta grubunda aktif eklem sayısı ve JADAS-27 değeri ile D vitamini reseptör miktarları arasında ilişki	55
4.13. Hasta grubunda aktif eklem sayısı ve JADAS-27 değeri ile VDR eksprese eden lenfosit ve monosit yüzdeleri arasındaki ilişki	56
4.14. Hasta grubunda serum kalsiyum, fosfor, parathormon değerlerinin DEXA L1-L4 ve femur ölçüm değerleri ile ilişkisi	56
4.15. Kontrol grubunda serum kalsiyum, fosfor, parathormon değerlerinin DEXA L1-L4 ve femur ölçüm değerleri ile ilişkisi	57

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Juvenil idiopatik artrit (JİA), ağırlıklı olarak periferik artrit ile ortaya çıkan, endojen veya eksojen antijenlerin patogeneğinde rol aldığı bağışıklık sisteminde artmış yangısal yanıtla belirginleşen süregen bir hastalıktır. Çocuklarda esas olarak artrit belirtisi ile ortaya çıkan en sık konnektif doku hastalığıdır.

Hastalığın ana tanısal ölçütleri; 16 yaşından önce başlayan, 6 haftadan uzun süren, bir veya daha fazla eklemi tutan artrit varlığı ile eklem iltihabına neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanmasıdır (1).

Uluslararası bir sınıflama ile Uluslararası Romatoloji Birliği [(International League of Associations for Rheumatology (ILAR))] hem daha homojen yeni alt gruplar tanımlanabilir, hem de elde edilen araştırma sonuçları herkes tarafından anlaşılabilir ve paylaşılabilir hale getirilmektedir (1). Bu alt grupların birbirinden farklı etyopatogenetik, klinik, prognostik ve tedavi farklılıkları vardır. Bu sınıflamadaki belirleyiciler yaş, cinsiyet, eklem tutulumunun dağılımı, romatoid faktör varlığı, anti nükleer antikor varlığı, HLA B27 doku grubu, üveit olması, artrit, entezit, ateş, serözit, tırnak yeniklerinin olması, yangısal lumbosakral ağrı olması şeklinde söylenebilir.

JİA adı altında toplanan klinik tabloların etyopatogenezi tam olarak bilinmese de immünolojik yatkınlık ve çevresel etkenler suçlanmaktadır.

D vitamininin primer rolünün kemik mineral homeostasisi olduğu bilinmekle birlikte aynı zamanda proapoptotik, antienflamatuar ve immünmodülatuar özelliklerinin de olduğu saptanmıştır. Bu nedenle otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir. Eksikliğinde çocuklarda rikets, yetişkinlerde osteomalazi görülür. Osteoporoz riski artar.

JİA'daki yangısal süreci düşünecek olursak D vitamini düzeylerinin ve etki mekanizmasının önemi daha da artmaktadır. JİA'lı hastalarda, hastalığın aktif olduğu dönemlerde hastaların fiziksel aktivitesi önemli ölçüde kısıtlanmakta ve hastalar güneş ışığından, dışarı çıkamadıkları için yetersiz miktarda faydalanmaktadır. Aynı zamanda hastalıkta kullanılan steroid tedavisi de D vitamini düzeyini belirgin ölçüde azaltmaktadır. Bu da akla hastalığın alevlenmesinde D vitamini eksikliğinin rolü olabileceğini akla getirmektedir.

JİA'daki hastalık aktivitesi ile vitamin D reseptör konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi değerlendiren araştırmalar son derece azdır. Hastalık aktivitesini kontrol altına almakta anti inflamatuvar rolü de olan D vitamininin önemli rol oynayabileceğini düşünebiliriz.

Amacımız JİA'lı hastalarda D vitamini metabolizmasını değerlendirmek; D vitamininin klinik aktiviteye etkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Juvenil İdiopatik Artrit Tanım

Juvenil idiyopatik artrit, çocukluk çağının en sık görülen romatizmal hastalığıdır. Kısa ve uzun dönem sonuçlarıyla hastalarda önemli oranda morbidite yaratmaktadır (1).

Sinovyada hiperplazi ve enflamasyonla karakterize kronik idiyopatik sinovitis meydana gelir. Eklem kıkırdağı hasarı ve subkondral kemikte hasar meydana gelebilir. Eklem yüzeylerinin, ligamanların ve eklem etrafındaki tendonların zarar görmesi ile subluksasyon, füzyon ve kalıcı eklem deformitesi meydana gelebilir (2).

2.2. Tarihçe

JİA, juvenil romatoid artrit (JRA) ve juvenil kronik artrit (JKA) yerine geçen ve her iki eski tanımı da içine alan bir terimdir.

Yapılan arkeolojik çalışmalarda M.S. 1000 yıllarından kalma iskelet değişikliklerinin olduğu kronik artritli çocuk kalıntıları bulunmuştur. Dolayısıyla yüzyıllar öncesinden bu yana tanınan bir hastalıktır.

Hastalığın 1500'lerde tanımlanmasına karşın asıl bu konuyla ilgili çalışmalar 1800'lerde Cronil ve Diamestberg tarafından yapılmıştır. Bu iki araştırmacı tarafından 1890 yılında kronik artritli çocuklarda büyüme bozuklukları ilk kez bildirilmiştir. Bunu izleyerek 1897'de Dr. Geoerge F. Still tarafından yapılan çalışma ile çocuklardaki süregelen artritlin yetişkinlerdeki romatoid artritinden oldukça farklı olduğu belirtilmiştir. 1972 yılında Amerikan Romatoloji Birliği, JRA olarak adlandırılan hastalığı klinik formlarına göre sistemik başlangıçlı, oligoartriküler ve poliartriküler tip olmak üzere 3 alt tip şeklinde ayırmıştır (3). Fakat bu sınıflamanın hastalığın bazı tiplerini tam olarak açıklayamadığını düşünen Avrupalı Pediatrik Romatologlar (EULAR) 1977 yılında hastalığı JKA olarak adlandırıp yeniden sınıflandırma yapmışlardır. Bu sınıflamaya göre hastalık, klinik formlarına göre oligoartriküler, RF pozitif poliartriküler, RF negatif poliartriküler, juvenil spondiloartropati, juvenil ankilozan spondilit, juvenil psoriatik artrit ve iltihabi barsak hastalıkları ile ilişkili artrit olarak alt tiplere ayrılmıştır (1,4).

Uluslararası bir sınıflandırma yapmak amacıyla 1995 yılında Santiago'da toplanan Avrupalı ve Amerikalı bilim adamları hastalığı Juvenil İdiopatik Artrit olarak adlandırıp

ILAR sınıflamasını oluşturdular. Bu sınıflamaya göre JIA oligoartriküler, RF(-) poliartriküler, RF(+) poliartriküler, sistemik artrit, entezitle ilişkili artrit, juvenil psoriatik artrit ve diğer olmak üzere alt tiplere ayrılmıştır (1).

2.3. Sınıflandırma

Hastalığın tanısıl kriterleri; 16 yaşından önce başlayıp 6 haftadan uzun süren, en az bir eklemi tutan artrit ve başka bilinen bir etyolojinin ortaya konulamamasıdır. Artrit, eklemde şişmenin yanı sıra, ısı artışı, hareket kısıtlılığı ve hassasiyet olarak tanımlanır. Bu tabloya ağrı da eşlik edebilir (1,5).

Bu sınıflandırmalar sırasında hastalık başlangıç tipinin belirlenmesi için en az altı aylık izlem gerekmektedir. Her eklem tek tek sayılması gerekmektedir. Servikal, karpal ve tarsal eklemlerin her biri tek bir eklem olarak sayılmaktadır.

Oligoartriküler tipte dört veya daha az, poliartriküler tipte beş veya daha fazla eklemde artrit mevcuttur. Sistemik tipte karakteristik ateşin varlığı ve eklem dışı bulguların olması gerekmektedir.

Çocukluk çağı kronik artritlerinin sınıflandırması Amerikan Romatoloji Koleji [American Collage of Rheumatology (ACR)], Avrupa Romatoloji Birliği [European League Against Rheumatism (EULAR)], Uluslararası Romatoloji Birliği [International League of Associations for Rheumatology (ILAR)] tarafından üç farklı şekilde yapılmıştır. Tablo 2.1, Tablo 2.2 ve Tablo 2.3'te bu sınıflandırmalar belirtilmiştir.

Tablo 2.1. ACR kriterlerine göre juvenil romatoit artrit sınıflaması (1).

1. Başlangıcın 16 yaşın altında olması
2. Belirtilerin en az 6 hafta veya daha uzun sürmesi
3. Bir veya daha fazla eklemde artrit bulguları (şişlik, efüzyon ve hareket kısıtlılığı, hareketle artan ağrı, ısı artışı bulgularından en az ikisinin varlığı)
4. İlk 6 ay içinde aşağıdaki gibi sınıflandırılan bir başlangıç tipinin olması. a) Poliartiküler; 5 veya daha fazla sayıda eklem tutulumu, b) Oligoartriküler; 4 veya daha az sayıda eklem tutulumu, c) Sistemik hastalık; intermitan ateş, artrit birlikteliği
5. JRA'yı taklit edebilen diğer viral ve romatizmal hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalı

Tablo 2.2. EULAR’ a göre juvenil kronik artrit tanı kriterleri (1).

1) Başlangıcın 16 yaşın altında olması
2) Bir veya daha fazla eklemden artrit (şişlik, efüzyon ve hareket kısıtlılığı, hareketle artan ağrı, ısı artışı bulgularından en az ikisinin varlığı)
3) Belirtilerin en az 3 ay sürmesi
4) İlk 6 ay içinde aşağıdaki gibi sınıflandırılan bir başlangıç tipinin olması
a) Poliartiküler; >4 eklem tutulumunun olması
b) RF pozitifliği (Buna JRA denir) ve RF negatifliği olması ile de iki alt gruba ayrılmaktadır.
c) Pausiartiküler; 4 veya daha az sayıda eklem tutulumu
d) Sistemik; intermitan ateş, artrit
e) Juvenil ankilozan spondilit
f) Juvenil psöriatik artrit

Tablo 2.3. ILAR kriterlerine göre JRA sınıflaması (1).

Sistemik artrit
Oligoartrit
Persistan
Uzamış
Romatoid faktör negatif poliartrit
Romatoid faktör pozitif poliartrit
Entezit ile ilişkili artrit;
Juvenil psöriatik artrit
Diğer artritler veya sınıflandırılmayan

2.4. Epidemiyoloji

Bu konuda birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen hastalığın net bir insidans ve prevalans değeri bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda saptanan insidans 0.8-22.6/100.000 prevalans ise 7-401/100.000’dir (6).

JİA ile ilgili olarak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda saptanan bulgulardan biri de hastalığın dağılımının ve alt gruplarının farklı etnik gruplarda ve sosyoekonomik düzeylerde değişkenlik göstermesidir (1).

Gelişmiş ülkelerde JİA özellikle kızlarda daha sık görülürken, gelişmekte olan ülkelere erkeklerde daha sık görülmektedir (1). Gelişmiş ülkelere en sık görülen JİA tipi ANA (anti nükleer antikor) pozitifliği ve uveit varlığı ile giden oligoartrit iken, gelişmekte olan ülkelere bu grup çok nadiren görülmektedir (7). Türkiye'ye benzeyen ülkelere en sık görülen JİA tipi ise sistemik JİA, entezitle ilişkili artrit ve poliartriküler JİA'dır.

2.5. Etiyoloji

Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, özellikle iki ana neden üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birincisi hastalarda bulunan immünolojik yatkınlık, ikincisi ise çevresel etkenlerdir. Çevresel etkenler içinde en çok suçlanan enfeksiyonlar olmakla birlikte travma ve stres de etyolojide önemli rol oynamaktadır.

2.5.1. Enfeksiyonlar

Viral enfeksiyonları takiben artrit sık görülebilir, bu artrit genellikle kendiliğinden geriler. Selektif IgA eksikliği ve hipogammaglobulinemi gibi bazı immün yetmezliklerde artrit sık görülmesi enfeksiyonun etyolojideki rolünü desteklemektedir.

Sitomegalovirus, T hücre lenfotropik virüs, herpes virüs ve mikoplazma etyolojide suçlanmaktadır. Parvovirüs B19 ile kronik artrit arasında ilişki olabileceği bildirilmiştir (1).

Beta hemolitik streptokoklar ve enterik bakteriler de (Salmonella, Shigella, Campylobacter, Yersenia) reaktif artrit nedenleridir (8).

2.5.2. Travma

Çocuklarda travma sık görülür. Özellikle diz eklemine etkilendiği oligoartiküler başlangıçlı JİA'da travma etyolojik faktör olarak düşünülse de, tek başına yeterli bir neden değildir. Ama JİA'nın ortaya çıkmasını kolaylaştırmada rolü olabileceği düşünülmektedir (1).

2.5.3. İmmünolojik faktörler

JİA'lı hastalarda immün sistemde bazı değişiklikler görülmektedir. İmmün sistemin aktivasyonu ve inflamasyon arasındaki ilişki artritin patogeneğinde immünolojik faktörlerin rol oynayabileceği düşüncesini geliştirmiştir. Hipergammaglobulineminin saptanması, ANA, RF ve diğer otoantikorların varlığı, dolaşan immün komplekslerin olması hastalığın bir otoimmün hastalık olduğunu desteklemektedir.

Çoğu hastada sinovyal doku ve sıvıdaki T hücreler aktiftir. Sinovyal sıvıdaki T hücrelerin tipi ve aktivasyon durumu periferik kandakiyle benzerdir. Olası nedenlerden biri de regülatör T lenfosit fonksiyonlarındaki bozukluktur (1).

JİA'da hastalarda B lenfosit sayıları normal veya yüksek saptanmıştır (1). Genetik yatkınlığı olan kişilerde bilinmeyen bir uyarıya karşı B hücreleri uyarılır ve B hücrelerinden otoantikorlar üretilir. Hastalarda poliklonal hipergammaglobulinemi vardır. IgG'nin Fc kısmı ile reaksiyon veren antikorlar oluşmaktadır. Tip I, II ve IV kollajenlere karşı da otoantikorların oluştuğu gösterilmiştir (1).

2.5.4. Genetik

Bazı JİA'lı hastaların ailesinde, tek veya çift yumurta ikizlerinde de benzer öykünün bulunması hastalığın gelişmesinde genetik yatkınlığın olabileceğini düşündürmektedir fakat kesin ilişki gösterilememiştir (1). Aile öyküsü özellikle oligoartiküler formda belirgindir. JİA'lı hastaların ailelerinde ankilozan spondilit, akut iridosiklit, inflamatuvar barsak hastalığı ve psöriasisle rastlanabilir.

Belirli HLA alt tipleri bazı grup hastalarda daha sık rastlanmaktadır. HLA-DR4 sistemik ve poliartiküler tipte, HLA-D5, HLA -D8 oligoartiküler tipte daha sıktır. HLA-B27 entezitle ilişkili artritte görülür. Kronik üveiti olan hastalarda HLA-DR5 ön plandadır.

2.6. Patogenez

Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Duyarlı kişilerde antijenik uyarı tetiği çeker ve hücrel immün yanıt başlamış olur.

Kronik artrit oluşmasında CD4+T hücreleri rol almaktadır. CD4+ T hücrelerinden Th-1 hücreleri inflamasyona neden olur. Th-1 hücreler interlökin-1 (IL-1) ve interferon gama (IFN- γ) salgılamasına neden olur. Th-2 hücreler ise monositlerin aktive olmasını baskılar ve Th-1 hücreleri ile ilişkili enflamasyonu azaltırlar. Th-2 hücreleri IL-4, IL-10, IL-5, IL-6 ve IL-13 salgılamasına neden olur. Th-2 hücrelerinin salgıladığı IL-4 ve IL-10'un inflamasyonu baskılayıcı özelliği vardır. IL-4 ise sinovit proliferasyonunu baskılar. Kollajenazı inhibe ederek kollajen yıkımını azaltır, kemik rezorpsiyonuna neden olan sitokinlerin yapımını azaltır. IL-10 ise T helper-1 hücrelerinde üretilen IFN- γ yapımını inhibe eder.

İmmünolojik olayları başlatan uyarı bilinmemektedir. Bilinmeyen bir antijen, MHC Klas II taşıyan hücreler tarafından CD4+T hücrelere sunulularak aktivasyon oluşur. Ortama salınan IFN- γ makrofajları uyarır. Böylece inflamasyon bölgesine daha fazla CD4+T hücresi, B lenfosit, polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar gelir. Makrofajlardan, IL-1 ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) salgınır. Bu sitokinler direkt eklem hasarına neden olur ve kronik sinovistide önemli rol oynayan sitokinlerdir. Aktif CD4+ T hücreleri, B lenfositlerini uyarır. B lenfositleri de plazma hücresine dönüşüp anormal yapıda immünglobulin G (IgG) üretirler. Bu anormal immünglobulin yabancı antijen olarak algılanabilir ve IgG'ye karşı IgM, IgG ve IgA tipinde antikorlar üretilir. IgG yapısındaki antikorlar romatoid faktördür. İmmünkompleksler meydana gelir ve kompleman sistemi aktifleşir (1). Bu süreçte serbest oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler salınarak, kıkırdak ve kemikte hasar oluşturur.

Bugün JİA tedavisinde kullanılmakta olan TNF- α ve IL-1 blokajı yapan ilaçlar ile hastalığın tedavi edilebileceği ve klinikte daha iyi sonuçların alındığı bilinmektedir.

2.7. Klinik Belirtiler

2.7.1. Sistemik JİA

Ülkemizdeki en büyük JİA alt grubudur. Kız erkek oranı eşittir. Etkilenen çocuklar genellikle 4 yaşından küçük olmakla birlikte herhangi bir yaşta da görülebilir.

Ateş karakteristik olarak günde bir veya iki kez 39°C'ye kadar yükselir. Sonra normale hatta normalin altına iner.

Hastaların çoğunda ateşle beraber döküntü oluşur. Bunlar pembe renkli, ateşin düşmesi ile kaybolan; tipik olarak maküler, ortası soluk, 2-5 mm'lik döküntülerdir. Koebner belirtisi genellikle vardır (6). Hastalığın erken döneminde daha eritemli olup kaşıntısızdır. %10 kadar hastada kaşıntı görülebilir. Genelde gövdede ve proksimal ekstremitelerde olur fakat yüz, ayak tabanı ve el ayasında da olabilir. Sıcak döküntüyü arttırabilir (6).

Diğer sistemik bulgular yorgunluk, irritabilite, uykuya eğilim, eklem ağrısı, myalji ve geçici artrittir. Bu belirtiler genellikle ateşin yükselme döneminde olur ve ateş düşünce geriler. Bazen hastalık sırasında, multipl eklem tutulumunun olduğu hem küçük hem de büyük eklemlerin tutulduğu poliartriküler tip gelişebilir. Başlangıçta oligoartriküler olmasına rağmen zaman içinde hastalık çoğunlukla poliartriküler tipe dönüşür. Poliartrit geliştikten sonra tipik ateş ve döküntü atakları çoğunlukla kaybolur. Bu durumda hastalığı poliartriküler JİA'dan ayırt etmek oldukça zordur. Çoğunlukla dirsek, diz, el-ayak bileği ve kalça eklemleri gibi büyük eklem tutulumu görülmekle birlikte küçük eklemler de tutulabilir. Kalça eklemi tutulduğunda çoğunlukla bilateral ve destrüktif gidişlidir.

Bazen hastalık sistemik semptomlar dışında herhangi bir klinik belirti göstermeden ataklar halinde yineleyebilir.

Hastaların çoğunda tedavide kullanılan steroide, immobilizasyona ve artmış sitokinlere bağlı olarak osteoporoz görülür.

Hastalarda tenosinovit, sinovyal kist, perikardit, myokardit, endokardit, valvüler tutulum, plevropulmoner hastalık, plevral efüzyon, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, karaciğer tutulumu görülebilir. SSS tutulumu az görülür, fakat mortalitesi yüksektir. Lenfadenopati ve splenomegali beraber veya ayrı ayrı oluşabilir. Hepatomegali splenomegaliye göre daha nadirdir. İnflamasyona bağlı karaciğer enzimlerinde aktif

hastalık sırasında hafif yükseklik görülebilir. Parankimal pulmoner hastalık nadirdir. Perikardial efüzyonu olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Ama bazılarında prekordial ağrı ve dispne olabilir. Myokardit perikarditten daha az görülür, kardiomegaliye neden olabilir. Artrit bu semptomlarla beraber görülebilir ya da haftalar veya aylar sonra ortaya çıkıp tanıyı zorlaştırabilir (9).

Sistemik JİA'lı hastalarda laboratuvar değerlerine bakıldığında belirgin lökositoz vardır. Lökosit sayısı 30.000-50.000/mm³'ü bulabilir. Belirgin sola kayma vardır. Trombosit sayısı zaman zaman 1.000.000/mm³ olabilir. Sedimentasyon hızı artmıştır, çoğunlukla 100 mm/saatten fazladır. Akut faz reaktanı olan ferritin belirgin olarak artmıştır. C-reaktif protein (CRP), C3, C4 düzeyinde yükselme vardır. Hastalarda normositik-normokrom ya da mikrositik hipokrom kronik hastalık anemisi görülür. Aneminin nedeni demir eksikliği, infektif eritropoez, yetersiz beslenme ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan gastrointestinal kayıp olabilir. Çoğu hastada ANA ve RF negatiftir.

Tüketim koagülopatisi ve karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozukluk görülebilir. Yüksek sedimentasyon 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.

Hastaların küçük bir kısmında erken dönemde makrofaj aktivasyon sendromu (MAS veya Hemofagositik sendrom) gelişebilir. MAS mortalitesi yüksek bir durumdur. Bu hastalarda orta/ağır DIC (trombositopeni, artmış fibrin yıkım ürünü, artmış fibrin d-dimer, azalmış fibrinojen, uzamış protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı) vardır. Mukozal kanamalar görülür. MAS'lı hastaların laboratuvar değerlerinde eritrosit sedimentasyon hızı belirgin azalmıştır, ağır anemi ve lökopeni görülür, karaciğer fonksiyonları bozulmuştur (albumin düzeyi azalmış, transaminazların düzeyi artmış). Hastalarda ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve ensefalopati vardır. Kesin tanı kemik iliği aspirasyonu ve doku biopsilerinde hemofagositozun gösterilmesi ile konur (9).

Sistemik JİA'lı hastalarda nadir olarak superior oblik tenosinoviti ile birlikte giden Brown sendromu görülebilir (9).

Sekonder amiloidoz komplikasyon olarak gelişebilir. Amerika'da nadir görülür, Avrupa'da ise %5 olarak bildirilmiştir (9).

Büyüme gelişme ve seksüel gerilik sık görülür. Bu durum aktif hastalığa, yetersiz beslenme ve kullanılan kortikosteroidlere bağlı olabilir. Aktif hastalığın remisyonu ile normal büyüme yakalanabilir.

2.7.2. Oligoartiküler JİA

Yapılan çalışmalarda JİA'ların %61-76'sının oligoartiküler başlangıçlı tip olduğu belirlenmiştir. Oligoartiküler tip, izlem süresinde yeni eklem tutulumu olup olmamasına göre iki alt gruba ayrılır:

a. Sürekli (Persistan) oligoartiküler JİA: 6 aydan sonra da tutulan eklem sayısı 4 veya daha az ise hasta bu grupta değerlendirilir.

b. Uzamış (extended) oligoartiküler JİA: 6 aydan sonra hastalık yavaş olarak ilerliyor ve tutulan eklem sayısı giderek artıyorsa hasta bu gruba alınır (6).

Oligoartiküler JİA, ABD ve Batı Avrupa'da yapılan çalışmalarda en büyük grubu oluşturmaktayken (%35-40), Türk JİA popülasyonunda bu gruba daha az rastlanmaktadır (%16).

Oligoartiküler tutulum genellikle 1-2 yaşlarında pik yapar ve özellikle kız çocuklarında görülür. Hastaların tümünde RF negatiftir, %70 kadarında ANA pozitif bulunur.

En sık alt ekstremitte büyük eklemleri tutulur (6). Diz, ayak bileği eklem tutulumu görülürken kalça eklem tutulumu nadirdir. Daha çok asimetrik olarak tutulur. Eklem bulguları genellikle geriler, ciddi bir fonksiyon kaybı beklenmez. İlk bulgu genelde topallamadır. Sabah sertliği geçtikten sonra hasta koştuğunda topallama belirginleşir. Eklemden şişlik, kızarıklık, ısı artışı da görülebilir.

Ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi genel hastalık belirtileri nadiren görülür.

Bu grupta önemli olan durum göz tutulumudur. Çocukların ortalama 1/4'ünde sinsi olarak başlayan kronik ön üveit (iridosiklit) vardır. Erken tanı çok önemlidir çünkü tedavi edilmezse band keratopati, katarakt ve körlük gelişebilir. Göz tutulma riski taşıyan çocukları önceden belirleme şansımız vardır. Bu çocukların %95'inde ANA pozitifliği vardır. Yani 6 yaşından küçük, 4 veya daha az ekleminde artrit olan, ANA pozitifliği bulunan, özellikle kız çocuklarında üveit gelişme riski yüksek olduğundan bu

çocuklarda şikayetleri olsun olmasın periyodik olarak üveit taraması yapılmalıdır (6). Erken dönemde yakalanan üveitlerde genelde sistemik tedavi gerekmemektedir.

Büyüme geriliği nadirdir. Ancak artritin bıraktığı hasarın şiddetine bağlı olarak ekstremiteler arası uzunluk farkı olabilir (1). Hastalığın aktif dönemi dışında akut faz yanıtı belirgin değildir.

2.7.3. Poliartiküler JİA

Bu gruptaki olgular RF pozitif ve RF negatif olmak üzere 2 alt sınıfa ayrılır.

RF negatif poliartrit; Genelde 16 yaşından önce görülür; 1-3 yaşlarında ve daha geç çocukluk ve adölesan dönemde pik yapar. Kızlar erkeklerden daha çok etkilenir (10). Ekstraartiküler bulgular seyrektr. Ateş ve döküntü genelde görülmez. Tutulan eklemlerde şişlik, hareket kısıtlılığı belirgindir. Kızarıklık olmayabilir. Destrüksiyon çoğunlukla olmaz. Bu hastaların bazılarında ANA pozitif olabilir. Hastalarda başlangıçta RF negatiftir ve hastalık sırasında da negatif seyreder. Genelde diz, el ve ayak bilek eklemleri tutulur. Küçük eklem tutulumu özellikle 2. ve 3. metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PIP) eklem tutulur. Temporomandibular eklem tutulumu RF+ olanlara göre daha siktir (10). Eklem tutulumu RF+ olanlara göre daha asimetrik olma eğilimindedir. Yorgunluk vardır. Kronik asemptomatik üveit görülebilir. Hastalara her 6 ayda bir göz muayenesi yapılması bu nedenle önemlidir.

RF pozitif poliartrit; ortalama 9 ile 11 yaş aralığında görülür. Kız çocuklarında daha sık görülür. Üst-alt ekstremitte büyük küçük eklemleri, temporomandibular eklem, servikal eklem tutulumu görülür. Servikal spinal eklem tutulumu zamanla füzyonlara, C1 ve C2 subluksasyonlarına ve buna bağlı spinal kord basısına bağlı belirtilere yol açabilir. El ve ayaklarda simetrik MKF ve PIP tutulumu görülebilir. Kuğu boynu deformitesine yol açar. Aktif hastalıkta yorgunluk ve kilo kaybı olabilir. En çok görülen ekstraartiküler bulgu romatoid nodüllerdir. Subkutan nodüller genellikle basınca maruz kalan yerlerde daha sık görülür. %80 hastada ANA+'tır (10). Bazı hastalarda lökopeni ve splenomegalinin eşlik ettiği Felty sendromu görülebilir. Ancak bu durum çoğunlukla erişkin romatoid artrit ile birlikte görülür (10).

2.7.4. Entezitle ilişkili artrit

Çoğunlukla erkek çocuklarda görülür. Geç çocukluk döneminde ve adölesan çağda ortaya çıkar. RF ve ANA negatif olarak saptanır. HLA B27 ile güçlü birliktelik saptanır (11).

Entezopati vardır. Entezopati, tendonların kemiğe yapışma yerinde oluşan enflamasyondur. En çok aşil tendonunda görülür. Bunun dışında en sık görüldüğü yerler tuberositas tibia, planter fasyanın kalkaneusa yapışma yeri ve trokanterlerin etrafıdır. Çoğunlukla topuk ağrısı ya da etkilenen tendon bölgesinde ağrı vardır. Fakat entezopati sadece juvenil spondilartropatilerde değil, diğer JİA alt gruplarında ve sağlıklı bireylerde bile görülebilir (11).

Eklem tutulumu çoğunlukla alt ekstremiteye yerleşen, oligoartiküler tiptedir. Asimetrik eklem tutulumu vardır. Alt ekstremitede uzun süren artralji görülebilir. Aksiyal iskelet sistemi nadiren tutulur. Non steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) yanıt hızlıdır. Eklemlerde sekel oluşma oranı diğer gruplara göre oldukça azdır.

Akut semptomatik uveit hastaların yaklaşık %10-20'sinde görülür. Eklem bulgularından, entezopatiden önce de belirebilir. HLA B27 pozitif olan hastalarda akut anterior uveitin gelişme olasılığı daha yüksektir (11). Üveite bağlı glokom, bant keratopati, hipotoni ve katarakt gelişebilir (19,20).

Artrit ve entezit birlikteliği veya artrit veya entezitle aşağıdakilerden en az ikisinin olması ile tanı konur (11).

Tablo 2.4. Entezitle ilişkili artrit tanı kriterleri.

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1- Sakroiliak eklem hassasiyeti ve/veya enflamatuvar spinal ağrı.2- HLA B27 pozitifliği.3- 1. veya 2. derece akrabalarda HLA-B27 ilişkili hastalık olması.4- Gözde ağrı, hiperemi ve fotofobi ile birlikte anterior üveit.5- Erkek çocukta 6 yaşından sonra başlayan artrit. |
|--|

2.7.5. Juvenil psöriatik artrit

Artrit ve psöriasis'e ait deri bulgusu veya artrit ve ebeveyn veya çocuklarda psöriasis'e ait aile hikayesine ek olarak daktilit veya tırnak değişiklikleri ile tanı konur (12).

Southwood ve ark'nın önerdiği juvenil psöriatik artrit (JPsA) tanı ölçütleri ise şöyledir (18):

Majör olanlar: artrit ve tipik sedef plakları,

Minörler olanlar: sedefe benzer döküntü, daktilit, yüksük tırnak, ailede sedef öyküsü Kesin JPsA tanısı için 2 majör veya artrite ek olarak 3 minör kriter gerekmektedir.

Kız çocuklarında daha sık görülür. Başlangıç yaşının 1. piki okul öncesi döneme 2. si ise orta ve geç çocukluk dönemine denk gelir (12).

Tipik olarak sedef plakları eklemlerin ekstensor yüzlerine, perineye, saçlı deriye, umbilikal çukura yerleşir. Tırnaklarda ise pitting (yüksük tırnak görünümü), subungual hiperkeratoz, onikoliz gibi değişiklikler görülür ve bunlar oldukça tipiktir. Artrit ile seyreden olgularda daha belirgindir.

Tipik olarak küçük eklemleri tutan asimetrik bir oligoartrit veya poliartrit olarak başlar. Özellikle distal interfalangeal eklem tutulumu sedef artrit için tipiktir. Sosis parmak denilen görüntü oluşabilir (6). Bir yada birkaç parmağın hem metakarpofalangeal, hem proksimal interfalangeal ve distal interfalangeal eklemi tutularak bu görüntü ortaya çıkar.

Bazı hastalarda seropozitif poliartiküler JİA'dakine benzer simetrik poliartrit; bazılarında ise sakroileit ve spondilit tipi tutulum olabilir. Sakroileit genelde tek taraflıdır. Juvenil psöriatik artritte aksiyel tutulum erişkinlere oranla daha azdır ve artroplasti gerektiren kalça tutulumunun çocuklarda daha fazladır.

Akut anterior üveit daha büyük çocuklarda görülür. Bu grupta daha sıklıkla kronik anterior üveit vardır (12). Hastalara 3-6 ay aralarla göz muayenesi yapılmalıdır.

2.8. Eklem Dışı Bulgular

Deri ve derialtı nodülleri: Hastaların %5-10'unda görülür (1). Hemen her zaman poliartritle birlikte. Çoğunlukla RF pozitiflerde görülür ve kötü prognoz işaretidir. Nodüller en sık olekranon altında görülmekle birlikte basınca maruz kalan yerlerde de oluşabilir.

Büyüme ve gelişme: Hastaların çoğunda sekonder seks karakterlerinin gelişimi ve puberte gecikir (1). Bu aktif hastalık, yetersiz beslenme ve kullanılan kortikosteroidlere

bağlıdır. Aktif hastalık döneminde lineer büyüme de geri kalır. Ancak aktif hastalığın remisyonu ile birlikte normal büyüme yakalanabilir. Mikrognati, lokalize büyüme geriliğinin bir örneğidir. Temporomandibular eklem tutulumuna ikincil gelişebilir (1).

Üveit: Özellikle erken yaşlarda başlayan, ANA pozitifliği gösteren oligoartritli kız çocuklarında görülmektedir. Hastaların yarısında gözde ağrı, hiperemi, fotofobi, görme değişikliği şeklinde semptomlar olur. Ancak bazılarında başlangıç sinsidir ve semptom vermeyebilir. Bu nedenle özellikle oligoartritli kız çocuklarında rutin göz muayeneleri yapılmalıdır.

Perikardit: Perikardit ve perikardiyal efüzyon şeklinde karşımıza çıkar ve özellikle sistemik başlangıçlı JİA'larda sıktır (9). Perikardit, artrit gelişiminden önce ya da hastalığın herhangi bir döneminde oluşabilir. Miyokardit ve endokardit nadirdir.

Lenfadenopati: Sistemik JİA'da %70'e varan oranlarda saptanabilir (6). Lenfoma ile ayırıcı tanı mutlaka yapılmalıdır.

Hepatosplenomegali: Sistemik JİA'da %70'e varan oranlarda saptanabilir (6). Daha sıklıkla splenomegali görülür. Kronik hepatit gelişmez (6).

Kas hastalıkları: JİA'da tutulan eklemlerde hareket kısıtlılığı olur ve hasta eklemi hareket ettirmek istemez. Bu nedenle kaslarda atrofi ve güçsüzlük gelişir. Fleksiyon kontraktürleri oluşması karakteristiktir (1).

Endokrin ve otoimmün hastalıklar: Myastenia gravis, Tip 1 diabetes mellitus ve otoimmün tiroidit gibi hastalıklar JİA ile beraber görülebilir (1).

Nörolojik tutulum: JİA'da tutulum nadirdir. Sistemik JİA'nın komplikasyonu olarak MAS'ta ensefalopati, felç ve intrakranial kanama görülebilir (9).

Renal tutulum: Aralıklı hematüri ve proteinüri görülebilir. Bu durum amiloidoza veya kullanılan ilaçların nefrotoksik etkisine bağlı olabilir (15).

Gastrointestinal tutulum: İlaçlara bağlı yan etkiler nedeniyle semptomlar görülür.

Amiloidoz: Sekonder amiloidoz JİA'da nadir bir komplikasyondur (9). Biriken amiloid AA tipinde bir amiloiddir.

2.9. JİA Tanısı

Hastalığa özgü bir tanı testi yoktur. Tanı temelde klinik bulgulara dayanır. Hastalar başlangıçta farklı tanımlar ile izlenebilir. Tanı konulması uzun süre alabilir. Laboratuvar verileri ayırıcı tanıda, hastaları gruplamada ve izlemde yardımcı olmakla birlikte tanı koydurucu değillerdir (1).

CRP: Özellikle aktif hastalık sırasında yüksektir.

Eritrosit sedimentasyon hızı: Hastalığın aktivitesini değerlendirmede ve izlemede önemli bir testtir (1). Yüksek olarak saptanır.

Hematolojik değerler: Sistemik JİA'da orta-ağır derecede; oligoartiküler tipte hafif derecede anemi saptanabilir. Anemi normokrom normositer veya hipokrom mikrositer kronik hastalık anemisi şeklindedir. Hemogloblin (Hb) değeri 7 – 10 gr/dl arasındadır. Lökositoz, aktif hastalığı olanlarda görülür ($30.000-500.000/\text{mm}^3$) (1). Trombosit değerleri de sistemik ve poliartriküler JİA'da yükselir.

İmmunglobulinler: Aktif hastalık döneminde yükselir ve bu artış hastalığın aktivitesi ile koreledir. Persistan hipergamaglobulinemi klinik gidişte bozulma ve tedaviye yanıtızlığın belirtisidir (1). En çok IgM yükselir, romatoid nodül ve RF ile ilişkilidir.

RF: IgG'nin Fc kısmına karşı oluşan antikorlardır (10). RF pozitif olgularda prognoz daha kötüdür. SLE'de ve sağlıklı kişilerde de pozitiflik saptanabileceği unutulmamalıdır (1).

ANA: Oligoartiküler JİA ve kronik anterior üveit birlikteliği açısından önemlidir. Küçük yaşlardaki oligoartritli kızlarda %65–80 pozitifdir (1). Sistemik JİA'da negatiftir (9).

Dislipoproteinemi: Glukokortikoidlerin etkisinden bağımsız olarak bulunabilir (1).

Sinovyal sıvı analizi: Sinovyal sıvıda lökosit sayısı artmıştır, şeker ve kompleman düzeyi düşmektedir. Asıl hücreler PNL ve mononükleer hücrelerdir. Glukozaminoglikanların konsantrasyonu normale göre daha düşüktür (1).

Erken radyografik değişiklikler: İntraartiküler sıvı artışı, periartiküler yumuşak doku şişliği, sinovyal hipertrofiye sekonder eklem aralığında genişleme, eklem etrafında osteoporoz erken bulgulardır (9).

Geç radyografik değişiklikler: Eklemde erozyonlar, eklem aralığında daralma, subluksasyon ve ankiloz geç oluşan radyografik değişikliklerdir (9). Uzun süre steroid tedavisi alan çocuklarda osteoporoz ve buna bağlı kemik kırıkları görülebilir.

2.10. Ayırıcı Tanı

2.10.1. Oligoartiküler JİA'nın ayırıcı tanısı

Oligoartiküler JİA'da etkilenen eklem şiş, çoğunlukla sıcak fakat genellikle çok ağrılı değildir. Kızarıklık yoktur. Hasta çocuk toksik görünmez. Fakat çocuğun ateşi varsa eğer eklemde ağrı çok belirginse ve kızarıklık da varsa septik artrit daha ön planda düşünülmelidir ve intraartiküler aspirasyon yapılmalıdır (13).

Tüberküloz da kronik oligoartrit nedenidir. Eğer tüberkülozdan şüpheleniliyorsa sinovyal doku kültürü yapılmalıdır (13).

Eklemdeki süregelen ağrı maligniteyi akla getirir.

Hemofili hastalarında travmaya sekonder eklem içi kanamalar oluşabilir ve artrit benzeri görünüm oluşabilir (1).

Granülomatöz hastalıklarda da artrit görülebilir. Eğer şüpheleniliyorsa sinovial biopsi alınabilir. Oligoartiküler JİA da biopsi önerilmez (13).

Henoch-Schönlein purpura ve serum hastalığında döküntü vardır. Döküntünün özellikleri de ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Bu hastalarda eklem tutulumunun da olabileceği unutulmamalıdır (1).

Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) de ateş, karın ağrısı ve eklem ağrıları ile seyreden bir hastalıktır. Artrit de görülebildiğinden ayırıcı tanıda akla getirilmelidir (13). AAA'lı hastalar, sadece eklem tutulumu ile de karşımıza gelebilir.

2.10.2. Poliartiküler JİA'nın ayırıcı tanısı

Sistemik lupus eritematosus (SLE) ile karışabilir. Preadölesan ya da adölesan dönemdeki kızlarda özellikle akla gelmelidir. SLE'nin diğer bulguları ortaya çıkıncaya kadar tanı gecikebilir. ANA pozitifliği, anti-ds DNA antikor varlığı ve hipokomplementemi SLE tanısını koydurur (10).

Lyme hastalığında poliartiküler artrit görülür, artrit ile birlikte kutanöz, nörolojik ve kardiyak bulguların birlikte olması ile ayrılabilir. A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonunda da akut, ağrılı, gezici poliartrit olup, ayırıcı tanı yapılmalıdır (10).

Bazı malign hastalıklarda da eklem tutulumu olabilmektedir. Özellikle akut lenfoblastik lösemi de sinovial infiltrasyona bağlı eklem bulguları görülebilir (10). Kemik iliği aspirasyonu ile kesin tanıya gidilir.

2.10.3. Sistemik başlangıçlı JİA'nın ayırıcı tanısı

Başlangıçta yüksek ateş atakları ve sistemik enfeksiyon bulguları vardır; eklem bulguları sonradan eklenebilir. Böyle çocuklarda malignite, enflamatuvar barsak hastalığı, vaskülit, FMF ve SLE gibi diğer konnektif doku hastalıkları düşünülebilir (9). Sepsise benzer klinik bulgular vardır. Akut faz reaktanlarındaki yükseklik nonspesifiktir. Artrit ve romatoid döküntü ortaya çıkmasıyla tanının konulması kolaylaşır.

Sistemik JİA'lı hastalarda perikardit görülebilir. Fakat endokarditi de düşündüren üfürüm ile birlikte olması daha çok Akut romatizmal ateşi (ARA) ya da bakteriyel endokarditi destekler. Bu çocuklarda artrit ağrılı, akut, gezici ve asimetriktir. Periferik, büyük eklemleri tutar ve sekel bırakmaz. Öyküde daha önce geçirilmiş beta hemolitik streptokok enfeksiyonu vardır (9). ARA'daki inatçı ateş, salisilatlara yanıtlıdır.

Sistemik JİA'nın ayırıcı tanısı (9):

a) Enfeksiyonlar:

Mikoplazma

Kedi tırmığı hastalığı

Lyme Hastalığı

Brusella

b) Malignite

c) İnflamatuvar barsak hastalığı

d) Otoinflamatuvar sendromlar:

Ailesel Akdeniz Ateşi

PFAPA sendromu (periyodik ateş, aftöz stomatit, farenjit, lenfadenit)

TNF reseptör ilişkili sendrom (TRAPS)

Muckle Wells sendrom

e) Romatolojik ve inflamatuvar hastalıklar:

SLE

Dermatomyozit

Poliarteritis nodosa

Kawasaki

Serum hastalığı

Sarkoidoz

Castleman hastalığı

ARA

2.11. Komplikasyonlar

Hastalığın komplikasyonları arasında:

Oligoartiküler tipte: büyüme geriliği, eklemlerde özellikle diz ve dirseklerde fleksiyon kontraktürü, kronik üveitis, kaslarda atrofi;

Poliartiküler tipte: beslenme bozuklukları, iskelet anomalileri, osteoporoz, servikal spinalarda füzyon ve bu durum sonucu subluksüsyonlar görülebilir.

Sistemik JİA; kardiyak tutulum (özellikle perikardit), hepatosplenomegali, osteoporoz, interstisyel pulmoner fibrozis, dissemine intravasküler koagülasyon, hemolitik anemi görülebilir (9).

Makrofaj Aktivasyon Sendromu: Hayatı tehdit eden nadir bir komplikasyondur. Kemik iliğinde birkaç iyi differansiye olmuş makrofajın kemik iliği elemanlarını aktif olarak fagosite ettiği görülür. Hematolojik, neoplastik ve infeksiyöz hastalıkların seyrinde de görülebilir, ancak sıklıkla sistemik başlangıçlı JİA'da görülür (16).

MAS tedavisi: Taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonları akut kanama durumlarında verilir. K vitamini etkisizdir. Hastaların çoğu intravenöz yüksek doz kortikosteroide 24-48 saatte dramatik olarak yanıt verir. Kortikosteroidlere yeterli yanıt vermeyen hastalarda siklosporin A verilebilir. MAS'lı hastalarda intravenöz immünglobulin (IVIG) yararlı olabilir (17).

2.12. Tedavi

2.12.1. Medikal tedavi

Tüm romatizmal hastalıklarda olduğu gibi JİA tedavisi de bir ekip işidir. Bu ekipte pediatrik romatolog, fizyoterapist, ortopedist, diş hekimi, çocuk psikiyatristi ve hasta ailesi aktif olarak yer almalıdır (1).

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

Tedavideki amaç; ağrının geriletilmesi, hastalık aktivitesinin baskılanması ve hastaların yaşam kalitesini arttırmaktır. Bu şekilde, eklemi hasardan koruyarak eklem hareketinin, kas kuvvetinin normal fonksiyonlarının devamı sağlanmaya çalışılır (1).

Non steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), JİA tedavisinde önemli 1. basamak ilaçlardır. Hastaların büyük kısmında bu ilaçlar emniyetle kullanılır. 2. basamak ilaçlara yeterli yanıt alınamayan hastalarda geçilir ve en çok kullanılan ilaç metotreksattır. Glukokortikoidler ciddi sistemik hastalıkta, diğer tedavilere yanıt alınamayan durumlarda ve üveit tedavisinde tercih edilir.

2.12.1.1. Birinci basamak ilaçlar

En sık NSAİ ilaçlar kullanılır. En yaygın kullanımı olanlar ise ibuprofen, naproksen sodyum, endometazin ve tolmetindir. Tedavinin ilk 1-3 gününde ağrı geriler. Antiinflatuar yanıt ise yaklaşık 3 ay kadar uzayabilir. Bu ilaçlar düşük dozlarda analjezik etkili, yüksek dozlarda antiinflatuar etkilidirler. Gastrointestinal yan etkileri azaltmak için yiyeceklerle alınmalıdır. Antiasit ve histamin-2 reseptör antagonistleri ile birlikte kullanılmalıdır. Yüksek doz NSAİ ilaç alan hastalar dışkıda gizli kan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından periyodik aralarla izlenmelidir. Asetilsalisilik asit verilecek hastalarda Reye sendromu açısından dikkatli olunmalıdır (14).

Tablo 2.5. Birinci basamak ilaçlar ve kullanım dozları (14).

İlaç adı	Doz (mg/kg/gün)	Maksimum Doz (mg/gün)	Kullanım aralığı (doz/gün)
Salisilatlar Asetilsalisilik asit	80-100	4900	2-4
Propionik Asit Türevleri Naproksen İbuprofen Ketoprofen	10-20 30-40 2-4	1000 2400 300	2 3-4 3-4
Asetik asit türevleri Endometazin Tolmetin Sulindak Diklofenak	1,5-3 20-30 4-6 2-3	200 1800 400 150	3 3-4 2 3
Oksikamlar Piroksikam	0.2-0.3	20	1

2.12.1.2. İkinci basamak ilaçlar

NSAİ ilaçlardan fayda görmeyen, çok sayıda eklemi tutan ve eklem fonksiyonları ileri derecede bozulmuş hastalarda kullanılır. DMARDS (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) başlığı altında metotreksat, antimalarial ilaçlar, sulfosalazin, leflunomide, altın tuzları ve D- penicillamine bulunur. En çok metotreksat tercih edilir (14).

Metotreksat

Metotreksat (Mtx) folik asit analogu olup, dihidrofolikasit redüktaz inhibitörüdür (14). Mtx; T ve B lenfositlerin proliferasyonunu antikor sentezini, TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6 ve IL-8 aktivitesini inhibe eder.

Haftada bir subkutan veya oral kullanılır. Doz 10-15 mg/m²/haftadır. Bazı çalışmalarda 20-25 mg/m²/haftaya çıkıldığı belirtilmiştir. Oral olarak başlanır, klinik yanıt alınamazsa subkutan doza geçilebilir. Yan etki olarak oral ülserasyon, bulantı, iştahsızlık, karın ağrısı, hepatit, kemik iliği depresyonu görülebilir (6).

Mtx kullanan çocuklarda periyodik aralarla karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı yapılması önerilir. Yan etkileri azaltmak için tedavi ile beraber folik veya folinik asit kullanımı önerilir (14).

2.12.1.3. JİA tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar

2. basamakta kullanılan diğer ilaçlar:

Hidroksiklorokin

Sulfosalazin

D- Penisilamin

Altın tuzları

Sitotoksik ilaçlar:

Siklosporin A

Siklofosfomid

Klorambusil

Kortikosteroidler

Biyolojik ajanlar:

Etanersept

İnfiliximab

Adalimumab

Anakinra

2.12.2. Fizik tedavi

Çocuklar mümkün olduğunca aktif tutulmalıdır. Eklem fonksiyonlarının ve kas gücünün korunmasına yönelik hastalığın erken döneminden itibaren hastalar fizik tedavi programına alınmalıdır. Mutlak yatak istirahati önerilmemektedir.

2.12.3. Cerrahi tedavi

Nadiren cerrahi tedavi gerekir. Sinovektomi bazen yarar sağlar. Ciddi eklem deformiteleri olan hastalarda büyüme tamamlandıktan sonra total eklem replasmanı yapılabilir (1).

2.13. Prognoz

Prognoz hastalığın alt gruplarına göre değişir. Mortalite %1-4 arasındadır (1). Tüm JİA hastalarının %75'inde kalıcı hasar gelişmez.

Aktif hastalık döneminin uzun sürmesi, kız cinsiyet, trombositoz, yüksek Ig seviyesi, RF pozitifliği, erken dönemde saptanmış ilerleyici radyolojik değişiklikler ve klinikle korelasyon göstermeyen sebat eden akut faz reaktanlarının yüksekliği kötü prognozu işaret eder.

Morbidite riski en fazla sistemik ve RF pozitif poliartiküler tiptedir. Erken dönemde, agresif tedavi başlanmalıdır. Oligoartiküler JİA'da ise en önemli morbidite kronik anterior üveittir.

Geç dönemde amiloidoza bağlı renal yetersizlik en önemli mortalite nedenlerindendir (1,4).

2.14. JİA ve Hastalık Aktivitesi

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ailenin ve çocuğun kendini nasıl hissettiği, aktif eklem sayısı, anemi düzeyi, trombosit sayısı, sedimentasyon hızı, hekim değerlendirme skoru kullanılmakta ise de hiçbir aktiviteyi tam olarak yansıtmaz. Bu nedenle 1990'lı yıllarda bu çocuklar için sağlık değerlendirme yöntemleri üretilmiştir.

Bu konuda kullanımda olan JAFAR (Jüvenil Arthritis Functional Assesment Report), JAFAS (Juvenile Arthritis Functional Assesment Scala) ve CHAQ (Childhood Health Assesment Questionnaire) testleri bulunmaktadır. Jüvenil İdyopatik Artrit (JİA) kullanılan CHAQ testi özellikle çok etkin olarak saptanmış, daha sonra bu testin çeşitli dillerdeki dönüşümleri yapılmış ve kullanılmaya başlanmıştır.

JADAS-27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) de hastalık aktivitesini ölçmek için yapılandırılmış yeni bir skarlama yöntemidir (21).

- 4 ölçütten oluşur:
- Hekim genel değerlendirme (VAS 0-10)
 - Ebeveyn – Hasta genel değerlendirme (VAS 0-10)
 - Aktif eklem sayısı (0-27)
 - Düzeltilmiş ESH 0-10 arası

4 ölçütün toplamı alınarak JADAS-27 hesaplanır, global skor 0-57 arasında değişir.

2.15. D Vitamini

D vitamini, A, E ve K vitaminleri ile birlikte yağda eriyen vitaminler grubuna girer. Bir dokuda sentezlenip, hedef dokuya etki etmesi için dolaşım sistemine salınır ve miktarı feedback mekanizması ile düzenlenir. Bu nedenle vitamin özelliği yanında hormon olarak da görev yapan bir vitamindir.

D vitamini anne karnındaki yaşamdan ölüme kadar, insanın iskelet sistemi, büyüme, gelişme ve korunma gibi birçok fonksiyonlar için gereklidir (22).

2.15.1. D vitamininin genel özellikleri

D vitamini, insan vücudunda güneş ışınlarının etkisi ile deride üretilir (kolekalsiferol vitamin D3) ve bitkiler aracılığı ile (ergokalsiferol vitamin D2) hazır alınır. Her ikisi de aynı yolla metabolize edildiği için D vitamini olarak adlandırılır. Aynı zamanda 750 milyon yıl öncesinden beri okyanuslarda yaşayan planktonlar tarafından da üretildiği belirtilmiştir (22). İlk kez 1919 - 1920'li yıllarda vitamin olarak adlandırılan D vitamininin, insanlarda eksikliğinin ilk olarak endüstri devriminin ortaya çıkması ile gündeme geldiği belirtilmiştir. D vitamininin öneminin anlaşılması ile raşitizm tedavisinde önemli sonuçlar elde edilmiştir. Birçok gıda maddesinin D vitamini yönünden zenginleştirilmesi ile 1930-1940'lı yıllarda raşitizmin önüne geçilmiştir (22).

1970'li yılların sonlarına kadar, D vitamininin sadece kalsiyum ve fosfor metabolizması üzerinde etkili olduğu sanılmaktaydı. Ancak ilerleyen yıllarda birçok dokuda (pankreas, meme, bağırsak, akciğer, gonadlar, T ve B lenfositler, mide, deri, beyin, kalp) vitamin D reseptörünün (VDR) varlığı saptanınca D vitamininin immün fonksiyonların, hücrel proliferasyon ve diferansiyasyonun düzenlenmesi, hormon sekresyonunun regülasyonunda etkili olduğu anlaşılmıştır (23).

2.15.2. Vitamin D metabolizması ve fizyolojisi

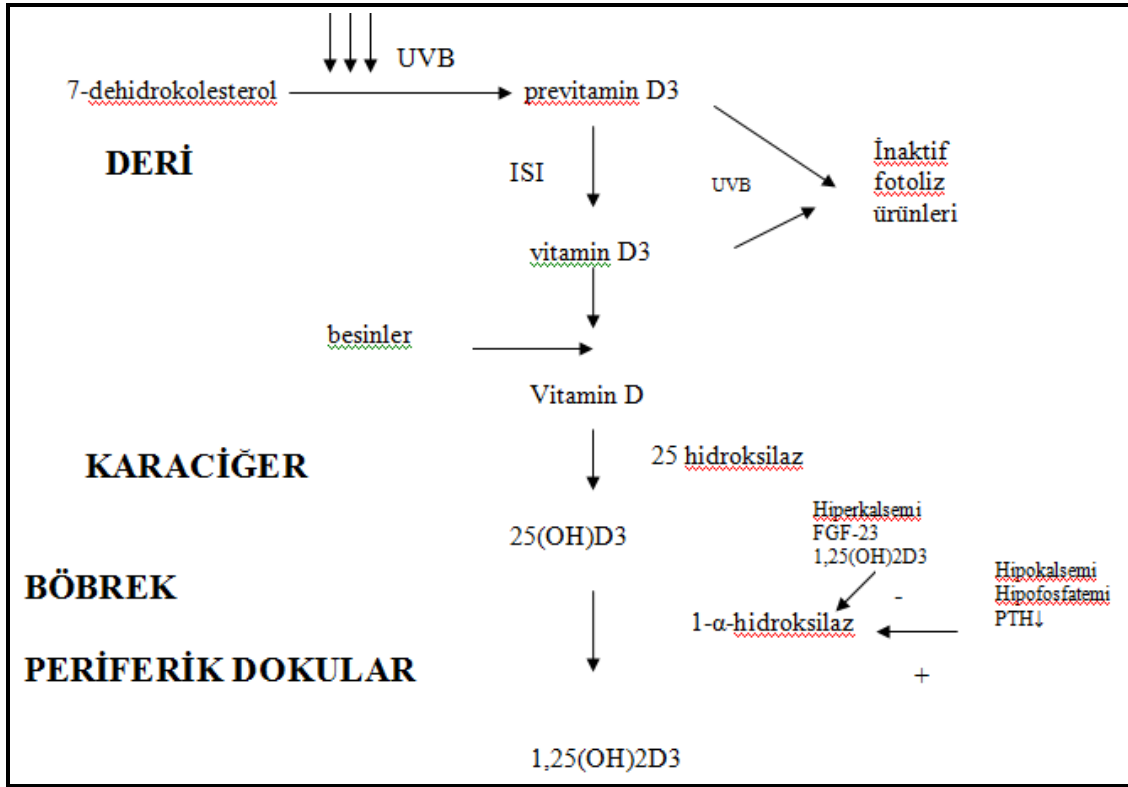
İnsanlar D vitamini ihtiyacı için güneş ışığına bağımlıdır. Yetişkinlerde ciltte hafif bir pembelik oluşturacak kadar güneş ışığında kalmak 20.000 IU vitamin D'nin oral alımı ile eşdeğer bulunmuştur (24).

Ek olarak D vitamini yağlı somon balığı, sardalya, uskumru, alabalık ve ton balığında oldukça zengindir. Bu balıkların yağlı dokuları ve karaciğerlerinde daha yoğun bulunur. Maya ve mantarlar güneş ışığına maruz kaldıklarından büyük miktarlarda ergosterol sentezi yaparlar (25). Ergosterol D2 vitamininin provitaminidir ve sadece bitkilerde bulunur. D₂ vitamini genellikle yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi ve mantarlarda bulunmaktadır.

Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da süt ve bazı süt ürünleri D vitamini ile güçlendirilmiştir. Ayrıca portakal suları da kalsiyum ve D vitamini ile zenginleştirilmiştir (26).

Ciltte ultraviyole B (UVB) etkisiyle (290-315 nm) provitamin D3 previtamin D3'e dönüştükten sonra ısı etkisi ile vitamin D3'e (kalsiferol) dönüştürülür. Oral olarak alınan D2 ve D3 vitaminleri de ince bağırsaktan safra yardımıyla emilir. Şilomikronlarla beraber önce lenfatik dolaşıma sonra da kan dolaşımına geçer. D vitamini, vitamin D bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanarak taşınır ve total vitamin D'nin %1-3'ü serbest formdadır. Yağ dokusunda uzun süre saklanır.

Vitamin D2 ve D3 öncelikle karaciğerde 25-Hidroksilaz enzimi ile hidroksillenir. Oluşan 25(OH) D3, vitaminin vücuttaki ana formudur. Yarılanma ömrü 19-20 gündür. 25-Hidroksilasyon, diyet ile alınan vitamin D ve ciltte üretilen vitamin D'ye bağlı, zayıf olarak regüle edilir (27). Sonrasında oluşan 25(OH)D3, VDBP aracılığıyla böbreğe taşınır. Böbrekte 1- α -Hidroksilaz yardımıyla 1,25(OH)₂ D3'e (kalsitriol) dönüştürülür. 1,25(OH)₂ D3 vitamin D'nin aktif formudur ve vücutta fizyolojik görevleri üstlenen formudur. Yarılanma ömrü 3-6 saat olarak tahmin edilmektedir (22).



Şekil 2.1. D vitamini metabolizması

1- α -Hidroksilasyon basamağı kalsiyum dengesini sağlanması için sıkı regülatuar kontrol mekanizmalarının etkisi altındadır. Serum fosfor, kalsiyum, fibroblast growth faktör (FGF-23) ve diğer faktörler böbrekte 1,25(OH)2D3 yapımını artırır veya azaltır. 1,25(OH)2D3, kendi sentezini negatif feedback mekanizmasıyla azaltır, ayrıca PTH sentez ve sekresyonunu da inhibe eder. Parathormon (PTH) da 1- α -hidroksilasyonu indükler. Hipokalsemi, hipofosfatemi, PTH enzim aktivitesini artırır. Tersine 1,25(OH)2D3, yüksek kalsiyum ve fosfat seviyeleri 1- α -Hidroksilazı inhibe eder (24).

24-Hidroksilaz enzimi, 1,25(OH) vitamin D3'ü daha az aktif olan 24,25 dihidroksi D vitamini ve 1,24,25 trihidroksi D vitamini metabolitlerine dönüşümü sağlar. Aynı zamanda kalsitriol oluşumunu inhibe ederler. Bu özelliğiyle negatif feedback kontrol mekanizmalarından biri olabilir (48).

Kalsitriol, intestinal kalsiyum emilimini artırır. Bu da dolaylı olarak kemik mineralizasyonunu uyarır. Kalsitriol, VDR dışı mekanizmayla osteoklast öncül hücrelerinin rezorpsiyon sahasına gelmelerini tetikler. Sonuç olarak kalsitriolün kemik şekillendirici değil, mobilize edici bir hormon olduğu görülür.

1- α -Hidroksilasyonun ekstrarenal birçok dokuda olduğu gösterilmiştir. Ekstrarenal 1-25 (OH) vitamin D3 üretimi otokrin ve parakrin etkiler yanı sıra hücre proliferasyonunun inhibisyonu, hücre diferansiyasyonunun ve immün sistem regülasyonu gibi etkiler de gösterir.

Renal ve ekstrarenal 1- α -Hidroksilaz aktivitesinde 25(OH)D3 düzeyleri farklı rol oynar. Renal hidroksilasyon daha çok diyetle alınan kalsiyum, fosfat, PTH ve 1,25(OH)2 D3'ün metabolitleri tarafından kontrol edilir. Bundan dolayı 1,25 (OH)2 D3 düzeyleri 25(OH) D3'ün çok düşük serum düzeyleri dışında göreceli olarak sabittir (28). Ekstrarenal 1- α -Hidroksilaz aktivitesi ise 25 (OH) D3 düzeylerine bağımlıdır. 25(OH) D3 eksik ise ekstrarenal 1- α -hidroksilaz aktivitesi de substrat eksikliği nedeniyle azalır (29).

Hakim hipotez; kronik vitamin D eksikliği, kronik doku ve serum 1,25(OH)2 D3 eksikliğine yol açar. Bu da iskelet sistemi dışı hastalıklarda artışa neden olur (24,29).

2.15.3. Vitamin D düzeyini etkileyen faktörler

Cilde ulaşan UV ışını miktarını ve 7-dehidroksikolesterolün oluşum miktarını etkileyen faktörler ciltte D vitamininin yapımını da etkiler. Yaşanılan bölgenin enlemi, güneş koruyucu kremler, mevsimler, deri pigmenti, güneşlenme saati ve süresi, beden kitle indeksi D vitamini düzeyini etkileyen faktörler olarak sıralanabilir (23).

2.15.3.1. Etnik köken

Melanin, D vitamini sentezini etkileyen bir filtre gibidir. Derideki UV ışınların emilimini azaltarak D vitamini oluşumunu %99 oranında azaltılabileceği belirtilmiştir. D vitamini sentezi için 7-dehidroksikolesterol ve güneş ışığı ile yarışma halindedir. Koyu tenli kişilerdeki melanin oranı açık tenlilere göre daha fazladır, bu nedenle güneş ışığında daha uzun süre kalmaları gerekir. Bu nedenle Afrikan Amerikalılarda Vit-D eksikliği riski artmıştır (30).

2.15.3.2. Yaş

Yaşın ilerlemesiyle birlikte epidermisteki 7-Dehidrokolesterol içeriği azalır bu nedenle ileri yaşlarda ciltte D vitamini sentezi azalır (30).

2.15.3.3. Vücut kitle indeksi

Obezlerde D vitamini düzeyleri normalin daha altında saptanmıştır. Çünkü D vitamini yağda eriyen bir vitamindir ve artan yağ dokusu ile birlikte depolanan miktarı artar, dolaşımdaki miktarı azalır (30).

2.15.3.4. Güneş koruyucu kremler

Güneş koruyucu kremler, güneş ışınlarının etkisini azaltır. 8 faktör değerinde koruyucu krem %92.5 oranında, 15 faktör değerinde koruyucu krem ise %99 oranında D vitamini sentezini azaltır (24).

2.15.3.5. Coğrafik ve mevsimsel faktörler

37° kuzey enleminin üzerinde veya 35° güney enleminin aşağısında yaşayan bireylerde, kış süresince UVB azalır ve D vitamini eksikliği için risk artar (30).

Ülkemiz 36 - 42 derece kuzey enlemlerinde yer alır, bol güneş alan jeopolitik bir alanda bulunduğu için yılın sadece 4 ayı yetersiz güneş ışığı almaktadır. Yılın geri kalan aylarında, D vitamini yapımı açısından yeterli düzeyde güneş ışını ulaşır. D vitamini seviyesinin ilkbahar ve kış aylarında daha düşük bulunurken yaz mevsimi ve sonbaharın başında yüksek düzeylerde dir.

2.15.3.6. Yaşanılan bölgeye gelen güneş açısı (Zenith açısı)

Zenith açısı, D vitamini sentezi için gerekli güneş ışını açısıdır. Açı büyüdükçe güneş ışığındaki fotonların katettikleri yol artar. Bu da bize neden 35 derece enlemden daha büyük enlemlerde yaşayanların D vitamini sentezi açısından yetersiz olduğunu açıklamaktadır (22).

2.15.3.7. İlaçlar

Kortikosteroidler, antikonvülzanlar, anti tüberküloz ajanlar, simetidin, teofilin, orlistat D vitamini düzeylerini azalttığı; tiazid grubu diüretiklerin ise D vitamini düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (30).

2.15.3.8. Güneşlenme saati ve süresi

Yeterli D vitamini sentezi için yüzün ve ellerin haftada en az 2 kere yaklaşık 20-30 dk direk güneş ışığına maruz kalması gerekir. D vitamini sentezi için en uygun saatin de 10.00 ile 15.00 arası olduğu belirtilmiştir (24). Pencere camı arkasından alınan güneşin D vitamini sentezi için önemi yoktur. Çünkü pencere camından 320 nm düşük güneş ışınları geçemez (23).

2.15.4. Vitamin D düzeyinin belirlenmesi

D vitamininin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak 1,25(OH)₂D₃ vitamini ve 25(OH)D₃ vitamini kullanılmaktadır. Fakat 1,25(OH)₂D₃ düzeyleri; vitamin D durumunu göstermede elverişli değildir. Çünkü serumda 25(OH)D₃ vitamininden 1000 kez daha konsantre halde bulunur. Kalsiyum, fosfat ve PTH düzeylerinden etkilenir. Bununla birlikte kalsitriol, 25(OH)D₃ vitamini düzeyleri düşük olmasına rağmen normal değerlerde olabilir veya sentezi hiperparatiroidi nedeniyle artmış olabilir (31).

Serum 25(OH)D₃ vitamini vücudun D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir ancak diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D vitamin kısımları (D₂ ve D₃) ayırt edilemez. 1,25(OH)₂D₃ plazmada 16-65 pg/ml düzeyinde bulunur. Serum 25(OH)D₃ vitamin seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken, endokrin sistem tarafından regüle edilen 1,25(OH)₂D₃ değerleri etkilenmemektedir (32).

Serum D vitamini düzeyi yeterlidir diyebilmek için sekonder hiperparatiroidizmin olmaması, optimize intestinal kalsiyum absorpsiyonunun olması ve kemik anormalliklerinin (osteomalazi, rikets) olmaması gereklidir.

D vitamini yeterliliği; PTH da yüksekliğe neden olmayacak serum 25(OH)D₃ vitamini düzeyidir ki; buna eşik değer denir. PTH değerinde plato oluşturan 25(OH)D₃ vitamini konsantrasyonları normal D vitamini düzeyleri olarak kabul edilmektedir. Erişkinlerdeki çalışmalar 25(OH)D düzeyinin 37,5 nmol/L (15 ng/ml) altına indiğinde PTH düzeyinin yükseldiğini göstermekte, dolayısıyla 15 ng/ml değeri, erişkinlerde 25(OH)D yeterliliği için “eşik değer” olarak kabul edilmektedir (33).

Çocuklarda yapılan bazı çalışmalarda <50 nmol/L (<20 ng/ml) vitamin D eksikliği, 50-72 nmol/L (20-29 ng/ml) D vitamini yetmezliği, 75 nmol/L ($\geq$ 30 ng/ml) D vitamini yeterliliği, 374 nmol/L (>150 ng/ml) D vitamini intoksikasyonu olarak belirlenmiştir (24).

Başka bir çalışmada ise 25(OH)D3 düzeyine göre D vitamini durumunu aşağıdaki gibi belirtilmiştir (34).

25(OH)D3 $\leq$ 5 ng/ml → Ağır eksiklik

25(OH)D3 $\leq$ 15 ng/ml → Eksiklik

25(OH)D3 15-20 ng/ml → Yetersizlik

25(OH)D3 20-100 ng/ml → Yeterli düzey

25(OH)D3 >100 ng/ml → Fazlalık

25(OH)D3 >150 ng/ml → İntoksikasyon

Fazla miktarda sentezlenen D vitamininin toksik etkisi yoktur. Nedeni ise güneş ışığına maruz kalındığında UVB ışınları öncül molekül olan pre-D₃ vitaminini, D vitaminine dönüştürdüğü gibi vücuttaki D vitaminini inaktif metabolitlere çevirir. Bu durum neden fazla güneşlenmenin D vitamini toksisitesine yol açmadığını açıklanmıştır (23).

2.15.5. Vitamin D ve bağışıklık sistemi

Bazı çalışmalarda kalsitriolün vitamin D reseptörüne bağlanmasıyla antiproliferatif etkinliğinin olduğu ve bu şekilde kanser hücrelerinde değişik yanıtlara sebep olduğu gösterilmiştir (24).

İmmün sistem hücrelerinde VDR'nin tespiti ve aktive dendritik hücrelerde D vitamininin üretildiğinin gösterilmesi ile D vitamininin immünette regülatuar rol oynadığı bildirilmiştir (35).

2.15.5.1. Vitamin D ve doğal immünite

İnvazif patojenlere karşılık veren ilk doğal immünedir. Polimorf nüveli lökositler, makrofajlar, monositler ve epidermis, akciğer, bağırsak gibi organların hücrelerinde bulunan toll-like reseptör (TLR)'lerin aktivasyonu yolu ile fonksiyon görür. TLR transmembran patojen mikroorganizmayı tanır ve konakta doğal immünite

uyarılır. Defensin, katelisidin gibi anti-mikrobiyal peptidler ve reaktif oksijen ürünleri sentezlenerek patojen mikroorganizmalar öldürülür. Özellikle TLR-25(OH)D₃ kombinasyonu antibakteriyel protein olan katelisidin sentezini uyarır. Yani D vitamini patojenlerin eliminasyonunda çok güçlü bir elemandır.

Monosit-makrofaj

D vitamini, öncül monositlerin olgun fagositik makrofajlara dönüşmesini sağlar. Bu durum monosit makrofaj farklılaşmasında VDR ve 1-alfa hidroksilaz enzim ekspresyonunun saptanması ile desteklenmiştir (36). Bununla birlikte bazı çalışmalar TLR in 1-alfa hidroksilaz aktivitesini potent olarak indükleyen IL-15 aktivasyonu ile indirekt olarak uyardığını göstermektedir (38).

Benzer şekilde IL-17A'nın kalsitriol aracılı katelisidin sentezini artırdığı bilinmektedir (39). 1,25(OH)₂D₃ tarafından antibakteriyel proteinlerin düzenlenmesi makrofaj dışında akciğer epitelial hücreleri, keratinositler, plental trofoblast gibi hücrelerde de gösterilmiştir (40).

D vitamini otoimmünite gelişmesini baskılayabilir. D vitamini immün aktivasyonu feedback kontrolüne sahiptir ve kalsitriol, monosit TLR2 ve TLR4 ü baskılayarak normalde bu reseptörler tarafından aktive edilen immün cevabı baskılar (41).

Kalsitriol, makrofaj kökenli sitokinler olan IL-1, IL-6, IL-12 ve TNF- α 'nın mRNA sentezlerini inhibe edebilir (42,43). Ayrıca hücre yüzeyinde MHC-II (Major Histocompatibility Complex) moleküllerinin sunumunu azaltarak makrofajların lenfositlere antijen sunucu aktivitelerini düşürebilir (44).

Dendritik hücreler

En iyi bilinen antijen sunucu hücrelerdir ve VDR ekspresyonları ilk kez 1987 yılında gösterilmiştir. 2000 yılında ise kalsitriol ve sentetik analoglarının, dendritik hücrelerinin maturasyonunu ve böylece T lenfositlerine antijen sunumunu baskıladıkları gösterildi (45).

Bu gözlemler temel alınarak kalsitriol ve analogları ile tedavi edilen farelerde pankreatik adacık hücreleri naklinde daha az rejeksiyon olması ile bu bulgu desteklenmiştir. Kalsitriolün oluşturduğu bu etkinin dendritik hücrelerin oluşmasındaki azalmayla beraber supresör regülatuar T lenfositlerde (Treg) artış nedeniyle olduğu

düşünülmektedir (46). Olgun dendritik hücrelerde monosit ve immatür dendritik hücrelere oranla daha az VDR vardır. 1,25(OH)2D₃ tedavisi, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını ve T lenfositlerinin proliferasyonunu baskılar.

Monosit kökenli dendritik hücrelerinden elde edilen bilgiler ışığında 1-alfa hidroksilaz, dendritik hücreleri daha olgun fenotipe dönüştürür (47). Bu ters 1-alfa hidroksilaz ve D vitamini reseptör organizasyonu kalsitriol duyarsız olan matür dendritik hücrelerde bir avantaj olabilir. Çünkü bu durum başlangıçtaki T lenfosit cevabına olanak sağlar. Bununla beraber bu hücreler tarafından sentezlenen yüksek miktarda kalsitriol immatür dendritik hücrelerdeki D vitamini reseptörüyle etkileşerek onların daha fazla gelişmesini engelleyebilir (48). Bu yolla; lokal olarak üretilen kalsitriolün parakrin etkisi başlangıçta T lenfositlere antijen sunumuna izin verirken dendritik hücrelerin daha fazla matürasyonunu ve T lenfositlerin daha fazla uyarılmasını engeller.

2.15.5.2. Vitamin D ve edinsel immünite

T lenfosit

İstirahat halindeki T lenfositler çok az miktarda VDR sentezler. Antijenik uyarı olunca T lenfositler proliferer olur ve VDR sentezi artar.

Antijenle uyarılan CD4⁺ T hücreleri Th1 (enflamatuar T-hücreler), Th2 (anti-enflamatuar T-hücreler) hücrelerine dönüşür. Th1 hücreleri; proenflamatuar sitokinler, IFN- γ , IL-2 ve TNF- α üretirler ve hücrel immün cevaptan sorumludurlar (otoimmünite). Th2 hücreleri ise anti-enflamatuar sitokinler, IL4 ve IL5 üretir ve antikor merkezli immün cevaptan sorumludur. Aralarındaki dengenin bozulması immün yanıtın hangi yöne kayacağını gösterir. Yapılan çalışmalarla D vitamininin Th2 hücreleri uyararak anti-enflamatuar sitokinlerin (TGF- β - 1, IL-1, IL-4, 5) üretimini sağladığı görülmüş. Yine D vitamini pro-enflamatuar Th1 hücre üzerinden IFN- γ , IL-2, IL-3 ve TNF- α salınımını inhibe ederek antienflamatuar etki gösterir (49).

D vitaminini, T lenfositleri Th1 yolağından Th2 ye doğru kaydırır. D vitamini eksikliği veya yetersizliğinde Th1'ler aktive olur ve salınan pro-enflamatuar sitokinler aslında tip 1 diabetes mellitus, multiple skleroz, romatoid artrit ve enflamatuar bağırsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıkların etyopatogenezinde de görev almaktadırlar.

IL17 sentezleyebilme yeteneği olan Th17 hücreleri ise belirli patojenlerle mücadelede yer alır, inflamasyon ve doku hasarlanmasında önemlidir. Aktif D vitamininin Th17'yi inhibe ederek otoimmün hastalıkların kısmen de olsa önlenmesinde görev aldığı yönünde son zamanlarda yayınlar bulunmaktadır (50). Bunu destekler nitelikte gastrointestinal sistemin inflamatuvar hastalıklarını inceleyen hayvan çalışmalarında kalsitriol tedavisi IL17 sentezini azaltır şeklinde bir sonuç bildirmişlerdir (51).

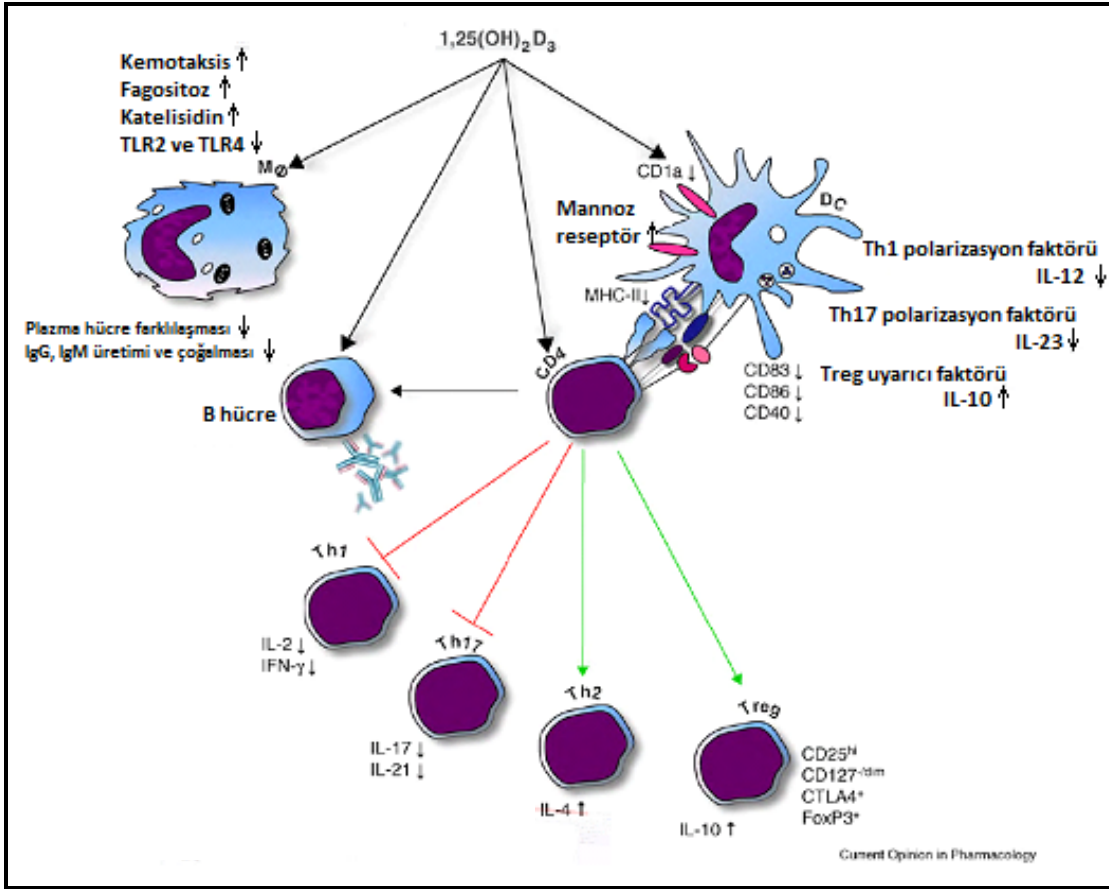
Tregs, baskılayıcı nitelikte T lenfositlerdir. Yapılan çalışmalarda kalsitriolün tek başına Tregsleri uyarak onların differansiyasyonuna neden olduğu için greft rejeksiyonu ve otoimmün hastalıklarda önemli rol aldığı görüldü.

CD8+ hücrelerde VDR fazla miktarda bulunur. CD8+ hücreleri kalsitriol için potansiyel bir hedeftir ve kalsitriolün CD8+ hücrelerinin proliferasyonunu düzenlediği anlaşılmıştır.

B lenfosit

Aktif B hücreler VDR sentezlerler, inaktif olanlar sentezleyemez. Kalsitriolün, B hücre proliferasyonu ve immünglobulin üretimi üzerine VDR aracılı direkt etkisi vardır. Ayrıca kalsitriol, B lenfositlerin plazma hücre farklılaşmasını inhibe eder. Bu nedenle B hücre ilişkili hastalarda tedavide önemli olabilir. B hücrelerinde de 1 α hidroksilaz sentezi saptanmıştır. Bu da B hücrelerinin D vitaminine otokrin ve parakrin cevap verebileceğini düşündürmektedir (52).

Sonuç olarak baktığımızda aktif D vitamini kazanılmış immüniteyi baskılar. Bunu da dentritik hücrelerin olgunlaşmasını önleme ve böylece CD4+ hücrelerine antijen sunumunun azalması, CD4+ hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine diferansiyasyon ve proliferasyonunun inhibisyonu, B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşmesinin inhibisyonu ve Th2 ve Treg hücrelerinin üretiminin artması yolu ile olmaktadır.



Şekil 2.2. D vitamininin immün sistem üzerine etkisi.

2.15.6. Vitamin D reseptörü ve D vitamininin etki mekanizması

VDR; steroidler, tiroid hormonları ve retinoik asit reseptörlerini içeren bir nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Steroid hormonlar gibi D vitamini de gelişim, farklılaşma ve çeşitli uyarılara karşı hızlı bir şekilde cevap vermekle görevlidir. Hücre içi reseptörleriyle etkileşerek gen ekspresyonunu düzenler.

İnsan VDR geni, kromozom 12q13-14 bölgesinde bulunur (37). 9 eksondan oluşur (53) Bazı kaynaklarda VDR geninin 11 eksondan oluştuğu söylenmiş. Bunun nedeni; 5' ucunda bulunan 1A, 1B, 1C eksonlarının (3 ekson) tek bir ekson olarak kabul edilmesindendir (54).

VDR renal hücreler dışında, deri, meme dokusu, prostat, kemik doku, paratiroid, kolon, akciğer, lenfosit, monosit ve makrofajlar gibi birçok hücre veya dokuda eksprese olabilmektedir (55).

Tablo 2.6. Sitozolik veya nükleer ve/veya membrana bağlı D vitamini reseptörü olduğu kanıtlanan hücreler (56,57).

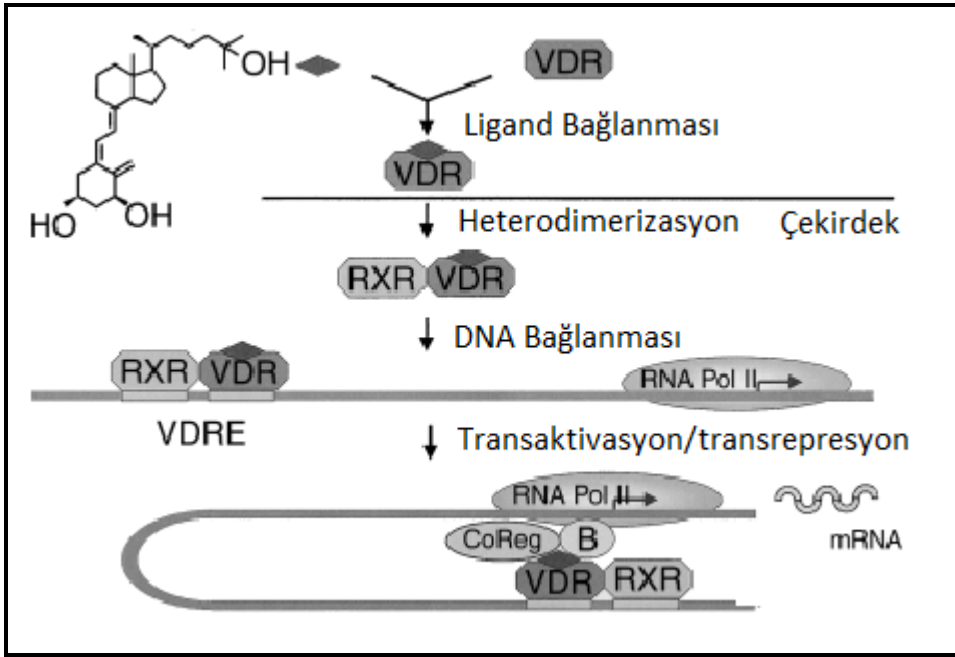
Plasenta	Barsak hücreleri
Kas hücreleri	Deri fibroblastları
Osteoblastlar	Deri keratinositleri
Distal böbrek hücreleri	Kolon enterositleri
Paratiroid hücreleri	Karaciğer hücreleri
Pankreas adacık hücreleri	Prostat hücreleri
Epidermal hücreler	Over hücreleri
Dolaşımdaki monositler	Kondrositler
Nöronlar	Aortik endotel hücreleri
Transforme B hücreler	Hipofiz hücreleri
Aktive T hücreler	Mide endokrin hücreleri

Aktif D vitamini, hücresel büyümenin düzenlenmesi, DNA onarımı, diferansiasyon, apoptozis, membran transportu, hücresel metabolizma, adezyon ve oksidatif stres gibi birçok olayda görev alır (24).

D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi kalsitriol sayesinde gerçekleşir. D vitamininin genomik ve non-genomik etkileri vardır.

Aktif D vitamini hedef hücre membranını geçer. VDR'ye bağlanır. Her reseptörde aktif D vitamininin bağlandığı bir ligant bağlayıcı bölge ve reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki adet parmak gibi çıkıntı yapan bölge ve bunların uç kısmında da birer çinko atomu bulunmaktadır. VDR geninin hedef gende eksprese olabilmesi için hedef gendeki retinoik asit X reseptörü (RXR) ile birleşerek heterodimer oluşturması gerekir. Böylece, bu kompleks, DNA üzerinde bulunan D vitamini cevap elemanı (D vitamini responsive element, VDRE) olarak bilinen bölgeye bağlanır. Sonuç olarak; 1,25(OH)₂D₃-VDR-RXR-VDRE etkileşimi olur ve transkripsiyon gerçekleşir. Bu transkripsiyonel aktivite ko-aktivatör ve ko-represörlerle denetlenmektedir. Böylece, VDR gen ekspresyonuyla aktif D vitamininin genomik etkisi gerçekleşir. Kalsiyum bağlayıcı protein veya osteokalsin gibi gen ürünlerinin regülasyonu sağlanır. VDR genindeki olası genetik değişiklikler transkripsiyonda değişikliklere neden olarak kalsiyum metabolizması yanında immün fonksiyonların ve hücre proliferasyonunun etkilendiği önemli defektler oluşabilir.

Diğer yandan aktif D vitamini, plazma membran reseptörüne bağlanır. Bu bağlanmayla MAP veya cAMP gibi ikinci haberciler aktifleşir. Bu şekilde vasküler düz kaslar, bağırsaklar, kalsiyum kanalları, pankreasın beta hücreleri ve monositler üzerinde de etkili olabilmektedir (non-genomik etki). Aslında D vitamini nükleer reseptörü ligantına ait genomik ve non-genomik aktivitelerin birbirini tamamlayıcı niteliktedir (24,25).



Şekil 2.3. VDR aktivasyon şeması (58).

Tablo 2.7. 1, 25(OH)₂D₃/VDR'nin biyolojik etkileri ve ilişkili hastalıklar (59).

	Hastalıklar	Spesifik etkileri
İmmün sistem	Mikobakterium tüberkülozis Psöriazis İnflamatuvar barsak hastalıkları Romatoid artrit	Kathelisidin ↑ Antimikrobial peptid ↑ IFN-gama ve TNF-alfa ↓ IL-17A ↓ ve IL-4 ↑
Santral sinir sistemi	Multiple skleroz	IL-17A ↓
Endokrin sistem	Tip1 DM Tip 2 DM	İnsülin ihtiyacını ↓ İnsülin rezistansı ↓
Kanser	Prostat Meme Kolon	Apoptozis ↓ Bcl-2↓ Tümör büyümesi p21 ve p27 ↑ ↓ c-fos ve c-myc

2.16. Osteoporoz

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokunun mikro yapısındaki değişikliklere bağlı olarak kemik dayanıklılığında azalma ve kemik dokuda kırık riskinin artması ile karakterize bir hastalıktır.

Osteoporozda bozulmuş mikro-mimari ve azalmış kemik kütlesi ön plandadır. Osteoporozda kemik kütlesi, kırık riskini belirleyen en önemli faktördür. Bu nedenle de kırık riskini önlemek için en yüksek kemik kütlesine ulaşmak gerekir (60). Kemik kütlesinde azalma ise 3 temel nedene bağlı olarak gelişir:

- 1) Doruk kemik kütlesi (DKK)'ne ulaşmada yetersizlik,
- 2) Artmış kemik rezorpsiyonu,
- 3) Yetersiz kemik formasyonudur.

Herhangi bir yaştaki kemik miktarı, anne karnındaki yaşamdan itibaren iskelet sisteminin olgunlaşmasına kadar kazanılan kemik miktarı ve daha sonra kayıp edilen kemik miktarına bağlıdır. Kemik kütlesi lineer büyüme ile artar. Yaşamın ilk 3 yılı ve özellikle pubertal dönem DKK'nın kazanılmasında en önemli dönemlerdir.

Pubertal dönemde büyüme hormonu artar, bu da böbrekteki aktif D vitamini sentezini artırarak intestinal kalsiyum emilimini artırır ve böylece kemik formasyonuna katkıda bulunmaktadır. D vitamini azalırsa, PTH ve kemik döngüsü artar ve bu da artan kemik rezorpsiyonu yoluyla osteoporoza yol açar.

Fazla televizyon seyretme, spor yapmama gibi sedanter yaşam tarzı kemik kütlesi üzerine negatif etki yapar (60).

Pediyatrik osteoporoz, primer olarak osteogenezis imperfekta (OI) ve idiopatik juvenil osteoporoz (IJO) şeklinde görüldüğü gibi, bazı kronik hastalıklarda kullanılan uzun süreli steroid hormon tedavileri sırasında veya immobilizasyon sonucunda sekonder olarak da oluşabilmektedir.

İmmobilizasyon: Mekanik uyarı her yaşta kemiğin güçlenmesi için en önemli etken olup, immobilizasyon osteoporozun en sık nedenidir.

İlaçlar: Kortikosteroidler, metotreksat, heparin başlıca olmak üzere birçok ilaç osteoportik etkiye sahiptir.

Renal hastalıklar: Kronik metabolik asidoza, kalsiyum ve fosfor kaybına neden olan, steroid kullanılan renal hastalıklar, transplantasyon osteoporoz ile ilişkilidir.

Nöromusküler hastalıklar: Temel nedeni aktivite kaybıdır. Serebral palsi en sık görülen nedendir. Osteoporozun şiddeti hastalığın derecesi ile değişir.

Kronik hastalıklar: JİA'da osteoklast aktivitesi artmış olup, bu da kemik rezorpsiyonunu artırır. Epilepsili çocuklarda multifaktöriyel olmakla birlikte, antikonvülzif tedavinin osteoporoza yatkınlığı arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca antikonvülzanlar hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak 25(OH) vitamin D3 metabolizmasını hızlandırmakta ve onun inaktif formu olan 24,25(OH)₂ vitamin D'ye dönüşümünü sağlamaktadır.

Endokrin hastalıklar: Trabeküler, kortikal ve total kemik dansitesi Tip 1 diabetes mellituslu çocuk ve adolesanlarda düşük bulunmuştur.

Çeşitli hipogonadal durumlarda da osteoporoz görülür. Yapısal puberte gecikmeli çocuklarda, puberte başlangıç yaşının diğer çocuklara göre daha geç olması nedeniyle, pik kemik kütleline ulaşım gecikir ve osteopeni/osteoporoz için bu dönemde geçici risk gündeme gelir.

Turner sendromunda östrojenin az olması, büyüme hormonu eksikliğinde kemik kitle yapısındaki eksiklik osteoporoz için risk oluşturur.

Prematürite: Normalde kemik mineralizasyonunun %80'i gebeliğin son trimesterinde oluşur.

Malnütrisyon/Malabsorbsiyon: Nütrisyonel yetersizliğe bağlı düşük IGF -1 düzeyleri ile kemik oluşumu azalmaktadır. Çölyak, enflamatuvar barsak hastalığı, kolestatik karaciğer hastalıkları malabsorbsiyon ve malnütrisyonun ön planda olduğu durumlarda glukokortikoid kullanımı, proenflamatuvar sitokinler, yetersiz kalsiyum ve D vitamini osteoporoza yol açar.

2.17. JİA ve Sekonder Osteoporoz

Osteopeni veya osteoporoz tüm JİA alt tiplerinde görülebilmesine karşın en tipik olarak sistemik ve poliartriküler formlarındadır.

JİA'lı hastalardaki kemik kitle kaybı direkt ve indirekt mekanizmalarla açıklanabilir. İnflamatuvar sitokinler, verilen ilaç tedavileri ve immobilizasyon en önemli faktörlerdendir.

Düşük kemik kitlesi; yüksek hastalık aktivitesi, tutulan eklem sayısı ve kemik formasyonunda azalma ile alakalıdır. Kortikosteroidlerle tedavi, genç hastalarda optimal kemik kitlesine yükselmeyi önleyebilir (63). Bu da erişkin dönemde osteoporoz ve erişkin dönemde kırık oluşma riskini artırır.

TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-17 gibi proinflamatuvar sitokinler artrit olan eklemlerde belirir ve aşırı bir osteoklastogenezise neden olur (60). TNF- α ; önemli ölçüde kemik rezorpsiyonunu artırır. Ayrıca osteoblastogenezis ve kemik formasyonunu zayıflatır (63). IL-1 osteoklast matürasyonunu artırır. T lenfositlerden salınan IL-17 osteoklast diferansiasyonunu uyarır. D vitamini ise IL-17 salınımını baskılar.

JİA'lı hastalar hastalıklarının aktif olduğu dönemde önemli ölçüde yatağa bağlı hale geldikleri için bu da onların fiziksel aktivitelerini önemli ölçüde kısıtlamaktadır. Mekanik uyarı her yaşta kemiğin güçlenmesi için en önemli etken olup, immobilizasyon osteoporozun en sık nedenidir. Ayrıca JİA'da hastalık aktivitesini baskılamak için tedavide kullanılan steroidler de kemik kaybına yol açar.

Endojen ve ekzojen hiperkortizolizmin kemik kütlesi üzerine negatif etkisi vardır ve bu etki majör olarak kemik yapımında azalma, kemik yıkımında artma, intestinal kalsiyum emiliminde azalma ve hiperkalsiüri yolu ile olmaktadır. Uzun dönem glukokortikoidlere maruz kalanlarda trabeküler kemik, kortikal kemikten daha fazla etkilenmekte ve tedavinin altıncı ayından sonra trabeküler kemik kaybı belirgin olarak hızlanmaktadır. Yine, çocuklarda yeterli tecrübe bulunmamakla birlikte, 6 aydan uzun süreli tedavi alacaklarda bazal BMD ölçümünün yapılması, yıllık olarak takip edilmesi ve bu vakalara primer önlemeye yönelik tedbirlerin alınması önerilmektedir (63).

Bu mekanizmalarla JİA'lı hastalardaki sekonder osteoporozun bağlantısı açıklanabilir.

2.18. DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry)

Bu yöntemde kaynak olarak X ışını kullanılmaktadır. En çok tercih edilen ve altın standart kabul edilen bir yöntemdir. Kısa sürede daha kesin sonuç verir. Yöntemin yüksek hassasiyet ve doğruluğa sahip olması, hastaların düşük radyasyon dozuna maruz kalması ve işlemin kısa sürede tamamlanması çocukluk çağında kullanım için avantajlardır (60,64).

DEXA ile kemik yoğunluğu gr/cm² olarak ifade edilir. Kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde elde edilen sonuçlar Z ve T skorları ile gösterilir. Ölçülen kemik kütle değerinin yaş ve cinse göre referans bir kemik kütle değeri ile kıyaslanması ile standart sapma cinsinden “Z skoru“ elde edilir. Kemik kütlesinin genç erişkin referans popülasyonun ortalama doruk kemik kütlesi ile kıyaslanmasının standart sapması ise “T skoru“ olarak tanımlanır. Post menapozal kadınlarda omurgada -1 SD ile -2.5 SD arasındaki T skoru osteopeni ve -2.5 SD'den daha düşük T skoru osteoporoz olarak tanımlanır (60). Çocuklarda ise ölçülen kemik yoğunluğu Z skoru ile değerlendirilmektedir. Z skoru -1 SD ve -2 SD arasında olması osteopeniyi; ≤ -2 olması ise osteoporozu göstermektedir (61,62).

Günümüzde, kalça haricinde lomber vertebralar ve tüm iskelet için pediatrik yaş grubuna ait referans değerler mevcuttur. Çocuklarda DEXA yöntemi ile elde edilen verilerin doğru yorumlanabilmesi için hastanın boyu, pubertal evresi, iskelet maturasyonu, ırk ve vücut kompozisyonu yanında ölçüm yapılan kemiğin uzunluğunun da dikkate alınması gerekir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgular

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Ünitesinde oligoartiküler ve poliartiküler JİA tanısı ile takip edilen 3-18 yaş aralığındaki 40 hasta araştırmaya dahil edildi. Juvenil idiopatik artrit tanısı almayıp başka grup hastalığa özgü artrit bulgusu olanlar, tanımlanmış otoimmün hastalığı olanlar, geçirilmiş travma nedeni ile eklem deformitesi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Kontrol grubu olarak, Pediatrik Nefroloji polikliniğinde primer monosemptomatik enürezis noktürna tanısı alan, başka bir hastalık öyküsü bulunmayan, hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyette 16 çocuk hasta çalışmaya alındı. Çalışma kesitsel prospektif bir çalışma olup 2013 yılı Haziran-Ağustos ayları arasında yapıldı.

Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu. Etik Kurul onayı alınarak çalışmaya alınabilecek hastaların ailelerine çalışma içeriği anlatıldı ve ailelerden yazılı onamları alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Kuralları'na uygun olarak yapıldı.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo) kaydedildi.

Hasta grubunun dosyaları incelenerek, ANA ve RF ölçüm sonuçları, kullandıkları kümülatif steroid dozu; nonsteroid antiinflatuar, metotreksat ve immünsupresif kullanımları kaydedildi.

JİA tanısı alan hastaların ayrıntılı eklem muayeneleri yapıldı. Artrit olan eklemleri not edildi. Yapılan muayene sonucunda görsel analog skorlamaya göre puanlama yapıldı. Ailelere de görsel analog skorlaması gösterilerek, çocuklarının sağlık durumlarını nasıl değerlendirdikleri soruldu ve puanlama yapmaları istendi. JADAS-27 hesaplaması yapıldı.

Hasta ve kontrol grubundan serum örnekleri alındı. Serum örneklerinden Hemogram, C-Reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı, kalsiyum, fosfor, PTH, kalsitonin, 25(OH)D₃ vitamini, 1,25(OH)₂D₃ vitamini düzeyleri ve VDR yüzdeleri ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubunun kemik yoğunluğu, DEXA yöntemi ile ölçüldü.

3.2. Laboratuvar Ölçümleri

Çalışmamızda olgulardan 4 venöz kan örneği, heparinli tüplere alındı ve İmmünoloji Bilim Dalı tarafından VDR bakılması için ayrıldı. Periferik kan monositlerinin ayrıştırılması ve VDR analizi, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi İmmünoloji Araştırma Laboratuvarı'nda yapıldı.

Periferik kandan mononükleer hücre izolasyonu heparinli tüplerde toplanan kan örneklerinden Ficoll-Histopaque yöntemi ile mononükleer hücreler izole edildi. Kısaca, 4 ml'lik ficoll üzerine 2.5 ml PBS + tam kan karışımı yavaşça eklenip 456 x g'de 30 dakika (20-23°C) santrifüj edildi. İki faz arasında kalan beyaz kısım PMNL olarak 10 ml'lik ayrı bir falcona alındı. Ayrılan hücreler, PBS ile 12 ml'ye tamamlanır ve 500 x g'de 10 dakika santrifüj edildi. Hücre pelleti üzerine lenfosit saklama solüsyonu (%20 FBS ve %10 DMSO içeren RPMI medyumuna) konulup resüspanse edildi ve hücre dondurma tüplerine alındı. Elde edilen hücreler, -80°C'de izopropil alkol içeren kapaklı dondurma kabında 1 gece bekletilip, ertesi gün sıvı azota konuldu. Örnekler çalışma gününe kadar sıvı azotta saklandı.

Hücre yüzey boyaması ile seçilen lenfosit alt gruplarında ve monositlerde D vitamini reseptör tayini aşağıdaki sırayla yapıldı:

- Azot tankında bulunan örnekler deneyin yapıldığı gün, çıkarılıp 37°C'lik su banyosunda hızlıca çözüldü.
- Birkaç dakika sonra, %10 FBS içeren PBS ile 400 x g'de santrifüj edildi ve süpernatantlar atıldı. Hücre pelleti hücrenin miktarına göre 300-500 µl %10 FBS içeren PBS ile resüspanse edildi ve flow tüplerine (polistiren round-bottom tüp, BD Falcon, Belgium) bölündü.
- İlgili antikora ait izotipik kontroller, anti-human CD4-PE (eBioscience Inc., San Diego, CA), anti-human CD8-PE-Cy5.5 (eBioscience Inc., San Diego, CA), anti-human CD56-PE (eBioscience Inc., San Diego, CA) ve anti-human CD14-PE (eBioscience Inc., San Diego, CA) ile oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilen hücreler, hücre yıkama solüsyonu ile yıkama işleminden sonra, D vitamini reseptör tayini için hücre içi boyama işlemine geçildi.

- Hücre içi boyamada hücre membranını fikse etmek ve hücreyi stabilize etmek için ticari olarak temin edilmiş fiksasyon tamponu (eBioscience Inc., San Diego, CA), hücre membranını permeabilize etmek ve antikorun hücre içine girişini kolaylaştırmak amacıyla permeabilizasyon tamponu (eBioscience Inc., San Diego, CA) kullanıldı.
- Fiksasyon ve permeabilizasyon işlemlerinin ardından, hücreler anti-D vitamini reseptör antikoru (abcam, Cambridge, USA) ve izotipik kontrolü ile 30 dakika inkübe edildi, yıkama işleminin ardından sekonder antikor (goat pAn to Rat IgG (DyLight®488 Azot) (Abcam, Cambridge, USA) ile de 30 dakika inkübe edildi.
- Yıkama işleminin ardından hücrelerin akım sitometrik analizi FACS CantoII (BD Biosciences, CA, USA) ve FACS Diva yazılımı (BD Biosciences, CA, USA) kullanılarak yapıldı.

VDR ölçümlerinde birim % parent olarak kullanıldı. VDR eksprese eden CD8+, CD4+, CD56+ lenfositler ve monositlerin yüzdeleri ölçüldü. Sonrasında VDR taşıyan hücrelerdeki VDR konsantrasyonu ölçüldü ve MFI (mean fluorescence intensity) olarak belirtildi.

Çalışmamızda olgulardan 5 cc venöz kan örneği, jel seperatörlü tüplere alındı. Kan örnekleri bekletilmeden 4000 devirde (rpm) beş dakika santrifüj edildi ve üstte kalan serum kısmı analizler için -80°C’de saklandı. -80°C’de saklanan serum örnekleri, Akdeniz Üniversitesi Merkez Laboratuvarında analiz günü eritilerek ölçümler yapıldı.

Serum Kalsiyum Analizi: Kolorimetrik yöntemle Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ticari kitlerle ölçüldü. Sonuçlar mg/dL olarak verildi.

Serum CRP Analizi: Turbidimetrik yöntemle Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ticari kitlerle ölçüldü. Sonuçlar mg/dL olarak verildi.

Serum Fosfor Analizi: Kolorimetrik yöntemle Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) ticari kitlerle ölçüldü. Sonuçlar mg/dL olarak verildi.

Serum PTH Analizi: Elektrokemiluminesans immünassay (ECLIA) yöntemi kullanılarak Cobas 8000 otoanalizöründe (Roche® Diagnostics, Mannheim, Germany) analizöründe ticari kitlerle yapıldı. Sonuçlar pg/mL olarak verildi.

Serum Kalsitonin Analizi: Kemiluminesans immünassay yöntemi kullanılarak Immulite 2000 otoanalizöründe (Siemens Diagnostics) analizöründe ticari kitlerle yapıldı. Sonuçlar pg/mL olarak verildi.

Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Analizi: Cusabio markalı kit kullanılarak solid-faz sandviç ELİSA yöntemi ile yapıldı (Cusabio, Human-1,25- Dihydroxyvitamin D3 (DHVD3), Cat. No:CSB-E05120H). Bu yöntemde monoklonal anti-human DHVD3 antikoruyla önceden kaplanmış 96 kuyucuk içeren mikrolaklar kullanıldı. Kuyucuklara eklenen serum ve standartlarda bulunan DHVD3, iki saatlik bir inkübasyon ile kuyucuklardaki antikorlara bağlandı ve bağlanmayan kısım uzaklaştırıldı. Ortama Biotinle işaretlenmiş ikincil antikor eklendi ve bir saat inkübasyon yapıldı. Yıkama aşaması ile bağlanmayan kısım uzaklaştırıldı. Daha sonra Streptavidin - horse radish peroksidaz konjugatı ortama eklenerek 60 dakika inkübasyon yapıldı. Bağlanmayan enzim ortamdan yıkama ile uzaklaştırılarak kromojenik substrat eklendi, inkübasyon sonrası oluşan renk yoğunluğu 450 nm’de ölçüldü. Serum örneklerindeki DHVD3 miktarları, standartlar yardımı ile çizilen eğriden hesaplandı. Sonuçlar pg/mL olarak verildi.

Serum 25-OH Vitamin D3 Analizi: Shimadzu HPLC cihazında, Immuchrom ticari kiti kullanılarak ters-faz kromatografi yöntemiyle ölçüldü. Sonuçlar ng/mL olarak verildi.

Sedimentasyon ve hemogram için mor kapaklı hemogram tüplerine işaretli çizgiye kan alınarak, örnekler bekletilmeden analiz edildi. Hemogram analizleri ADVIA® 2120i otomatik hematoloji analizöründe yapıldı (Siemens Diagnostics). Sedimentasyon analizleri, otomatik olarak Alifax SPA analizöründe yapıldı.

Kemik Dansitometri ölçümü, L1-L4 vertebra ve femur boynu anterior-posterior görüntülemesi şeklinde, Hologic Discovery Wi (S/N 84305) cihazı ile Nükleer Tıp A.D.’da yapıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama (mean), standart sapma (SD) ve medyan (ortanca), minimum (min), maksimum (max) değerleri ile sunuldu. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde Fisher's Exact Test veya Pearson ki-kare testi kullanıldı.

Normallik testinde gruptaki örneklem sayısı 50'den küçük olduğunda Shapiro Wilks, büyük olduğunda Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. İki grubun ölçüm değerleri arasındaki farkın analizinde normallik varsayımı sağlanmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi, sağlandığı durumlarda Student t testi kullanıldı. Sıralı (ordinal) veya normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon testi, normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Pearson korelasyon testi yapıldı.

Analizler SPSS 21.0 paket programı ile yapıldı ve 0,05'den küçük p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda JİA hasta grubunda 40, kontrol grubunda ise 16 çocuk vardı. JİA hasta grubunda 10 hasta poliartriküler, 30 hasta ise oligoartriküler JİA tanısı almıştı.

Çalışmaya alınanlarda hasta grubunda 28 kız (%70), 12 erkek (%30) hasta; kontrol grubunda ise 10 kız (%62.5) 6 erkek (%37.5) vardı. Hasta grubunda minimum yaş 3, maksimum yaş ise 18.5; kontrol grubunda minimum yaş 4.5, maksimum yaş ise 16 idi. Yaş ortalaması hasta grubunda 10.46 ± 4.63 , kontrol grubunda ise 8.59 ± 3.11 idi. JİA tanısı olan hasta grubu ve primer monosemptomatik enürezis tanısı olan kontrol grubu demografik değişkenlerden cinsiyet, yaş, boy ve kilolarına göre karşılaştırıldı, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p > 0.05$, Bkz, Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

Değişken	Hasta Grubu (n=40) Ort $\pm$ SD	Kontrol Grubu (n=16) Ort $\pm$ SD	p
Cinsiyet (K/E)	28 (%70) / 12 (%30)	10 (%62,5) / 6 (%37,5)	0.58
Yaş	10.46 ± 4.63	8.59 ± 3.11	0.23
Boy	138.38 ± 25.7	130.75 ± 14.49	0.16
Kilo	35.35 ± 17.38	29.69 ± 11.08	0.39

K/E : Kız /erkek oranı

Ort $\pm$ SD: Ortalama $\pm$ standart deviasyon

Bu hastaların dosyalarından önceki laboratuvar değerleri incelendiğinde poliartriküler JİA tanılı 1 hastada RF + idi. Oligoartriküler tanılı 5 hastanın da Anti nükleer antikoru (ANA) + bulundu. JİA hasta grubunda 25(OH)D3 değerlerine baktığımızda 23 hastada D vitamini eksikliği (≤ 15 ng/ml), 9 hastada D vitamini yetersizliği (15-20 ng/ml), 8 hastada ise D vitamini yeterli olarak tespit edildi. Kontrol grubuna baktığımızda 7 hastada D vitamini eksikliği, 4 hastada D vitamini yetersizliği, 5 hastada ise D vitamini yeterli düzeyde tespit edildi.

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri karşılaştırıldığında; lökosit, trombosit, CRP, sedimentasyon hızı, kalsiyum, fosfor, PTH değerlerinin ortalaması hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların hiçbirinde hiperkalsemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi veya hipofosfatemi saptanmadı. JİA hasta grubundaki 2 çocukta PTH değeri 65 pg/ml'nin üzerinde tespit edildi.

25(OH)D3 vitamini ve 1,25(OH)2D3 vitamini değerlerinin ortalaması kontrol grubunda daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Hasta grubunun hemoglobin ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (p=0.022, Bkz, Tablo 4.2)

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları.

Değişken	Hasta Grubu (n=40) Ort ± SD	Kontrol Grubu (n=16) Ort ± SD	p
Hemoglobin (g/dl)	11.96±1.24	12.75±0.79	0.022*
Lökosit (bin/mm ³)	7698±2498.8	7569±1634.5	0.68
Trombosit (bin/mm ³)	309700±76186.4	301687.5±55761.06	0.66
CRP (mg/dl)	0.55±1.39	0.097±0.14	0.068
Sedimentasyon (mm/saat)	14.38±16.72	6.69±5.95	0.096
Kalsiyum (mg/dl)	10.31±0.31	10.05±0.46	0.051
Fosfor (mg/dl)	4.51±0.78	4.41±0.54	0.67
Parathormon (pg/ml)	36.27±15.12	33.66±11.28	0.75
25OHD3 vitamini (ng/ml)	15.41±6.03	17.58±7.48	0.31
1,25(OH)2D3 vitamini (pg/ml)	57.38±9.43	57.73±5.66	0.67

* p<0.05

Ort ± SD: Ortalama ± standart deviasyon

Hasta grubunda 1 çocuk hasta DEXA çekimi esnasında hareketli olduğu için, 1 hastanın da velisinin rızası olmadığı için çekim yapılamadı. Hasta grubunda 6 hastanın femur ölçüm değeri, 1 hastanın ise L1-L4 ölçüm değeri çekim hatasına bağlı hesaplanamadı. Kontrol grubunda ise 6 çocuğun velisinin rızası olmadığı için çekim yapılamadı. Kontrol grubunda 1 çocuğun femur ölçüm değeri ise çekim hatasına bağlı hesaplanamadı.

DEXA L1-L4 ölçüm değerleri arasında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Hasta grubunun DEXA femur ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p=0.029$, Bkz, Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunun DEXA ölçüm değerleri.

Değişken	Hasta Grubu (n=40) Ort ± SD	Kontrol Grubu (n=16) Ort ± SD	p
L1-L4	-0.82±1.1	-0.34±0.96	0.23
Femur	-0.97±1.23	0.05±1.09	0.029*

* $p<0.05$

Ort ± SD: Ortalama ± standart deviasyon

Hasta ve kontrol grubunun CD4+, CD8+, CD56+ lenfositlerdeki ve CD14+ monositlerdeki D vitamini reseptör miktarlarına bakıldığında; hasta grubunun CD8+ lenfositlerindeki VDR miktarları anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.042$, Bkz, Tablo 4.4)

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunun lenfosit ve monositlerdeki VDR miktarlarının karşılaştırılması

Değişken	Hasta Grubu (n=40) Ort ± SD	Kontrol Grubu (n=16) Ort ± SD	p
CD4+/VDR(MFI)	1270.63±352.89	1683.88±842.77	0.08
CD8+/VDR(MFI)	1469.83±435.73	1914.75±853.13	0.04*
CD56+/VDR(MFI)	1476.15±377.462	1885.88±842.60	0.050
MonCD14+/VDR (MFI)	6490.00±1542.23	6597.75±1709.04	0.81

* $p<0.05$

Ort ± SD: Ortalama ± standart deviasyon

CD4+/ VDR (MFI): CD4+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

CD8+/ VDR (MFI): CD8+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

CD56+/VDR(MFI) : CD56+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

MonCD14+/VDR(MFI): Monositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

Hasta ve kontrol grubunun VDR eksprese eden CD4+, CD8+, CD56+ lenfosit ve CD14+ monosit yüzdesine bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Bkz Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunda VDR ekspresyon %'lerinin karşılaştırılması.

Değişken	Hasta Grubu (n=40) Ort ± SD	Kontrol Grubu (n=16) Ort ± SD	p
CD4+/VDR%	93.92±3.69	93.28±4.17	0.79
CD8+/VDR %	92.73±4.41	94.16±2.18	0.50
CD56+/VDR%	92.1±4.66	93.59±2.85	0.30
MonCD14+/VDR%	31.35±22.06	41.90±19.63	0.10

Ort ± SD: Ortalama ± standart deviasyon

CD4+ / VDR %: VDR eksprese eden CD4+lenfosit yüzdesi

CD8+ / VDR %: VDR eksprese eden CD8+lenfosit yüzdesi

CD56+/VDR %: VDR eksprese eden CD56+lenfosit yüzdesi

MonCD14+ / VDR %: VDR eksprese eden monosit yüzdesi

JİA hasta grubunda 28 hasta (%70) metotreksat kullanıyordu, 12 hasta (%30) ise kullanmıyordu. CD4+, CD8+, CD56+ lenfositlerde ve CD14+ monositlerdeki D vitamini reseptör miktarlarına bakıldığında metotreksat kullananlarda kullanmayanlara göre bu değerlerin ortalaması daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

JİA hasta grubunda DEXA ölçüm sonuçlarına bakıldığında; metotreksat kullanmayanların L1-L4 ve femur değerleri kullananlara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p=0.019) (p=0.017).

25OHD3 vitamini ve 1,25(OH)2D3 vitamini değerlerinde ise metotreksat kullanımına bağlı istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Bkz Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hasta grubunda Metotreksat kullanımının etkisi.

Değişken	Metotreksat kullanan (n=28) Ort ± SD	Metotreksat kullanmayan (n=12) Ort ± SD	p
25OHD3 vitamini (ng/ml)	15.84±6.59	14.41±4.53	0.49
1,25(OH)2D3 vitamini (pg/ml)	57.58±9.72	56.92±9.13	0.49
L1-L4	-1.1±1.12	-0.15±0.96	0.019*
Femur	-1.29±1.19	-0.16±0.95	0.017*
CD4+/VDR(MFI)	1295.71±377.86	1212.08±292.80	0.76
CD8+/VDR(MFI)	1489.50±467.096	1423.92±366.52	0.88
CD56+/VDR(MFI)	1498.75±395.066	1423.42±343.095	0.79
MonCD14+/VDR (MFI)	6712.61±1629.82	5970.58±1221.60	0.40
CD4+/VDR%	93.98±3.89	93.78±3.31	0.49
CD8+/VDR %	92.88±4.31	92.39±4.82	0.63
CD56+/VDR%	91.87±4.98	92.62±3.96	0.65
MonCD14+/VDR%	29.75±23	35.08±20.16	0.30

*p<0.05

Ort ± SD: Ortalama ± standart deviasyon

CD4+/ VDR (MFI): CD4+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

CD8+/ VDR (MFI): CD8+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

CD56+/VDR(MFI) : CD56+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

MonCD14+/VDR(MFI): Monositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

CD4+ / VDR %: VDR eksprese eden CD4+lenfosit yüzdesi

CD8+ / VDR %: VDR eksprese eden CD8+lenfosit yüzdesi

CD56+/VDR %: VDR eksprese eden CD56+lenfosit yüzdesi

MonCD14+ / VDR %: VDR eksprese eden monosit yüzdesi

Non-steroid antiinflatuar ilaç kullanan hasta sayısı 13 idi (%32). Non-steroid antiinflatuar kullanımı ile 25OHD3 vitamini ve 1,25(OH)2D3 vitamini değerleri; DEXA ölçümleri; CD4+, CD8+, CD56+ lenfositlerde ve CD14+ monositlerdeki D vitamini reseptör miktarları; VDR eksprese eden CD4+, CD8+, CD56+ lenfosit ve CD14+ monosit yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Bkz Tablo 4.7).

İmmüsupresif ilaç (etanercept) kullanan hasta sayısı 4 olduğu için, hasta sayısının azlığı nedeni ile istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 4.7. Hasta grubunda non-steroid antiinflamatuvar kullanımının etkisi.

Değişken	Non-steroid antiinflamatuvar kullanan (n=13) Ort ± SD	Non-steroid antiinflamatuvar kullanmayan (n=27) Ort ± SD	p
25OHD3 vitamini (ng/ml)	15.81±6.98	15.22±5.65	0.87
1,25(OH)2D3 vitamini (pg/ml)	57.39±12.02	57.38±8.18	0.63
L1-L4	-0.52±0.95	-0.96±1.22	0.29
Femur	-0.70±0.98	-1.11±1.34	0.38
CD4+/VDR(MFI)	1266.23±278.52	1272.74±388.56	0.78
CD8+/VDR(MFI)	1487.77±393.095	1461.19±461.77	0.49
CD56+/VDR(MFI)	1507.62±318.12	1461.00±407.768	0.39
MonCD14+/VDR (MFI)	6685.85±1476.905	6395.70±1591.41	0.36
CD4+/VDR%	93.91±3.57	93.92±3.81	0.95
CD8+/VDR %	92.83±4.10	92.68±4.62	0.90
CD56+/VDR%	92.29±4.02	92.00±5.01	0.97
MonCD14+/VDR%	24.27±21.69	34.75±21.82	0.16

Ort ± SD: Ortalama ± standart deviasyon

CD4+/ VDR (MFI): CD4+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

CD8+/ VDR (MFI): CD8+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

CD56+/VDR(MFI) : CD56+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

MonCD14+/VDR(MFI): Monositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

CD4+ / VDR %: VDR eksprese eden CD4+lenfosit yüzdesi

CD8+ / VDR %: VDR eksprese eden CD8+lenfosit yüzdesi

CD56+/VDR %: VDR eksprese eden CD56+lenfosit yüzdesi

MonCD14+ / VDR %: VDR eksprese eden monosit yüzdesi

Hasta grubunda kortikosteroid kullanan hasta sayısı 20 idi. Kortikosteroid kullanan ve kullanmayan hastalarda 25(OH)D3 vitamini ve 1,25(OH)2D3 vitamini değerleri karşılaştırıldı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Kortikosteroid kullanan ve kullanmayan hastalarda DEXA femur ve L1-L4 ölçümleri de karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

Kortikosteroid kullanan ve kullanmayan hastaların CD4+, CD8+, CD56+ lenfositlerindeki ve CD14+ monositlerindeki D vitamini reseptör miktarları karşılaştırıldığında; kortikosteroid kullananların CD4+,CD8+ ve CD56+ lenfositlerindeki VDR miktarları istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p=0.010)

(p=0,017) (p=0,023). Gruplar arasında CD14+ monositlerindeki D vitamini reseptör miktarları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.957).

VDR eksprese eden CD4+, CD8+, CD56+ lenfosit ve CD14+ monosit yüzdeleri karşılaştırıldığında ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Bkz Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hasta grubunda kortikosteroid kullanımının etkisi.

Değişken	Kortikosteroid kullanan (n=20) Ort ± SD	Kortikosteroid kullanmayan (n=20) Ort ± SD	p
25OHD3 vitamini (ng/ml)	15.06±4.98	15.76±7.03	0.89
1,25(OH)2D3 vitamini (pg/ml)	56.850±8.46	57.92 ± 10.51	0.43
L1-L4	-0.85±1.27	-0.78±1.05	0,86
Femur	-0.960±1.1	-0.994±1.37	0.93
CD4+/VDR(MFI)	1344.85±233.96	1196.40±435.06	0.010*
CD8+/VDR(MFI)	1582.80±349.72	1356.85±490.45	0.017*
CD56+/VDR(MFI)	1575.05±307.97	1377.25±420.73	0.023*
MonCD14+/VDR (MFI)	6631.80±1857.62	6348.20±1178.59	0.957
CD4+/VDR%	94.250±3.68	93.595±3.77	0.372
CD8+/VDR %	93.240±4.04	92.230±4.80	0.387
CD56+/VDR%	92.250±5.24	91.950±4.13	0.534
MonCD14+/VDR%	29.065±19.39	33.635±24.75	0.52

*p<0.05

Ort ± SD: Ortalama ± standart deviasyon

CD4+/ VDR (MFI): CD4+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

CD8+/ VDR (MFI): CD8+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

CD56+/VDR(MFI) : CD56+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

MonCD14+/VDR(MFI): Monositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

CD4+ / VDR %: VDR eksprese eden CD4+lenfosit yüzdesi

CD8+ / VDR %: VDR eksprese eden CD8+lenfosit yüzdesi

CD56+/VDR %: VDR eksprese eden CD56+lenfosit yüzdesi

MonCD14+ / VDR %: VDR eksprese eden monosit yüzdesi

Kullanılan ortalama kortikosteroid dozu 3219.50 ± 5095 mg idi (Minimum: 96 mg, maksimum: 19750 mg). Kümülatif steroid dozu ile VDR eksprese eden CD14+ monosit yüzdesi değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif orta derecede bir korelasyon bulundu (r=0.553; p=0.011). Bunun dışındaki değişkenler ile kümülatif steroid dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Bkz Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hasta grubunda kullanılan kümülatif kortikosteroid dozunun etkisi.

Değişken	Kortikosteroid kullanan (n=20) Ort ± SD	p
25OHD3 vitamini (ng/ml)	15.06±4.98	0.308
1,25(OH)2D3 vitamini (pg/ml)	56.850±8.46	0.952
L1-L4	-0.85±1.27	0.463
Femur	-0.960±1.1	0.694
CD4+/VDR(MFI)	1344.85±233.96	0.376
CD8+/VDR(MFI)	1582.80±349.72	0.845
CD56+/VDR(MFI)	1575.05±307.97	0.872
MonCD14+/VDR (MFI)	6631.80±1857.62	0.504
CD4+/VDR%	94.250±3.68	0.462
CD8+/VDR %	93.240±4.04	0.680
CD56+/VDR%	92.250±5.24	0.70
MonCD14+/VDR%	29.065±19.39	0.011*

*p<0.05

Ort ± SD: Ortalama ± standart deviasyon

CD4+/ VDR (MFI): CD4+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

CD8+/ VDR (MFI): CD8+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

CD56+/VDR(MFI) : CD56+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

MonCD14+/VDR(MFI): Monositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

CD4+ / VDR %: VDR ekspresye eden CD4+lenfosit yüzdesi

CD8+ / VDR %: VDR ekspresye eden CD8+lenfosit yüzdesi

CD56+/VDR %: VDR ekspresye eden CD56+lenfosit yüzdesi

MonCD14+ / VDR %: VDR ekspresye eden monosit yüzdesi

Yapılan eklem muayenesi ile aktif eklem sayıları belirlendi. Aktif eklem sayısı ortalama 0.7±0.99 olarak hesaplandı (minimum:0 maksimum: 4). Aktif eklem sayısının laboratuvar değerlerine etkisine bakıldığında; aktif eklem sayısı ile fosfor arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü, zayıf bir korelasyon saptandı (r=-0.336; p=0.039). Diğerleri için anlamlı bir korelasyon bulunamadı (Bkz Tablo 4.10).

Hasta grubundaki hastaların JADAS-27 değerleri hesaplandı. JADAS-27 değerlerinin ortalaması 4.35± 4.77 idi (minimum: 0 maximum: 17.6). JADAS-27'nin laboratuvar değerlerine etkisi araştırıldığında; JADAS-27 ve trombosit değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı (r=0.348; p=0.028). JADAS-27 ve sedimentasyon değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı (r=0.413; p=0.008). JADAS-27 ve fosfor

değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı ($r=-0.365$; $p=0.024$, Bkz, Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hasta grubunda aktif eklem sayısı ve JADAS-27 değeri ile laboratuvar değerleri arasında ilişki.

Parametreler	Hemoglobin	Lökosit	Trombosit	CRP	Sedimentasyon	Kalsiyum	Fosfor	PTH
Aktif eklem sayısı	0.586	0.47	0.158	0.183	0.212	0.513	0.039*	0.960
JADAS-27	0.506	0.462	0.028*	0.069	0.008*	0.500	0.024*	0.197

* $p<0.05$

Hasta grubunda aktif eklem sayısı ile 25OHD3 vitamin değeri ve 1,25(OH)2D3 vitamini değeri karşılaştırıldığında aralarında bir korelasyon saptanmadı. Aktif eklem sayısı ile DEXA L1-L4 ve femur ölçüm değerleri karşılaştırıldığında da aralarında bir korelasyon saptanmadı.

JADAS-27 değeri ile 25OHD3 vitamin değeri ve 1,25(OH)2D3 vitamini değeri arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında bir korelasyon saptanmadı. JADAS-27 değeri ile DEXA L1-L4 ve femur ölçüm değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında; JADAS-27 ve L1-L4 değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı ($r=-0.361$; $p=0.028$). JADAS-27 ve femur değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta dereceli bir korelasyon bulundu ($r=-0.576$; $p=0.001$, Bkz, Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hasta grubunda aktif eklem sayısı ve JADAS-27 değeri ile D vitamini ve DEXA ölçüm değerleri arasında ilişki.

Parametreler	25-OH vitamin D3	1.25-OH vitamin D3	L1-L4	Femur
Aktif eklem sayısı	0.235	0.935	0.492	0.095
JADAS-27	0.319	0.705	0.028*	0.001*

* p<0.05

Aktif eklem sayısı ile CD4+, CD8+, CD56+ lenfositlerdeki ve CD14+ monositlerdeki D vitamini reseptör miktarları arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı.

JADAS-27 değerleri ile CD4+, CD8+, CD56+ lenfositlerdeki ve CD14+ monositlerdeki D vitamini reseptör miktarları arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı (Bkz Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hasta grubunda aktif eklem sayısı ve JADAS-27 değeri ile D vitamini reseptör miktarları arasında ilişki.

Parametreler	CD4+/VDR (MFI)	CD8+/VDR (MFI)	CD56+/VDR (MFI)	MonCD14+/VDR (MFI)
Aktif eklem sayısı	0.752	0.851	0.996	0.749
JADAS-27	0.887	0.908	0.584	0.532

* p<0.05

CD4+/ VDR (MFI): CD4+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı
CD8+/ VDR (MFI): CD8+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı
CD56+/VDR(MFI) : CD56+ lenfositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı
MonCD14+/VDR(MFI): Monositlerde belirlenen D vitamini reseptör miktarı

Aktif eklem sayısı ve JADAS-27 değerleri ile VDR eksprese eden CD4+, CD8+, CD56+ lenfosit ve CD14+ monosit yüzdeleri arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Bkz Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hasta grubunda aktif eklem sayısı ve JADAS-27 değeri ile VDR eksprese eden lenfosit ve monosit yüzdeleri arasındaki ilişki.

Parametreler	CD4+ / VDR%	CD8+ / VDR%	CD56+ / VDR%	MonCD14+ / VDR%
Aktif eklem sayısı	0.195	0.069	0.538	0.958
JADAS-27	0.974	0.708	0.826	0.662

* p<0.05

CD4+ / VDR %: VDR eksprese eden CD4+lenfosit yüzdesi

CD8+ / VDR %: VDR eksprese eden CD8+lenfosit yüzdesi

CD56+/VDR %: VDR eksprese eden CD56+lenfosit yüzdesi

MonCD14+ / VDR %: VDR eksprese eden monosit yüzdesi

Hasta grubunun kalsiyum, fosfor, parathormon, kalsitonin değerleri ile DEXA L1-L4 ve femur ölçüm değerleri arasındaki ilişkiye bakıldı. Kalsiyum ile PTH arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü zayıf bir ilişki bulundu ($r=-0.425$; $p=0.008$). Femur ile L1-L4 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki bulundu ($r=0.716$; $p<0.001$, Bkz Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hasta grubunda serum kalsiyum, fosfor, parathormon değerlerinin DEXA L1-L4 ve femur ölçüm değerleri ile ilişkisi.

Parametreler	Kalsiyum	Fosfor	PTH	L1-L4	Femur
Kalsiyum		0.728	0.008	0.359	0.519
Fosfor	0.728		0.267	0.359	0.319
PTH	0.008*	0.267		0.085	0.122
L1-L4	0.359	0.359	0.085		0.000*
Femur	0.519	0.319	0.122	0.000*	

* p<0.05

Kontrol grubunun kalsiyum, fosfor, parathormon, kalsitonin değerleriyle DEXA L1-L4 ve femur ölçüm değerleri arasındaki ilişkiye bakıldı. DEXA femur ölçüm değeri ile L1-L4 ölçüm değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü kuvvetli bir ilişki bulundu ($r=0.790$; $p=0.011$, Bkz Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kontrol grubunda serum kalsiyum, fosfor, parathormon değerlerinin DEXA L1-L4 ve femur ölçüm değerleri ile ilişkisi.

Parametreler	Kalsiyum	Fosfor	PTH	L1-L4	Femur
Kalsiyum		0.322	0.568	0.354	0.706
Fosfor	0.322		0.850	0.876	0.816
PTH	0.568	0.850		0.887	0.577
L1-L4	0.354	0.876	0.887		0.011*
Femur	0.706	0.816	0.577	0.011*	

*p<0.05

5. TARTIŞMA

D vitamini eksikliği/yetersizliği günümüzde önemli bir sorun haline gelmiştir. D vitamininin immünitedeki rolünü düşünecek olursak otoimmün hastalıkların artışı açısından tehlike söz konusu olabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla vitamin D reseptörü böbrek dışı birçok hücre ve dokuda tespit edilmesiyle, özellikle de lenfosit ve monositlerde VDR ekspresyonunun kanıtlanmasıyla D vitamininin immün sistem üzerinde önemli rol oynadığı anlaşılmıştır.

Kalsitriolün, immünomodülatör bir ajan gibi sitokin üretimini ve lenfosit proliferasyonunu azalttığı çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir ve bu etkileri ile çeşitli otoimmün ve enflamatuvar patolojilerde D vitamini yetersizliğinin rolü olabileceği düşünülmektedir.

JİA etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamış olsa da immünolojik yatkınlık üzerinde durulmaktadır. Çeşitli nedenlerle uyarılmış T lenfositlerden salınan sitokinler ile eklemde yangısal süreç başlamaktadır. Bu yangısal süreç sonunda da eklem hasarı meydana gelmektedir.

Ekvatora yakın yerlerde yaşayan kişilerde tip 1 Diabetes mellitus, multiple skleroz ve enflamatuvar barsak hastalıkları gibi bazı otoimmün hastalıkların oluşma riski daha az olarak bulunmuştur, bu da bize D vitamini eksikliğinin otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğunu kanıtlar niteliktedir (30). D vitamini T hücrelerinde sitokin üretimini baskılar, özellikle Th1 tarafından yapılan IFN-gama ve Th17 proliferasyonunu inhibe eder. Th2 cevabını arttırır. Dentritik hücre maturasyonunu baskılar (65).

Erişkinlerde; D vitamini ve D vitamini reseptörü düzeyi ile romatoid artritli hastalardaki hastalık aktivitesi ilişkisini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Fakat çocuklarda JİA'da hastalık aktivitesi ve VDR ilişkisini gösteren çalışma yoktur. Biz de yaptığımız bu çalışma ile literatüre katkıda bulunmak ve bununla ilgili yapılacak diğer çalışmalara da yol göstermek istedik.

D vitamini eksikliği durumunda inflamatuvar sitokinlerin üzerindeki inhibisyon ortadan kalkacak ve Th2'lerin aktivasyonu azalacaktır. Dolayısıyla inflamasyon baskın hale gelecektir. Bu durumda eklemlerdeki yangı ve hastalık aktivitesi daha fazla

olacaktır. Biz de çalışmamızda JİA'lı hastalarda D vitamini metabolizmasının hastalık aktivitesine ve kemik metabolizmasına etkisini araştırdık.

Çalışmamızda JİA grubunda 40, kontrol grubunda 16 çocuk vardı. Bu hastaların hiçbirini değerlendirmemiz sırasında D vitamini veya kalsiyum takviyesi almıyordu. JİA hasta grubunda 25(OH)D3 değerlerine baktığımızda 23 hastada (%57.5) D vitamini eksikliği (≤ 15 ng/ml), 9 hastada (%22.5) D vitamini yetersizliği (15-20 ng/ml), 8 hastada (%20) ise D vitaminini yeterli olarak tespit ettik. Kontrol grubuna baktığımızda ise 7 hastada (%43.7) D vitamini eksikliği, 4 hastada (%25) D vitamini yetersizliği, 5 hastada (%31.2) ise D vitamini yeterli olarak tespit ettik. Ülkemizde sağlıklı çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarda; Akman ve arkadaşları D vitamini yetersizliğini %25.5, D vitamini eksikliğini %8; Hatun ve arkadaşları D vitamini yetersizliğini %43, D vitamini eksikliğini de %21 olarak bulmuşlardır. Çomak ve arkadaşları JİA'lı 76 çocuğun D vitamini düzeylerini değerlendirmişler ve sonuç olarak; %17 hastada D vitamini yetersizliği, %36 hastada D vitamini eksikliği saptamışlardır (66-68). Çalışmamıza dahil ettiğimiz çocukların hepsi Akdeniz iklim kuşağında yaşamaktaydı. Bu hastalardan kan örneklerini yaz aylarında almamıza rağmen D vitamini yeterliliğini çok düşük saptamamız güneş ışığından sandığımız kadar yeterli yararlanamadığımızı göstermektedir. Türkiye, güneş ışınlarından yoğun olarak faydalanan bir ülke olmasına ve bu çocukların yıl boyunca güneş ışınlarından yüksek oranda yararlanan bir bölgede yaşamalarına rağmen herhangi bir sağlık problemi olmayan çocuklarda bile ciddi düzeyde D vitamini yetersizliği olduğunu tespit etmemiz, D vitamini yetersizliğinin/eksikliğinin aslında sanıldığından daha yüksek oranda olduğunu göstermektedir.

Oligoartiküler JİA kız çocuklarda daha sıklıkla görülür (6). Bizim çalışmamızda da 40 JİA hastasının 30'u oligoartiküler JİA tanısı almıştı ve bunların da %70'i kız hastaydı.

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verilerini karşılaştırdığımızda hasta grubunda kontrol grubuna göre hemoglobin değerleri anlamlı olarak daha düşük bulduk. Bunun da kronik hastalık anemisiyle ve kullandıkları immünsupresif ilaçlarla ilişkili olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun 25(OH)D3 vitamini ve 1,25(OH)2D3 vitamini değerlerini karşılaştırdık. 25(OH)D3 vitamini ve 1,25(OH)2D3 vitamini

değerlerinin ortalaması kontrol grubunda, hasta grubuna göre daha yüksekti fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde JİA hastalarında D vitamini düzeylerini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır.

2014 yılında 152 JİA hastasını kapsayan bir çalışma yapılmış ve kontrol grubuna göre 25(OH)D3 düzeyleri daha düşük bulunmuştur (69). Benzer şekilde 35 JİA hastasının değerlendirildiği bir başka çalışmada hasta grupta kontrol grubuna göre 25(OH)D3 düzeyleri daha düşük bulunmuştur (70). Bizim çalışmamızda böyle bir ilişki bulamamamızın nedeni; D vitamini düzeyini etkileyen yaş, vücut kitle indeksi, pubertal durum, kullanılan ilaçlar, kişilerin güneşe maruz kalma süreleri gibi faktörlerin çalışmaya alınan çocuklar arasında farklılık göstermesinden kaynaklanmış olabilir.

JİA'da hastalık aktivitesini baskılamak için çeşitli medikal tedaviler uygulanmaktadır. Bunlar arasında en yaygın olarak NSAİİ'lar, metotreksat ve glukokortikoidler kullanılmaktadır. Kullanılan bu tedavilerin hastaların kemik metabolizmasına olan yan etkileri dikkatle değerlendirilmelidir. Metotreksat ve NSAİİ'lar bu hastalıkta uzun süre kullanılmaktadır. Sistemik steroid tedavisi ise JİA hastalık sürecinde sürekli olarak devam edilen bir tedavi seçeneği değildir. Fakat aralıklı olarak kısa sürelerle hastalık aktivitesini baskılamak, hastalığa bağlı ortaya çıkan komplikasyonları önlemek amacıyla kullanılabilir. Glukokortikoid kullanımına bağlı görülen osteoporoz inflamatuvar hastalıklarda karşımıza sık çıkan bir komplikasyondur. Biz de çalışmamızda metotreksat, glukokortikoid ve NSAİİ kullanımının; 25(OH)D3 vitamini ve 1,25(OH)2D3 vitamini değerlerine, DEXA ölçümlerine etkisini değerlendirdik. Kullanılan medikal tedaviler ile D vitamini düzeyleri arasında anlamlı korelasyon tespit etmedik. Kullanılan kümülatif steroid dozu ile de aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulamadık. Aslında steroidlerin D vitaminini azalttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (30). D vitamininin kemik mineralizasyonundaki görevi ile bağlantılı olarak, steroid kullanan hastalarda DEXA ölçüm değerlerinin kullanmayanlara göre daha düşük olması beklenirdi. Yine kullanılan steroid dozu arttıkça bununla ters orantılı olarak D vitamini düzeyleri ve DEXA skorları da azalmalıydı. Bizim çalışmamızda böyle bir ilişki tespit etmedik. Farklı olarak Finlandiya'da 136 JİA hastasının dahil olduğu bir çalışmada glukokortikoid kullanan hastalarda D vitamini seviyesi diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. Aktif hastalığı olan hastalar genelde glukokortikoid kullanmaktadırlar. Bu hastalara genel

olarak D vitamin takviyesi başlanmıştır. Aktif hastalığı olan glukokortikoid kullanan hastalarda D vitamini seviyesinin beklenmedik şekilde yüksek bulunmasının sebebi muhtemel bu nedenledir (71).

Johannes R ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada JİA'lı hastalardaki kas-iskelet sistemindeki anormallikler tomografi çekilerek değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, bizim çalışmamızla benzer olarak glukokortikoid kullanan ve kullanmayan grup arasında fark bulunamamıştır (72).

Başka bir çalışmada 62 JİA hastası değerlendirilmiştir. Kullanılan ortalama kümülatif glukokortikoid dozu 2.2 gram olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada osteoporoz prevalansı düşük saptanmıştır. BMD ve kümülatif steroid dozu arasında çalışmamızdaki ile benzer olarak ilişki bulunamamıştır. Bunun nedeni de DEXA'nın kemik sağlığını değerlendirmede tek başına yeterli olmaması ile açıklanmıştır (73). 1996 yılında yapılan bir çalışmada sağlıklı çocuklar ve JİA'lı çocukların DEXA'ları çekilmiş, lumbal BMD'leri karşılaştırılmış ve JİA'lı hastalarda ölçümler düşük saptanmıştır. Glukokortikoid kullanan JİA'lı hastalarda ölçümler NSAİİ kullananlara göre daha düşük çıkmıştır. Steroid kullanımı ve BMD arasında bizim çalışmamızdan farklı olarak negatif korelasyon tespit edilmiştir (74). Çalışmamızda hasta grubunda DEXA ile ölçülen femur değerini, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptadık. L1-L4 değerlerinde ise anlamlı ilişki bulamadık.

Yapılan bir çalışmada hesaplanan BMD ve L2-L4 Z skoru değerleri, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Kümülatif steroid dozu ve metotreksat kullanımı ile kemik dansitometrik ölçümleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Kemik dansitometrik ölçümleri ile aktif eklem sayısı ve hastalık aktivite skorlaması arasında ise negatif korelasyon saptanmıştır (70). Bu çalışmayla benzer olarak biz de çalışmamızda JADAS-27 ile DEXA L1-L4 ve femur ölçümleri arasında negatif yönde bir korelasyon tespit ettik. Hastalık aktivitesi arttıkça hastaların egzersiz kapasiteleri azalır. Dolayısıyla hem inflamasyon hem de immobilizasyonun etkisi ile osteoporoz riski artar. Bu sonuçla hastalık aktivitesini kontrol altına alarak hastaların ağrılarını ve artrit bulgularını baskılayanın yanı sıra osteoporoz riskini de belirgin önlediğimizi söyleyebiliriz.

Metotreksat ve kortikosteroid kullanımı, immobilizasyon osteoporoz için risk faktörleridir. Osteoporoza bağlı patolojik kemik kırıkları görülebilir. JİA hastaları da bu

riskle karşı karşıyadır. Bizim çalışmamızdaki JİA hastalarını incelediğimizde hiçbirinde fraktür öyküsü yoktu.

1993 yılında yapılan bir çalışmada 43 JİA hastası ve 44 çocuk da kontrol grubunda çalışmaya alınmış ve hastalara DEXA yapılmıştır. JİA grubunda kemik mineral dansitesi kontrol grubuna göre azalmış olarak tespit edilmiştir. Femoral kemik dansitesi ve glukortikoid kullanımı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (75).

JİA'lı çocuklar karşı karşıya oldukları osteoporoz riskine karşı iyi bir şekilde değerlendirilmeli, gerekirse yıllık DEXA ölçümleri yapılarak hastalara kalsiyum+ D vitamini takviyesi başlanmalıdır. Bu tedaviyle D vitamininin immünmodülatuar, antiproliferatif ve kemik mineralizasyonundaki olumlu etkisinden faydalanılmış olur. Biz de yaptığımız çalışmada hastalarımız arasında osteoporoz tespit ettiklerimize kalsiyum+ D vitamini takviyesi; D vitamini eksikliği tespit ettiklerimize de D vitamini takviyesi başladık.

Yapılan bir çalışmada 32 tane JİA'lı çocuk ve 45 tane kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. 32 JİA'lı çocuk 2 gruba ayrılmış. Bir gruba MTX başlanmadan önce ve başlandıktan 6 ay sonra DEXA yapılmış; diğer gruba ise MTX başlanmadan önce ve başlandıktan 3 yıl sonra DEXA yapılmıştır. Değerlere bakıldığında BMD deki artış kontrol grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Fakat diğer 2 JİA grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Kümülatif steroid dozu ile BMD arasında negatif korelasyon saptanmıştır (76).

1997 yılında yapılan bir erişkin çalışmasında romatoid artrit tanılı 95 hasta çalışmaya alınmıştır. MTX ile tedavi edilenler ve edilmeyenler arasında femur boynu ve lumbal vertebralarda ölçülen BMD'lerde anlamlı farklılık saptanmamıştır. MTX+ 5 mg/gün steroid kullananlar ve sadece düşük doz steroid kullananlar karşılaştırılmıştır. Mtx+ 5 mg/gün steroid kullananların lumbal vertebralarında kemik mineral yoğunluğundaki kayıp daha fazla bulunmuştur (77). Bizim çalışmamızda metotreksat kullananlarda kullanmayanlara göre L1-L4 ve femur ölçümleri daha düşüktü. Metotreksata bağlı osteoporoz daha önceki yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir.

JİA'da hastalık aktivitesini değerlendirmek zordur. Bu nedenle çeşitli testler geliştirilmiştir. En etkin kullanılabilecek olanı CHAQ testi olmasına rağmen son zamanlarda yapılan çalışmalarda JADAS-27'nin de etkin bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir.

Biz de çalışmamızda hastalık aktivitesini değerlendirirken JADAS-27 skorlamasını kullandık.

Çalışmamızda JİA'lı hastalarda JADAS-27 ile 25(OH)D3 vitamini ve 1,25(OH)2D3 vitamini değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulamadık. Bakıldığında aktif hastalığı olan çocukların fiziksel olarak aktiviteleri oldukça kısıtlanmıştır. Örneğin; 2012 yılında 63 JİA hastası ile yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesi ve aerobik kapasiteleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bunun için egzersiz sırasında kg başına ve dakikada kullandıkları oksijen hesaplanmıştır. Hastalık aktivitesi değerlendirirken de DAS-28 ve JADAS-27 testleri kullanılmıştır. Hastalık aktivitesi ve aerobik kapasitesi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (78). Bu çocuklar hastalık remisyonu sağlanmadıkça yoğun ağrı çektiklerinden ve eklemlerini yeterli hareket ettiremediklerinden çok fazla dışarı çıkamazlar. Genelde zamanlarını evde televizyon ve bilgisayar karşında yatarak geçirmektedirler. Yani bu çocukların güneş ışığına maruziyetleri oldukça azdır. Aynı zamanda beslenmeleri de, hem aldıkları medikal tedavilerin yan etkileri ile hem de hastalığın yarattığı iştahsızlık nedeniyle oldukça bozulmuştur. Yani hastalık aktivitesi arttıkça JADAS-27 skoru artar ve skorun değeri arttıkça 25(OH)D3 vitamini ve 1,25(OH)2D3 vitamini değerlerinin düşmesi beklenmektedir. Fakat çalışmamızda aktif hastalığı olan çocukların 25(OH)D3 değerleri daha düşük olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Literatürde buna benzer çalışmalar yapılmıştır. Morocco'da 40 JİA hastası ile yapılan bir çalışmada hastalık aktiviteleri 2 farklı yöntemle ölçülmüştür (DAS28 ve BASDAI adı verilen iki yöntem). Sonuç olarak DAS28 ile ölçülen hastalık aktivitesi ve 25(OH)D3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanırken, BASDAI yöntemi ile ölçülen hastalık aktivitesi ve 25(OH)D3 düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (79).

Yine Pelajo ve arkadaşlarının 2012'de yaptığı bir çalışmada hastalık aktivitesini ölçmek için JADAS-27 yöntemi kullanılmış. 154 hasta çalışmaya alınmış. Vit D değerleri ile JADAS-27 arasında bir ilişki saptanamamıştır. Yine aynı çalışmada yeni başlangıçlı 27 JİA hastasında, JADAS-27 ve 25(OH)D3 arasında anlamsız ters ilişki saptanmıştır (80). 2007 yılında Patel S ve arkadaşlarının erişkin poliartritli hastalarda yaptığı bir çalışmada hastalık aktivitesi ve 1,25(OH)2D3 düzeyi arasında ters ilişki saptanmıştır (81).

2010 yılında yapılan bir erişkin çalışmasında Romatoid artritli hastalarda hastalık aktivitesi ve 25(OH)D3 düzeyleri arasında ters ilişki saptanmıştır (82).

JADAS-27 hastalık aktivitesini değerlendirmede önemli bir skorlamadır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), skoru hesaplamada kullanılır. Hastalık aktivitesi arttıkça ESH ve dolayısıyla da JADAS-27 değeri artar. Yapılan bir çalışmada hastalık aktivitesini değerlendirmek için JADAS-27 skorlaması kullanılmış ve bizim çalışmamızdaki ile benzer şekilde JADAS-27 ile ESH arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. ESH olmasa da JADAS-27 yüksek saptandığı için ESH'nın hesaplanmadığı laboratuvar koşullarında da JADAS-27 skorlamasının hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılabileceği belirtilmiştir. Hatta bu çalışmada ESH yerine CRP de kullanılmıştır. JADAS-27 ile CRP arasında da pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (83). Bizim yaptığımız çalışmada JADAS-27 değeri ve CRP ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulamadık. 2003 yılında yapılan bir çalışmada 105 JİA hastası değerlendirilmiştir. Hastaların tüm vücut, L2-L4, femur boynu kemik mineral içeriği (BMC) ve kemik mineral yoğunluğu (BMD) DEXA ile ölçülmüştür. Z skoru <-1 SD olanlar düşük kemik mineral yoğunluğu olarak yorumlanmıştır. Tüm vücut BMC'si normal olan JİA hastaları ile karşılaştırıldığında, BMC'si düşük olanlarda ortalama ağırlık, boy uzunluğu, remisyon oranları daha düşük saptanmıştır. Yine bu hastalarda aktif hastalığın daha uzun sürdüğü, hareketi kısıtlanmış aktif eklemlerinin daha fazla olduğu, eklem erozyonlarının daha fazla olduğu, ESH'nın daha yüksek olduğu, sakatlıkların daha fazla olduğu tespit edilmiştir. BMC deki düşüklük; aktif hastalık süreci, hastalığın şiddeti, boy ve ağırlık ölçümleri ile ilişkili bulunmuştur (84).

Bir çalışmada 41 JİA hastası ve 62 de sağlıklı kontrol grubunda hastalık şiddeti ile BMD arasında negatif korelasyon olduğu bulunmuştur (85). Bizim çalışmamızda da buna benzer olarak hastalık aktivitesi ile DEXA femur ve L1-L4 ölçümleri arasında negatif yönlü korelasyon saptadık.

2012 yılında romatoid artritli ratlar üzerinde bir çalışma yapılmıştır. Kalsitriolün, artrit olan eklemlerde hasara neden olan FLS (fibroblast-like sinoviosit) invazyonunu inhibe ettiği dolayısıyla hastalık şiddetinde de azalmaya neden olduğunu belirtmişlerdir. D vitamini ve metabolitlerinin serumdaki seviyelerinin az olması da romatoid artritte FLS aracılı kemik ve kıkırdak erozyonunu arttırabileceğini bildirmişlerdir. Vitamin D

etkisini VDR aracılığıyla gösterdiği için ileride VDR analoglarının kemik-kıkırdak hasarını önlemede ve hastalığın şiddetini azaltmada önemli rol oynayabileceğini belirtmişlerdir (86).

VDR ekspresyonunun artmasının bazı kanser türlerinde hücre invazyonunu dolayısıyla metastazı azalttığı yönünde çalışmalarda gösterilmiştir. Örneğin 1,25(OH)2D3'ün; prostat kanserinde tümör hücrelerinin laminin tabakasına göç ve adezyonunu engellediği bildirilmiştir (87).

Otoimmün hastalıklardaki D hormonu tedavisinin etkisi Th1 hücrelerinin gelişim ve fonksiyonlarının inhibisyonu, Th2 hücrelerinin de indüksiyonu şeklinde olabilir. Deneysel olarak inflamatuvar barsak hastalığı olan farelerde D vitamininin 3 farklı TNF-alfa inhibisyonu yaptığı tespit edilmiştir. D hormonu tedavisinin bu şekilde otoimmüniteyi baskıladığı belirtilmiştir. D vitamini ve VDR eksik olanlarda Th1 yanıtının arttığı Th2 ilişkili yanıtın azaldığı söylenmiştir. VDR'nün yokluğunda ise inflamatuvar barsak hastalığının çok şiddetli seyrettiği belirtilmiştir (88).

Deneysel olarak multiple skleroz ve inflamatuvar barsak hastalığı oluşturulmuş farelerde D vitamini eksikliği olanlarda hastalığın daha fazla alevlendiği tespit edilmiştir. Ayrıca D hormonu tedavisinin bu farelerde hastalığı suprese ettiği belirtilmiştir (89,90).

VDR'nün aşırı ekspresyonu VDR cevap elementinin de ekspresyonunu etkiler ki bu da Th1/Th2 dengesini disregüle ederek romatoid artritteki otoimmün süreci açıklar. VDR gen polimorfizmi de otoimmün hadiselerde önem taşır. Bununla ilgili çalışmalar sürdürülmektedir. Örneğin Fransız popülasyonunda yapılan bir çalışmada F alelinin ve F/F VDR genotipinin romatoid artrit ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (91).

120 İspanyol romatoid artrit hastasının incelendiği bir çalışmada 3 VDR gen polimorfizmi bakılmış (BsmI, ApaI and TaqI). VDR polimorfizmi ile romatoid artrit arasında ilişki saptanamamıştır (92).

Biz yaptığımız çalışmada monosit ve lenfositlerde belirlenen VDR miktarı ile VDR eksprese eden lenfosit ve monosit yüzdelerini değerlendirdik. Hasta grubunun CD8+ lenfositlerindeki VDR miktarlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptadık. Hasta ve kontrol grubunun VDR eksprese eden CD4+, CD8+, CD56+ lenfosit ve CD14+ monosit yüzdesine bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Nonsteroid antiinflamatuvar ve metotreksat kullanımının monosit ve

lenfositlerde belirlenen VDR miktarı ile VDR eksprese eden lenfosit ve monosit yüzdelere etkisi olmadığını gördük. Kortikosteroid kullananların CD4+, CD8+ ve CD56+ lenfositlerindeki VDR miktarlarını kullanmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptadık. Kullanılan kümülatif steroid dozu ile VDR eksprese eden CD14+ monosit değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir korelasyon bulduk. Hastalık aktivitesi ile monosit ve lenfositlerde belirlenen VDR miktarı ile VDR eksprese eden lenfosit ve monosit yüzdeleri arasında anlamlı bir korelasyon tespit etmedik. Literatürde VDR konsantrasyonunu değerlendiren çalışma yapılmamıştır. D vitamini etkisini VDR üzerinden göstermektedir. D vitamini eksikliği tespit ettiğimiz hastaların VDR miktarlarına ve VDR eksprese eden lenfosit ve monosit yüzdelere baktığımızda eğer değerleri normale göre daha yüksek saptasaydık; vücut D vitamininden daha fazla yararlanmak için reseptör düzeyinde bir artış yapıyor şeklinde bir yorum yapabilirdik. Fakat yaptığımız çalışmada böyle bir ilişki kuramadık.

Bakıldığında JİA'da özellikle Th1 yanıtı baskındır. CD4, CD8 ve CD56, Th1 yanıtının parçalarıdır. Kortikosteroid kullanan hastalarda CD4+,CD8+ ve CD56+ lenfositlerindeki VDR miktarlarını kullanmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek bulmamızın nedenini hastalığın kendi aktivitesi ile ilişkilendirebiliriz.

D vitaminine bağlı olumlu etkiler 30 ng/ml'nin üzerine çıktığında görülmektedir ve bu nedenle çocuk ve yetişkinlerde D vitamini düzeylerinin 30-50 ng/ml arasında tutulması önerilmektedir (24). Bizim çalışmamızdaki hastaların %96.4'ünde 25OHD3 düzeyinin 30 ng/ml'nin altındaydı. Yaptığımız çalışmada D vitamini değerleri ile hastalık aktivitesi arasında korelasyon saptayamamamızın nedeni bu olabilir.

Geçmiş bilgilerimiz D vitamininin sadece kas-iskelet sisteminde görevleri olduğu şeklinde iken, giderek iskelet sistemi dışında da çok önemli olduğu anlaşılmıştır. Otokrin veya parakrin etkileriyle otoimmün hastalıklarının birçoğunda, obezite, kardiyovasküler sistem hastalıkları, kanser oluşumu, yaşlanma ve yaşam süreci üzerine de önemli etkileri olduğu bilinmektedir. Bu nedenle ucuz tedavi edilebilir ve önlenabilir bir durum olan D vitamini eksikliği her bireyin dikkate alması gereken bir durumdur.

JİA hastalarındaki D vitamini eksikliğinin/yetersizliğinin yüksek oranda olduğunu göz önünde bulundurursak, hastalara poliklinik ziyaretlerinde aralıklı olarak D vitamini düzeyi bakmalıyız ve gereken takviyeyi yapmalıyız. D vitamininin bu hastalıktaki etkin rolü daha kanıtlanamamış olsa dahi yapılan çalışmalarda hastalık aktivitesi ve D

vitamini ilişkini düşünürsek D vitamini takviyesi yapılması bu hastalara muhakkak ki faydalı olacaktır.

JİA'daki uygunsuz immün saldırının nedeni bilinmemektedir. Bunda çeşitli faktörlerin rol oynadığı bilinmekle beraber, kişinin D vitamini düzeyi de bu durumla ilişkili olabilir. D vitamininin hastalık aktivitesine etkisini net değerlendirebilmek için randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

JİA'lı hastalarda VDR miktarları ve ekspresyonu ilk kez bu çalışmada araştırılmıştır. Hasta grubunda CD8+ lenfositlerdeki VDR miktarlarının kontrol grubuna göre anlamlı düşük olması JİA patogenezinde VDR'nin rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

Ayrıca kortikosteroid kullananlarda CD4+, CD8+ ve CD56+ lenfositlerdeki VDR miktarlarının, kullanmayanlara göre daha yüksek saptanması ve kümülatif steroid dozu ile VDR eksprese eden CD14+ monosit değişkeni arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunması da etkin tedavi ile VDR'nin değişebileceğini düşündürmüştür.

JİA'lı hastalar ve kontrol grubunun D vitamini düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmazken VDR miktarları ve ekspresyonunda fark bulunmasının daha da değerli olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

- 1) Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, kilo ve boy açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi.
- 2) JİA'lı hastalarda ve kontrol grubundaki çocuklarda D vitamini eksikliği yüksek oranda saptandı. JİA hasta grubunda 23 hastada (%57.5) D vitamini eksikliği (≤ 15 ng/ml), 9 hastada (%22.5) D vitamini yetersizliği (15-20 ng/ml); kontrol grubuna baktığımızda ise 7 hastada (%43.7) D vitamini eksikliği, 4 hastada (%25) D vitamini yetersizliği saptandı.
- 3) Kontrol grubunun 25OHD3 ve 1,25(OH)2D3 düzeyleri, hasta grubundan yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- 4) Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri karşılaştırıldığında; lökosit, trombosit, CRP, sedimentasyon hızı, kalsiyum, fosfor, PTH değerlerinin ortalaması hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.
- 5) Hasta grubunun hemoglobin ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,022$).
- 6) Hastaların hiçbirinde hiperkalsemi, hipokalsemi, hiperfosfatemi veya hipofosfatemi saptanmadı. JİA hasta grubundaki 2 hastada PTH değeri > 65 pg/ml'nin üstünde bulundu.
- 7) DEXA L1-L4 ölçüm değerleri arasında hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
- 8) Hasta grubunun DEXA femur ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı ($p=0,029$).
- 9) Hasta grubunun CD8+ lenfositlerindeki VDR miktarları anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,042$).
- 10) Hasta ve kontrol grubunun VDR eksprese eden CD4+, CD8+, CD56+ lenfosit ve CD14+ monosit yüzdesine bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

- 11) JİA hasta grubunda DEXA ölçüm sonuçlarına bakıldığında; metotreksat kullanmayanların L1-L4 ve femur değerleri kullananlara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p=0,019$) ($p=0,017$).
- 12) 25OHD3 vitamini ve 1,25(OH)2D3 vitamini değerlerinde ise metotreksat, kortikosteroid ve NSAİİ kullanımına bağlı istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.
- 13) Non-steroid antiinflamatuvar kullanımı ile DEXA ölçümleri; CD4+, CD8+, CD56+ lenfositlerde ve CD14+ monositlerdeki D vitamini reseptör miktarları; VDR eksprese eden CD4+, CD8+, CD56+ lenfosit ve CD14+ monosit yüzdeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.
- 14) Kortikosteroid kullanan ve kullanmayan hastalarda DEXA ölçümleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.
- 15) Kortikosteroid kullananların CD4+,CD8+ ve CD56+ lenfositlerindeki VDR miktarları kullanmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p=0,010$) ($p=0,017$) ($p=0,023$).
- 16) Kümülatif steroid dozu ile VDR eksprese eden CD14+ monosit değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif orta derecede bir korelasyon bulundu ($r=0,553$; $p=0,011$).
- 17) Aktif eklem sayısının laboratuvar değerlerine etkisine bakıldığında; aktif eklem sayısı ile fosfor arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü, zayıf bir korelasyon saptandı.
- 18) JADAS-27'nin laboratuvar değerlerine etkisi araştırıldığında; JADAS-27 ve trombosit değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı ($r=0,348$; $p=0,028$). JADAS-27 ve sedimentasyon değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı ($r=0,413$; $p=0,008$). JADAS-27 ve fosfor değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı ($r=-0,365$; $p=0,024$).

- 19) Hasta grubunda aktif eklem sayısı ile 25OHD3 vitamin değeri ve 1,25(OH)2D3 vitamini değeri karşılaştırıldığında aralarında bir korelasyon saptanmadı.
- 20) Aktif eklem sayısı ile DEXA L1-L4 ve femur ölçüm değerleri karşılaştırıldığında aralarında bir korelasyon saptanmadı.
- 21) JADAS-27 değeri ile 25OHD3 vitamin değeri ve 1,25(OH)2D3 vitamini değeri arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında bir korelasyon saptanmadı.
- 22) JADAS-27 ve L1-L4 değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü zayıf bir korelasyon saptandı ($r=-0,361$; $p=0,028$). JADAS-27 ve femur değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü orta dereceli bir korelasyon bulundu ($r=-0,576$; $p=0,001$).
- 23) Aktif eklem sayısı ile CD4+, CD8+, CD56+ lenfositlerdeki ve CD14+ monositlerdeki D vitamini reseptör miktarları arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı.
- 24) JADAS-27 değerleri ile CD4+, CD8+, CD56+ lenfositlerdeki ve CD14+ monositlerdeki D vitamini reseptör miktarları arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunamadı.
- 25) Aktif eklem sayısı ve JADAS-27 değerleri ile VDR eksprese eden CD4+, CD8+, CD56+ lenfosit ve CD14+ monosit yüzdeleri arasındaki ilişkiye bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.
- 26) Hasta grubunda kalsiyum ile PTH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı, negatif yönlü zayıf bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,425$; $p=0,008$).

7. ÖZET

Juvenil İdiopatik Artritli Hastalarda D Vitamini Metabolizmasının Klinik Bulgu ve Etyopatogeneze Etkisi

JİA etyopatogenezinde ve JİA'lı çocuklardaki hastalık aktivitesinde D vitamininin de rolü olabileceğini düşündüren çalışmalar bulunmaktadır. JİA'lı hastalarda VDR miktarları ve ekspresyonu ilk kez bu çalışmada araştırılmıştır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, Pediatrik Romatoloji Ünitesinde oligoartiküler ve poliartiküler JİA tanısı ile takip edilen 3-18 yaş aralığındaki 40 hasta araştırmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak, Pediatrik Nefroloji polikliniğinde primer monosemptomatik enürezis noktürna tanısı alan, başka bir hastalık öyküsü bulunmayan, hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyette 16 çocuk hasta çalışmaya alındı.

Çalışma 2013 yılı Haziran-Ağustos ayları arasında yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun hemogram, CRP, ESH, kalsiyum, fosfor, PTH, kalsitonin değerleri; 25(OH)D3 vitamini, 1,25(OH)2D3 vitamini düzeyleri; CD4+, CD8+, CD56+ lenfositlerdeki ve CD14+ monositlerdeki D vitamini reseptör miktarları ve VDR ekspresyon yüzdeleri değerlendirildi.

Çalışmaya alınanlarda hasta grubunda 28 kız (%70), 12 erkek (%30) hasta; kontrol grubunda ise 10 kız (%62.5) 6 erkek (%37.5) vardı. Yaş ortalaması hasta grubunda 10.46 ± 4.63 , kontrol grubunda ise 8.59 ± 3.11 idi. JİA hasta grubunda 23 hastada (%57.5) D vitamini eksikliği (≤ 15 ng/ml), 9 hastada (%22.5) D vitamini yetersizliği (15-20 ng/ml), 8 hastada (%20) ise D vitaminini yeterli olarak tespit ettik. Kontrol grubunda ise 7 hastada (%43.7) D vitamini eksikliği, 4 hastada (%25) D vitamini yetersizliği, 5 hastada (%31.2) ise D vitamini yeterli olarak tespit ettik.

25(OH)D3 vitamini ve 1,25(OH)2D3 vitamini değerlerinin ortalaması kontrol grubunda, hasta grubuna göre daha yüksekti fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grubunun CD8+ lenfositlerindeki VDR miktarları anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0,042$). Hasta ve kontrol grubunun VDR eksprese eden CD4+, CD8+, CD56+ lenfosit ve CD14+ monosit yüzdesine bakıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta grubunda kortikosteroid kullananların CD4+, CD8+ ve CD56+

lenfositlerindeki VDR miktarları kullanmayanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p=0,010$) ($p=0,017$) ($p=0,023$). Kümülatif steroid dozu ile VDR eksprese eden CD14+ monosit değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif orta derecede bir korelasyon bulundu ($r=0,553$; $p=0,011$).

Çalışmamızda hastalık aktivitesi JADAS-27 skorlaması ile hesaplandı. JADAS-27 değeri ile 25(OH)D3 vitamini, 1,25(OH)2D3 vitamini düzeyleri; CD4+, CD8+, CD56+ lenfositlerdeki ve CD14+ monositlerdeki D vitamini reseptör miktarları ve VDR ekspresyon yüzdeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Araştırma sonuçları D vitamininin ve VDR'nin JİA'da etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Juvenil idiyopatik artrit, D vitamini, vitamin D reseptörü, JADAS-27

8. ABSTRACT

Effects of Vitamin D Metabolism on Clinical Findings and Etiopathogenesis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis

There are studies suggesting that vitamin D may play role in the etiopathogenesis of juvenile idiopathic arthritis (JIA) and disease activity in children with JIA. To the best of our knowledge, this is the first study investigating amount and expression of VDR in patients with JIA.

Forty patients aged 3-18 year old who have been followed with the diagnosis of oligoarticular and polyarticular JIA at Pediatric Rheumatology Unit of Pediatric Nephrology Department of Akdeniz University, Medicine School were included in the study. Sixteen age- and sex-matched children who were diagnosed as primary monosymptomatic nocturnal enuresis at Pediatric Nephrology outpatient clinic but had no history of other disease were employed as control group.

The study was conducted between June, 2013 and August, 2013. In the patient and control groups, complete blood count, CRP, ESR, calcium, phosphor, PTH, and calcitonin values, vitamin 25(OH)D3 and 1,25(OH)2D3 levels, amount of vitamin D receptors and VDR expression percentages in CD4+, CD8+, CD56+ lymphocytes and CD14+ monocytes were assessed.

There were 28 girls (70%) and 12 boys (30%) in the patient group while 10 girls (62.5%) and 6 boys (37.5%) in the control group. Mean age was 10.46 ± 4.63 years in the patient group and 8.59 ± 3.11 years in the control group. In the patient group, we detected vitamin D deficiency (≤ 15 ng/ml) in 23 patients (57.5%), vitamin D insufficiency (15-20 ng/ml) in 9 patients (22.5%) and sufficient vitamin D levels in 8 patients (20.0%). In the control group, we detected vitamin D deficiency in 7 patients (43.7%), vitamin D insufficiency in 4 patients (25.0%) and sufficient vitamin D levels in 5 patients (31.2%).

Mean vitamin 25(OH)D3 and 1,25(OH)2D3 levels were significantly higher in the control group compared to the patient group, but the difference didn't reach statistical significance. Amount of VDR in CD8+ lymphocytes was found to be significantly lower in the patient group ($p=0.042$). No significant differences were detected in the

percent of CD4+, CD8+, CD56+ lymphocytes and CD14+ monocytes expressing VDR between the patient and control groups. In the patient group, amount of VDR in CD4+, CD8+ and CD56+ lymphocytes was found to be significantly higher in patients receiving corticosteroid compared to those not receiving ($p=0.010$) ($p=0.017$) ($p=0.023$). A significant, moderate, positive correlation was found between cumulative steroid dose and CD14+ monocyte expressing VDR ($r=0.553$; $p=0.011$).

In our study, disease activity was calculated by using JADAS-27 scoring system. No significant correlation was detected between JADAS-27 score and vitamin 25(OH)D3 and 1,25(OH)2D3 levels, amount of VDR in CD4+, CD8+, CD56+ lymphocytes and CD14+ monocytes or VDR expression percentage.

Our results suggest that vitamin D and VDR may have influence on JIA. Further studies are needed in this topic.

Key words: Juvenile idiopathic arthritis, vitamin D, vitamin D receptor, JADAS-27

9. KAYNAKLAR

1. Petty RE, Cassidy TJ. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Textbook of pediatric Rheumatology. Sixth ed. WB. Saunders 2011; 211-35.
2. Haris ED Jr. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med 1985; 313: 1277-86.
3. Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1986; 29: 274-81.
4. Kulas DT, Schanberg L. Juvenil Idiopathic Arthritis. Curr Opin Rheumatol 2001; 13: 392-8.
5. Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Jüvenil İdyopatik Artrit. Klinik Gelişim Dergisi 2006; 19: 1: 7-22 d10.
6. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th edition. Philadelphia, WB Saunders 2011; 829-39.
7. Kasapçopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y. Uveitis and antinuclear antibody Positivity in Children with Juvenil Idiopathic Arthritis. Indian Pediatrics 2004; 41: 1035-9.
8. Nelson Textbook of Pediatrics. 19th edition. Philadelphia, WB Saunders 2011; 839-41.
9. Benedetti FD, Schneider R. Systemic Juvenil Idiopathic Arthritis. Textbook of Pediatric Rheumatology. Sixth edition WB Saunders 2011; 236-48.
10. Rosenberg MA, Oen GK. Polyarthritis. Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier Saunders Company, Sixth edition 2011; 249-61.
11. Petty RE, Cassidy JT. Enthesitis-Related Arthritis In: Cassidy JT, Petty RE (eds). Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier Saunders Company, Sixth edition 2011; 272-86.
12. Nigrovic PA, Sundel RP, Petty RE. Juvenile psoriatic arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier Saunders Company, Sixth edition 2011; 287-97.
13. Petty RE, Cassidy JT. Oligoarthritis. Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier Saunders Company, Sixth edition 2011; 262-71.

14. Ilowite NT, Laxer RM. Pharmacology and drug therapy. Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier Saunders Company, Sixth edition 2011; 71-126.
15. Kavukçu S, Türkmen M, Saatçi O, Başdemir G, Gülay Z, Çevik NT. Juvenile rheumatoid arthritis and renal amyloidosis (case report). *Int Urol Nephrol* 1995; 27(3): 251-6.
16. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 548-52.
17. Silva CAA, Silva CHM. Macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr (Rio J)*, 2004; 80(6): 517-22
18. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, Delgado EA, Hunt DW, Wood B, Schroeder ML. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1989; 32(8): 1007-13.
19. Kanski JJ. Uveitis in juvenile chronic arthritis: incidence, clinical features and prognosis. *Eye* 1988; 2: 641-5.
20. Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Pover WJ, Foster S. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophtalmology* 1996; 103: 365-74.
21. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 658–66.
22. Holick MF. D vitamini: a millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003; 88: 296-307.
23. Adams JS, Hewison M. Update in D vitamini. *JCEM* 2010; 95: 471-8.
24. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
25. Holick MF. Vitamin D: Extraskkeletal Health in Endocrinology and Metabolism Clinics of North America 2010; 39: 2. *Rheum Dis Clin N Am* 2012; 38: 141–60.
26. Tangpricha V, Koutkia P, Rieke SM. Fortification of orange juice with vitamin D: a novel approach to enhance vitamin D nutritional health. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1478–83.
27. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F8–F28.

28. Bouillon RA, Auwerx JH, Lissens WD, Pelemans WK. Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 755–63.
29. Peterlik M, Cross HS. Dysfunction of the vitamin D endocrine system as common cause for multiple malignant and chronic diseases. *Anticancer Res* 2006; 26: 2581–8.
30. Pelajo FC, Lopez-Benitez JM, Millet CL. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmunity Reviews* 2010; 9: 507–10.
31. Bouillon R. Why modest but widespread improvement of the vitamin D status is the best strategy? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011; 25: 693–702.
32. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of D vitamin. *J Clin Nutr* 2004; 80: 1689S–96S.
33. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, Shaw AC, Deraska DJ, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 1998; 338(12): 777–83.
34. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398–417.
35. Cutolo M, Otsa K, Uprus M, Paolino S, Serio B. In Vitamin D in rheumatoid arthritis, *Autoimmunity Reviews* 2007; 7: 59–64.
36. Kreutz M, Andreesen R, Krause SW. 1,25-dihydroxy vitamin D3 production and vitamin D3 receptor expression are developmentally regulated during differentiation of human monocytes into macrophages. *Blood* 1993; 82: 1300–7.
37. Labuda M, Fujiwara TM, Ross MV, Morgan K, Garcia-Heras J, Ledbetter DH, et al. Two hereditary defects related to vitamin D metabolism map to the same region of human chromosome 12q13–14. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1447–53.
38. Krutzik SR, Hewison M, Liu PT. IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the D vitamin-dependent antimicrobial pathway. *J Immunol* 2008; 181: 7115–20.

39. Peric M, Koglin S, Kim SM. IL-17A enhances vitamin D3-induced expression of cathelicidin antimicrobial peptide in human keratinocytes. *J Immunol* 2008; 181: 8504-12.
40. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the D vitamin receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J* 2005; 19: 1067-77.
41. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U. D vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol* 2006; 36: 361-70.
42. Muller K, Diamant M, Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Immunol Lett* 1991; 28: 115-20.
43. D'Ambrosio D, Cippitelli M, Cocciolo MG, Mazzeo D, Di Lucia P, Lang R, Sinigaglia F, et al. Inhibition of IL-12 production by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Involvement of NF-kappaB down regulation in transcriptional repression of the p40 gene. *J Clin Invest* 1998; 101: 252-62.
44. Rigby WF, Waugh M, Graziano RF. Regulation of human monocyte HLA-DR and CD4 antigen expression, and antigen presentation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Blood* 1990; 76: 189-97.
45. Penna G, Adorini L. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol* 2000; 164: 2405-11.
46. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S. Regulatory T cells induced by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *J Immunol* 2001; 167: 1945-53.
47. Hewison M, Freeman L, Hughes SV. Differential regulation of D vitamin receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 2003; 170: 5382-90.
48. Hewison M, Zehnder D, Chakraverty R. D vitamin and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 215: 31-8.
49. Lemire JM, Archer DC, Beck L. Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr* 1995; 125: 1704-8.

50. Korn T, Oukka M, Kuchroo V. Th17 cells: effector T cells with inflammatory properties. *Semin Immunol* 2007; 19: 362-71.
51. Daniel C, Sartory NA, Zahn N. Immune modulatory treatment of TNBS colitis with calcitriol is associated with a change of a Th1/Th17 to a Th2 and regulatory T cell profile. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 23–33.
52. Chen S, Sims GP, Chen XX. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyD vitamini3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179: 1634-47.
53. Kitagawa I, Kitagawa Y, Kawase Y, Nagaya T, Tokudome S. Advanced onset of menarche and higher bone mineral density depending on Vit D receptor gene polymorphism. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 522-7.
54. Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsumi S, et al. Structural organization of the human D vitamini receptor chromosomal gene and its promoter. *Mol Endocrinol* 1997; 11(8): 1165-79.
55. Lips P. D vitamini physiology. *Progr Biophy Mol Biol* 2006; 92: 4-8.
56. Nemere I, Farach-Carson MC. Membrane receptors for steroid hormones: a case for specific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 248: 443-9.
57. Norman AW. Receptors for 1alpha,25(OH)2D3: past, present, and future. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1360-9.
58. Dusso AS. Vitamin D Receptor and Analogs. *Semin Nephrol* 2004; 24: 10-16.
59. Lina Yang, Jianfei Ma, Xiuli Zhang, Yi Fan, Lining Wang. Protective role of the vitamin D receptor. *Cellular Immunology* 2012; 279: 160–6.
60. Hartman C, Hochberg Z, Shamir R. Osteoporosis in Pediatrics. *IMAJ* 2003; 5: 509-15.
61. Pirker-Frühauf UM, Friesenbichler J, Urban EC, Obermayer-Pietsch B, Leithner A. Osteoporosis in children and young adults: a late effect after chemotherapy for bone sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2012; 470(10): 2874-85.
62. Hamed EA, Faddan NH, Elhafeez HA, Sayed D. Parathormone--25(OH)-vitamin D axis and bone status in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2011; 12(6): 536-46.
63. Maresova KB. Secondary Osteoporosis in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis *J Osteoporos*. 2011 Feb 20; 2011: 569417.(1-7)

64. Sartoris DJ, Resnick D. Dual-energy radiographic absorptiometry for bone densitometry: current status and perspective. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152: 241-6.
65. J. Rodrigo Mora, Makoto Iwata, and Ulrich H. von Andrian. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008; 8(9): 685–98.
66. Akman A, Tumer L, Hasanoglu A, Ilhan M, Caycı B. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. *Pediatrics International* 2011; 53, 968–73.
67. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F, Kara B, Babaoglu K, Berk F, Gökalp AS. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr* 2005; 135(2): 218-22.
68. Çomak E, Doğan ÇS, Gökçeoğlu A, Çetiner E, Özdem S, Koyun M, Akman S. Juvenil idiyopatik artrit tanılı çocuklarda D vitamini düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2012; 55: 191-6.
69. Stagi S, Bertini F, Cavalli L, Matucci-Cerinic M, Brandi ML, Falcini F. Determinants of vitamin D levels in children, adolescents, and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2014; 41(9): 1884-92.
70. Dey S, Jahan A, Yadav TP, Bhagwani DK, Sachdev N. Measurement of Bone Mineral Density by Dual Energy X-ray Absorptiometry in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian J Pediatr* 2014; 81(2): 126–32.
71. Miettinen ME, Kinnunen L, Harjutsalo V, Reinert-Hartwall L, Lamberg-Allardt C, Tuomilehto J, Säilä H. Serum 25-hydroxyvitamin D in juvenile idiopathic arthritis patients in Finland. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(6): 988.
72. Roth J, Palm C, Scheunemann I, Ranke MB, Schweizer R, Dannecker GE. Musculoskeletal abnormalities of the forearm in patients with juvenile idiopathic arthritis relate mainly to bone geometry. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1277–85.
73. Valta H, Lahdenne P, Jalanko H, Aalto K, Makitie O. Bone health and growth in glucocorticoid-treated patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34(4): 831–6.
74. Falcini F, Trapani S, Civinini R, Capone A, Ermini M, Bartolozzi G. The primary role of steroids on the osteoporosis in juvenile rheumatoid patients evaluated by dual energy X-ray absorptiometry. *J Endocrinol Invest* 1996; 19(3): 165–9.

75. Kotaniemi A, Savolainen A, Kautiainen H, Kröger H. Estimation of central osteopenia in children with chronic polyarthritis treated with glucocorticoids. *Pediatrics* 1993; 91: 1127–30.
76. Bianchi ML, Cimaz R, Galbiati E, Corona F, Cherubini R, Bardare M. Bone mass change during methotrexate treatment in patients with juvenile rheumatoid arthritis *Osteoporos Int* 1999; 10: 20–5.
77. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM. Effects of low dose methotrexate on the bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1489–94.
78. van Pelt PA, Takken T, van Brussel M, de Witte I, Kruize AA, Wulffraat NM. Aerobic capacity and disease activity in children, adolescents and young adults with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). *Pediatr Rheumatol Online J* 2012; 10(1): 27. (1-8)
79. Bouaddi I, Rostom S, El Badri D, Hassani A, Chkirate B, Abouqal R, Amine B, Hajjaj-Hassouni N. Vitamin D concentrations and disease activity in Moroccan children with juvenile idiopathic arthritis. *BMC Musculoskeletal Disord* 2014; 15: 115. (1-5)
80. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Kent DM, Price LL, Miller LC, Dawson-Hughes B. 25-hydroxyvitamin D levels and juvenile idiopathic arthritis: Is there an association with disease activity? *Rheumatol Int* 2012; 32(12): 3923–9.
81. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(7): 2143-9.
82. Rossini M, Maddali Bongi S, La Montagna G, Minisola G, Malavolta N, Bernini L, et al. Vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis: prevalence, determinants and associations with disease activity and disability. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(6): R216. (1-7)
83. Mourão AF, Santos MJ, Melo-Gomes J, Martins FM, Costa JA, Ramos F, et al. Using the Juvenile Arthritis Disease Activity Score based on erythrocyte sedimentation rate or C-reactive protein level: results from the Portuguese register. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66(4): 585-9.
84. Lien G, Flato B, Haugen M, Vinje O, Sorskaar D, Dale K, et al. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis: a long-

term outcome study of one hundred five patients. *Arthritis Rheumatism* 2003; 48(8): 2214–23.

85. Pepmueller PH, Cassidy JT, Allen SH, Hillman LS. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism* 1996; 39(5): 746–57.
86. Laragione T, Shah A, Gulko PS. The vitamin D receptor regulates rheumatoid arthritis synovial fibroblast invasion and morphology. *Mol Med* 2012; 18: 194–200.
87. Sung V, Feldman D. 1,25-Dihydroxy - vitamin D3 decreases human prostate cancer cell adhesion and migration. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 164: 133–43.
88. Cantorna MT, Mahon BD. D-hormone and the immune system. *J Rheumatol Suppl* 2005; 76: 11–20.
89. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 7861–4.
90. Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *J Nutr* 2000; 130: 2648–52.
91. Maalej A, Petit-Teixeira E, Michou L, Rebai A, Cornelis F, Ayadi H. Association study of VDR gene with rheumatoid arthritis in the French population. *Genes Immun* 2005; 6(8): 707–11.
92. Garcia-Lozano JR, Gonzalez-Escribano MF, Valenzuela A, Garcia A, Núñez-Roldán A. Association of vitamin D receptor genotypes with early onset rheumatoid arthritis. *Eur J Immunogenet* 2001; 28(1): 89–93.