

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

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özgür Kasapçopur
Prof.Dr.Nil Arısoy**

**JÜVENİL İDYOPATİK ARTRİTLİ ÇOCUKLARDA
PNÖMOKOK AŞILAMASI**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. BÜLENT KOCA

İSTANBUL 2006

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

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özgür Kasapçopur
Prof.Dr.Nil Arısoy**

**JÜVENİL İDYOPATİK ARTRİTLİ ÇOCUKLARDA
PNÖMOKOK AŞILAMASI**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. BÜLENT KOCA

**Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri, Yürütücü
Sekreterliği tarafından T-606/17032005 sayı ile desteklenmiştir.**

İSTANBUL 2006

TEŞEKKÜR

Öğrencilik hayatımı da geçirdiğim İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde sanırım artık buraya kadarmış. Büyük bir mutluluk ve heyecanla başladığım uzmanlık eğitimimden, içim buruk ama yine başladığım günkü gibi heyecanlı ve gururlu olarak ayrılıyorum.

Eğitimim boyunca benden emeklerini esirgemeyen Ana Bilim Dalı başkanlarımız Prof. Dr. Nil Arısoy, Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu ve tüm saygıdeğer hocalarıma teşekkür ederim.

Burada tez çalışmamda benden çok kendisinin emeği olan, tezimin her alanında bana yardımcı olan ve ilgisini esirgemeyen Doç. Dr. Özgür Kasapçopur'a şükran duyduğumu belirtmek isterim. Eminim benim gibi birçok insanın ağabey yerine koyduğu ki artık ağabey diyerek hitap edeceğim Özgür ağabeyi bu dünyada tanıyan şanslı insanlardan olduğumu düşünüyorum. Kendisiyle 4 yıl boyunca hayatın acı, tatlı yönleriyle birçok anını geçirdik. Dostluk, paylaşmak, yardımseverlik, insanlık gibi kavramlar hayatımın yirmili yaşlarında onun sayesinde yeniden şekil bulup anlam kazandı. Beni en çok üzen ise Özgür ağabey gibi bir insan ile eminim ki hayatımın geri kalanında bir daha karşılaşamayacak ve çalışamayacak olmaktır. Çok çok çok teşekkür ederim Özgür ağabey.

Topladığım serumlardan antikor düzeylerini çalışmamda yardımcı olan İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD ELİSA Laboratuvarından Mustafa Aslan'a teşekkür ederim.

Tez çalışmama 50 adet Pneumo-23 aşısıyla katkı sağlayan Aventis Pasteur ilaç firmasına teşekkür ederim.

Sıkıntıya düştüğüm anlarda yanımda var olan ve ebediyyen hayatımda olacak güzel eşim Benan Düzgün Koca'ya teşekkür ederim.

DR. BÜLENT KOCA

İÇİNDEKİLER

- 1) Giriş ve amaç
- 2) Genel bilgiler
 - A- Jüvenil idyopatik artrit
 - Tarihçe
 - Jüvenil idyopatik artrit sınıflaması
 - Epidemiyoloji
 - Etyopatogenez
 - Klinik
 - Tanı
 - Tedavi
 - B-Juvenil İdyopatik Artrit ve immunsupresyon
 - C-Pnömoni
 - D-Pnömokok aşıları
 - Polisakkarit pnömokok aşısı
 - Konjuge pnömokok aşısı
- 3) Gereç ve yöntemler
- 4) İstatistiksel analiz
- 5) Sonuçlar
 - A-Aşı yanıtı ve antikor düzeyleri
 - B-Tedaviden etkilenme
 - C-Klinik alevlenme
 - D-Aşı yan etkileri
- 6) Tartışma
- 7) Özet
- 8) Kaynaklar

KISALTMALAR

JİA: Jüvenil idyopatik artrit

RA: Romatoid artrit

JRA: Jüvenil romatoid artrit

JKA: Jüvenil kronik artrit

SEA: Seronegatif-entezopati ve artropati sendromu

EİA: Entezitle ilişkili artrit

SLE: Sistemik lupus eritematozus

JPsA: Jüvenil psöriatik artrit

JSPA: Jüvenil spondiloartropati

JAS: Jüvenil ankilozan spondilit

RF: Romatoid Faktör

ANA: Anti Nükleer Antikor

CRP: C-reaktif protein

ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı

NSAİ: Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç

GİS: Gastrointestinal sistem

Kİ: Kemik iliği

MSS: Merkezi sinir sistemi

MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu yada Hemofagositik sendrom

DİK: Dissemine intravasküler koagülopati veya tüketim koagülopatisi

İVİG: İntravenöz immünglobulin

DİF: Distal interfalangeal

MKF: Metakarpofalangeal

PİF: Proksimal interfalangeal

EULAR: Avrupa Romatizma ile Savaş Ligi

ILAR: Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi

CHAQ: Childhood Health Assesment Questionnaire

PKP: Pnömonokok kapsül polisakkarit

AAA: Ailesel Akdeniz ateşi

TNF: Tümör nekrozis Faktör

GİRİŞ

Jüvenil idyopatik artrit (JİA), çocukluk çağında ortaya çıkan, oluşumunda immünolojik mekanizmaların rol oynadığı düşünülen, sıkça görülen, süregen bir bağ dokusu hastalığıdır. Hastalığın klinik tablosunda periferik artrit belirlenmesine karşın ateş, döküntü, üveit ve diğer iç organların tutulumu gibi eklem dışı sistemik tutulumlar da görülebilir. Hastalığın nedeni tam olarak bilinmemektedir; ancak oluşumunda çevresel ve genetik etkenlerin de rol oynadığı düşünülmektedir (1-12). Çevresel etkenler içinde en çok sorumlu tutulan enfeksiyonlardır. Hastalık bazen enfeksiyonla birlikte ya da çoğunlukla postenfeksiyöz süreçte ortaya çıkabilmektedir (1,2,4,13). Bu noktada özellikle enterik enfeksiyonlar, Parvovirüs B19, rubella, kabakulak, hepatit B, Epstein-Barr virüs, klamidya ve mikoplazma enfeksiyonlarının suçlanmasına karşın aradaki ilişki net olarak da ortaya konulamamıştır (1,2,13,14,15,16). Bundan ötürü de hastalığın sistemik tutulum gibi bazı alt grupları klinik olarak başlangıçta enfeksiyonla karışabilmektedir (1,2,4,13,15).

Jüvenil idyopatik artrit ve benzeri enflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar immün sistem işlevlerini baskılamakta ve enfeksiyonlara karşı çocukları daha açık bir duruma getirmektedir (1,2,4,16,17,18). Tedavide kullanılan metotreksat, kortikosteroid ve TNF-alfa karşıtı ilaçlar immün sistemi baskılayarak pnömoni, sepsis, tüberküloz ve çeşitli fırsatçı enfeksiyonlar gibi ciddi enfeksiyonlara neden olabilmektedir(1,2,6,18,19). Bundan ötürü özellikle JİA'lı olgularda aşılama ile enfeksiyonlardan korunma önemli bir yaklaşımdır (6,19,20,21). Kronik romatizmal hastalığı bulunan erişkin hastalarda ve jüvenil idyopatik artritli çocuklarda immün sistem fonksiyonlarının değerlendirilmesinde de aşırıya karşı oluşan antikor yanıtından yararlanılabilir (20-26).

Jüvenil idyopatik artrit'li ve romatoid artritli hastalarda bakteriyel enfeksiyonlar morbidite ve mortaliteyi 2-4 kat arttırabilmekte ve yine bu hastalarda pnömoni ölümlerin % 15-25'ine sebep olabilmektedir (2,19). Çocukluk çağı pnömonilerinde ise önde gelen bakteriyel etken *Streptokokus Pneumoniae*dir (27,28). Aynı zamanda *Streptokokus Pneumoniae* tüm dünyada üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının ve immün baskılanma ile süregelen hastalıklar sırasında oluşan ikincil enfeksiyon etkenleri arasındaki en önemli bakterilerden birisidir (27,28). Bu bakteri jüvenil

idyopatik artritli çocuklarda mevcut klinik tablonun alevlenmesinden ve yaygın solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu olabilir (15). Hastalık gidişinde enfeksiyonlardan korunmaya yönelik olarak JİA'lı çocuklarda yapılan aşılama çalışmaları ise oldukça az ve kısıtlı sayıdadır (20,21,29,30,31). JİA'lı çocuklarda ise pnömokok aşısının etkinliği ve yararlılığı hiç çalışılmamıştır. Buna karşın, erişkin süregen romatizmal hastalığı olan olgularda pnömokok aşısının etkinliği ve güvenilirliği yapılan çeşitli çalışmalar ile kanıtlanmıştır (22–25).

Bu çalışma ile 23 valent polisakkarit pnömokok aşısının JİA'lı hastalarda bağışıklığı sağlayıp sağlamadığının, hastalık aktivitesinde kötüleşmeye neden olup olmadığının ve oluşan bu yanıtın hastalık alt tipi ve hastalara uygulanan bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlardan etkilenip etkilenmediğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Jüvenil idyopatik artrit:

Romatolojik hastalıklar, çok sayıda organın tutulduğu, anormal immün yanıtın olduğu, inflamatuvar süreç ile birlikte olan hastalıklardır. Romatolojik olmayan hastalıklarla benzer bulgular gösterdiğinden, erken tanı her zaman mümkün olmamaktadır. Ayrıca romatolojik hastalıklar grubunda birbirine dönüşüm de söz konusu olduğundan tanı koymak zorlaşmaktadır (1-12).

Jüvenil idyopatik artrit (JİA), periferik artrit ile ortaya çıkan, endojen ya da eksojen antijenlerin patogenezinde rol aldığı, bağışıklık sisteminde artmış yangısal yanıtla belirginleşen bir hastalıktır. Jüvenil idyopatik artrit, tekil bir hastalık olmaktan çok çeşitli klinik tabloların bir arada görülebileceği bir hastalıklar toplamıdır (1-12).

Tarihçe:

Jüvenil idyopatik artrit (JİA), birtakım eski hastalıkların yeni ortak adıdır. Jüvenil idyopatik artrit (JİA), jüvenil romatoid artrit (JRA) ve jüvenil kronik artrit (JKA) yerine geçen ve her iki eski tanımı da ortak olarak kapsayan bir terimdir.

Jüvenil idyopatik artrit (JİA), yüzyıllar öncesinden beri tanınan bir hastalıktır. Arkeolojik çalışmalarda M.S. 1000 yıllarından kalma, iskelet değişikliklerinin olduğu kronik artritli çocuk kalıntıları bulunmuştur. Hastalığın 1500'lerde tanımlanmasına karşın özenli çalışmalar 1800'lerde Cronil ve Diamestberg ile başlamıştır. 1890 yılında kronik artritli çocuklarda büyüme bozuklukları ilk kez bu iki araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Bunu izleyerek 1897'de Dr. George F. Still tarafından yapılan çalışma ile çocuklardaki süregelen artrit in yetişkinlerdeki romatoid artrit ten oldukça farklı olduğu gösterilmiştir. 1972 yılında *Amerikan Romatoloji Birliği* (ACR), JRA olarak adlandırılan hastalığı klinik formlarına göre sistemik başlangıçlı, oligoartiküler ve poliartiküler tip olmak üzere 3 alt tipe ayırmıştır. Fakat bu sınıflamanın hastalığın bazı tiplerini tam olarak açıklayamadığını düşünen *Avrupa romatizma ile savaş ligi* (EULAR)'a bağlı pediatrik romatoloji grubu, 1977 yılında hastalığı JKA olarak

adlandırıp yeniden sınıflandırdılar. Bu sınıflamaya göre hastalık klinik formlarına göre oligoartiküler, romatoid Faktör (RF) pozitif poliartritler, RF negatif poliartritler, Jüvenil spondiloartropati (jüvenil ankilozan spondilit), jüvenil psöriatik artrit ve yangısal barsak hastalıkları ile ilişkili artrit olarak alt tiplere ayrılmıştır (12). Uluslararası bir sınıflandırma oluşturmak amacıyla 1995 yılında Santiago'da toplanan Avrupalı ve Amerikalı bilim adamları hastalığı Jüvenil İdyopatik Artrit (JİA) olarak adlandırıp, *uluslararası romatizma ile savaş ligi* (International League Against Rheumatism) (ILAR) sınıflamasını oluşturulmuştur. Bu sınıflamaya göre hastalık sistemik artrit, oligoartiküler, RF pozitif poliartritler, RF negatif poliartritler, uzamış oligoartiküler, entezitle ilişkili artrit, jüvenil psöriatik artrit ve diğer olmak üzere 8 alt tipe ayrılmıştır(1-12,32).

Jüvenil idyopatik artrit sınıflaması:

Hastalığın ana tanısal ölçütleri, 16 yaşından önce başlayıp 6 haftadan uzun süren, en az bir eklemi tutan artrit ve başka bilinen bir etiyolojinin ortaya konulamamasıdır. Artrit, eklemden şişme, ısı artışı, hareket kısıtlılığı ya da kızarıklık olarak tanımlanır. Bu tabloya ağrı da eşlik edebilir.

İlk kez 1995 yılında Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi (ILAR), Santiago sınıflama ölçütlerini geliştirdi. Daha sonra bu sınıflama Durban sınıflama ölçütleri olarak gözden geçirilip düzeltildi ve 1998 yılında yayımlandı.

Onaltı yaşından önce başlayan (jüvenil), nedeni bilinmeyen (idyopatik) ve en az 6 hafta süren artritlerin sınıflaması Durban sınıflama ölçütlerine göre aşağıdaki şekilde yapılmaktadır (1,2,4,32):

- 1- Sistemik artritler
- 2- Oligoartritler
 - Persistan oligoartritler
 - Uzamış oligoartritler
- 3- Poliartritler
 - RF pozitif poliartritler
 - RF negatif poliartritler
- 4- Jüvenil psöriatik artrit
- 5- Entezit ile ilişkili artritler
- 6- Diğer artritler
 - Üstteki kategorilere uymayanlar

Üstteki kategorilerden birkaç tanesine birden uyanlar

Bu kadar çok sınıflama yapma çabasının birkaç nedeni vardır. Bu başlık veya başlıklar altında toplanmaya çalışılan tek bir hastalık değildir, çocukluk çağında eklem iltihabına yol açan ancak nedeni bilinmeyen, ortak özellikleri yanında birçok farklılıkları da olan heterojen bir grup klinik tablolar bütünüdür. Dolayısı ile bu alt grupların birbirinden farklı etyo-patogenetik, klinik, prognostik ve tedavi farklılıkları vardır. Ayrıca dünyanın değişik merkezlerinde bu grup hastalıklar ile uğraşan araştırmacıların ve klinisyenlerin aynı dili kullanması da çok önemlidir. Uluslararası bir sınıflama ile hem daha homojen yeni alt gruplar tanımlanabilir hem de elde edilen araştırma sonuçları herkes tarafından anlaşılabilir ve paylaşılabilir hale getirilir (1,2,4,32,33).

Hastalık iki aşamada değerlendirilir. **Başlangıç tipi**, ilk 6 aydaki tablo göz önüne alınır. Hastalık **seyir tipi** saptanırken ise 6 aydan sonra tabloya yerleşen değişiklikler ele alınır. Örneğin tipik ateş, döküntü ile başvuran bir hastaya inceleme sonucu sistemik başlangıçlı JİA tanısı konur. Ancak izlem sırasında hastanın sistemik bulguları gerileyip, beşten fazla eklemde artrit tabloya hakim olabilir. O zaman sistemik başlayan ama poliartiküler devam eden JİA'dan söz edilebilir. Bu yaklaşım özellikle hastalığın prognozunu, dolayısı ile tedavisini belirlemede ve daha homojen alt gruplar oluşturmada önem kazanmaktadır (1-5,32,33).

Epidemiyoloji:

Hastalıkların epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi genetik ve çevresel faktörlerin hastalık üzerindeki etkisini saptamada, tedaviye yaklaşımda ve koruyucu halk sağlığının geliştirilmesinde çok önemlidir. Çocukların % 7-8'i eklem ağrısından yakınırken bunların ancak % 1'inde süregelen artrit gelişir. Buna rağmen bu hastalığın epidemiyolojisinde bazı sınırlandırmalar vardır. Jüvenil idyopatik artrit görülme sıklığı ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Bu konuda birçok çalışma yapılmış olmasına karşın hastalığın net bir insidans ve prevalans değeri bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda çeşitli ülkelerde saptanan ortalama insidans değerleri 9.2-25/100.000, ortalama prevalans değerleri ise 12-113/100.000 arasındadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise JİA prevalansı 64/100.000 olarak bulunmuştur (34). Jüvenil idyopatik artrit (JİA) ile ilgili olarak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda saptanan önemli bulgulardan birisi de hastalığın dağılımının ve alt gruplarının özellikle farklı

etnik gruplarda ve sosyoekonomik düzeylerde değişkenlik göstermesidir. Gelişmiş ülkelerde JİA'nın özelliklerde kızlarda daha sık görülmesine karşın gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde hastalık daha sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA tipi antinükleer antikor (ANA) pozitifliği ve üveit varlığı ile süren oligoartrit iken buna karşın gelişmekte olan ülkelerde ANA pozitifliği ve üveit varlığı ile süren bu grup çok daha az sıklıkta ortaya çıkmaktadır (1-5,35,36). Buna karşın, bize benzeyen ülkelerde en sık görülen JİA tipi ise geç başlangıçlı ya da entezitle ilişkili artrit ve poliartriküler JİA olmaktadır (36).

Etyopatogenez:

Jüvenil idyopatik artrit başlığı altında toplanan klinik tabloların etyopatogenezini tam olarak bilinmemektedir. Fakat iki ana neden üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birincisi hastalarda bulunan immünolojik yatkınlık, ikincisi ise çevresel etkenlerdir. Çevresel nedenler içinde en çok suçlanan enfeksiyonlar olmakla birlikte stres ve travma da etyolojide önemli rol oynamaktadır. Özellikle düşme sonrası oluşan oligoartrit hasara bağlı yeni otoantikorların ortaya çıkmasına bağlanabilir. İmmünolojik yatkınlıkta en çok suçlanan nedenler ise belli doku gruplarının varlığıdır. Bu başlık altında en çok sözü edilenler ise HLA-B27 ve HLA DR4'tür. Çevresel etmenler arasında en çok suçlananlar ise enfeksiyonlardır. Hastalık enfeksiyonla birlikte ya da postenfeksiyöz süreçte ortaya çıkabilir. Özellikle enterik enfeksiyonlar, parvovirüs B19, rubella, kabakulak, hepatit B, Epstein-Barr virüs ve mikoplazma enfeksiyonunu izleyerek söz konusu klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir. Ama bugüne dek yapılan çalışmalarda net bir enfeksiyon ve ardından ortaya çıkan JİA klinik tablosu ilişkisi gösterilememiştir (1-12,15,16).

Çeşitli nedenler ile uyarılmış olan T lenfositleri Th1 ve Th2 olmak üzere iki ana alt gruba farklılaşırlar. JİA'da baskın olan Th2 hücrelerdir. Bu hücrelerden salınan aracı maddeler makrofajları uyararak yangısal sitokinlerin (özellikle interlökin 1 ve 6, tümör nekrozis faktör 6) ve öncülerinin salınmasına yol açmaktadır (1-12).

Jüvenil idyopatik artrit (JİA), çocukluk çağı romatolojik hastalıkları içinde en sık görülen hastalıktır. Periferik eklemlerde idyopatik sinovit ile karakterizedir. Hastalığın tanımlanan tanı ölçütleri: 1- 16 yaşından küçük olmak, 2- artrit (şişlik veya efüzyon veya eklem hareket kısıtlılığı, hareketle eklem ağrısı, sıcaklık artışından iki veya daha

fazlası) bulgularının 6 hafta veya daha uzun sürmesi, 3- Söz konusu tabloyu açıklayabilecek tüm etyolojik nedenlerin dışlanması (4)

Eklemde oluşan yangısal etkileşim sonucu sinovit ve eklem içi sıvı miktarında artma olmaktadır. Jüvenil idyopatik artritte bulunan sinovit, subsinovyal dokuda hiperemi, ödem, villöz hipertrofi ve hiperplazi ile karakterizedir. Vasküler endotelial dokuda mononükleer ve plazma hücre infiltrasyonu vardır. İleri derece veya kontrol edilemeyen olgularda pannus oluşumu ve kıkırdak doku yıkımı gözlenir. Süreğenleşmiş enflamasyon sonucu oluşan sinovyal hipertrofi ve sinovit ise pannus olarak adlandırılmaktadır (1–12).

Klinik:

ILAR sınıflamasına göre:

1- Sistemik JIA: Jüvenil idyopatik artritli (JIA) hastaların yaklaşık %10-20'sini oluşturur. Aralıklı şekilde ortaya çıkan yüksek ateş ve diğer eklem dışı bulgularla karakterizedir. Kız-erkek oranı eşittir. Etkilenen çocuklar genellikle 4 yaşından küçük olmakla birlikte herhangi bir yaşta da görülebilir. Ateş karakteristik olarak günde bir ya da iki kez 39,5 dereceye kadar yükselir. Daha sonra normale hatta normalin altına bile iner. Ateş gün içinde sabah ve akşam olmak üzere 2 kez pik yapar. Hastaların çoğunda ateşle birlikte vücudun herhangi bir bölümünde çoğunlukla gövde ve proksimal ekstremitelerde pembe renkli, ateşin düşmesi ile beraber kendiliğinden sönen, bazen kaşıntılı olabilen tipik olarak maküler, ortası soluk, bir santimetreden küçük döküntüler ortaya çıkar. Koebner işareti pozitif olabilir. Ateş pikleri hastalığın başlangıç dönemlerinde tipik olmayabilir. Çoğunlukla tedavi başladıktan sonra karakteristik ateş pikleri görülebilir. Diğer sistemik bulgular yorgunluk, huzursuzluk, uykuya eğilim ve kas ağrılarıdır. Bu belirtiler genellikle ateşin yükselme döneminde görülür. Ateşin düşmesi ile birlikte bu yakınmalar kaybolur. Hastaların çoğuna yakınında belirgin miyalji, artralji veya geçici artrit özellikle ateşli dönemde görülebilir. Bu belirtiler ateşin düşmesi ile birlikte geriler. Bazen hastalık sırasında ya da sürekli artrit görüldüğü çoklu eklem tutulumun olduğu hem küçük hem de büyük eklemlerin tutulduğu poliartiküler tip gelişebilir. Başlangıçta oligoartiküler olmasına karşın zaman içinde hastalık çoğunlukla poliartiküler tipe dönüşür. Tutulan eklemler, çoğunlukta diz, dirsek, el-ayak bileği ve kalça eklemleri olmakla birlikte herhangi bir küçük eklem de tutulabilir. Kalça eklemi tutulduğunda çoğunlukla tek taraflı ve destrüktif gidişlidir.

Hastaların çoğunda kullanılan steroide, immobilizasyona, kötü beslenme ve artmış sitokin düzeylerine bağlı olarak osteoporoz vardır. Poliartrit geliştikten sonra tipik ateş ve döküntü atakları çoğunlukla kaybolur. Bu durumda hastalık poliartiküler tipten ayırt edilemez. Bazen hastalık sistemik belirtiler dışında herhangi bir klinik belirti göstermeden ataklar halinde yineleyebilir (ateş ve döküntü gibi). Daha az sıklıkta hastalarda tenosinovit, sinovyal kist, peritonit, miyokardit olmadan valvülit veya beraberinde miyokardit, pulmoner parenkimal hastalık, merkezi sinir sistem tutulumu, böbrek tutulumu, krikoaritenoid eklem tutulumuna bağlı olarak stridor ve lenfödem gibi daha nadir klinik belirtilerle karşımıza çıkabilir. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde belirgin lenfadenopati ve / veya hepatosplenomegali görülür. Yangısal sürece bağlı olarak karaciğer enzimlerinde hastalığın aktif döneminde hafif yükseklik saptanabilir. Plörezi ve perikardit hastaların yaklaşık % 50 sinde görülür. Buna rağmen hastaların çoğu asemptomatiktir. Perikardit ve miyokardit steroid tedavisine çok hızlı yanıt verir. Artrit ise bu semptomlara eşlik edebilir ya da haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir ve tanıyı zorlaştırabilir. Sistemik artriti olan hastalarda genellikle semptomların şiddeti daha belirgindir. Ancak nadiren ciddi ağrıları olur. Bu durumda ayırıcı tanıda malignite olasılığı dışlanmalıdır. Sistemik artriti olan hastaların çoğu serözit ile başvurabilirler. En sık rastlanan serözit ise perikardittir. Ateş ve diğer semptomlar nadiren aylarca sürebilir ancak 6 aydan daha fazla sürekli olması nadirdir (1–12).

Sistemik JİA'lı hastalarda belirgin lökositoz vardır. Bu sayı bazen $100.000/\text{mm}^3$ ü aşabilir. Belirgin sola kayma vardır. C-reaktif protein (CRP), ferritin, C3 ve C4 düzeyinde yükselme vardır. Hastalarda belirgin olarak normositik normokrom ya da mikrositik hipokrom karakterde kronik hastalık anemisi vardır. Belirgin anemi hastaların % 40'ında görülür. Aneminin nedeni demir eksikliği, inefektif eritropoez, yetersiz beslenme ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan gastrointestinal kayıp olabilir. Sistemik başlangıçlı JİA'lıların hemen tamamında ANA ve RF negatiftir. Sedimantasyon hızlanmıştır, çoğunlukla 100 mm/saatten fazladır. Tüketim koagülopatisi ve karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozukluk görülebilir. Akut faz göstergesi olan ferritin belirgin olarak artmıştır. Yüksek sedimantasyon hızı ve süregelen enflamasyonun diğer bulguları eşliğindeki düşük ve hatta normal trombosit sayısı farklı bir tanıyı (lösemi, sepsis) yada tüketim koagülopatisi ile komplike olmuş JİA'yı düşündürmelidir. Sistemik artriti olanlarda orta şiddette koagülopati görünürde siktir. Ancak hastaların küçük bir kısmında hastalığın erken döneminde makrofaj aktivasyon sendromu (MAS yada Hemofagositik sendrom) gelişebilir. Makrofaj

aktivasyon sendromu (MAS) yaşamı tehdit edici bir hastalıktır. Bu hastalarda tipik olarak; orta /ağır dissemine intravasküler koagülopati (DİK) (trombositopeni, artmış fibrin yıkım ürünü, artmış fibrin d-dimer, azalmış fibrinojen, uzamış protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı) vardır. Makrofaj aktivasyon sendromlu (MAS) hastalarda ayrıca belirgin olarak azalmış eritrosit sedimentasyon hızı, ağır anemi, lökopeni, karaciğer fonksiyon bozuklukları (düşük albümin ve artmış transaminaz düzeyleri) görülür. Makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) poliartritli hastalarda da bildirilmiştir. Özellikle EBV gibi viral enfeksiyonlar, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kas içi altın preparatları ve sülfasalazin bağlı olarak gelişebileceği düşünülmektedir. Makrofaj aktivasyon sendromunun (MAS) görülmesi için hastaların tipik sistemik başlangıçlı epizotta olmasına gerek yoktur. Hastalarda süregelen ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve ensefalopati vardır. Kesin tanı kemik iliği aspirasyonu ve doku biyopsilerinde hemofagositozun gösterilmesi ile konur. Tedavi genellikle destekleyicidir. Taze donmuş plazma ve trombosit süspansiyonları akut kanama durumlarında verilir. Karaciğer fonksiyonları bozuk olduğu için K vitamini etkisizdir. Hastaların çoğu damar içi yüksek doz kortikosteroide 24 veya 48 saat içinde dramatik olarak yanıt verir. Kortikosteroide yeterli yanıt vermeyen hastalarda siklosporin-A 5 mg/kg damar içi veya 8 mg/kg ağızdan verilebilir. Ancak siklosporin A tüm laboratuvar bulguları normale dönene kadar başlanmamalıdır. Zaman içinde dozu giderek azaltılmalıdır. Enfeksiyona bağlı geliştiği düşünülen MAS'lı hastalarda intravenöz immünoglobulin (İVİG) yararlı olabilir (1–12).

Sistemik başlangıçlı JİA'lı hastalarda genellikle üveit görülmez. Ancak yinede yıllık göz kontrolleri mutlaka yapılmalıdır.

Amiloidoz Amerika'da nadir görülmesine karşın, Avrupa'da %5 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde ise 1991 yılında Özdoğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu oranının %16 olduğu bildirilmiştir. Biriken amiloid AA tipindeki amiloiddir (1-12,35).

Büyüme-gelişme ve seksüel gerilik sıklıkla görülür. Bu durum aktif hastalık, yetersiz beslenme ve kullanılan kortikosteroide bağlı olabilir. Ancak aktif hastalığın kontrol altına alınması ve remisyonu ile birlikte normal büyüme yakalanabilir. Jüvenil idyopatik artritli (JİA) hastalarda mortalite oranı Amerika'da %1'in altındadır. Ancak sistemik JİA'lılarda 15 yıllık sağkalım % 86'yı geçmemektedir (2).

2- Oligoartiküler JİA: : Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA alt grubudur. Hastaların üçte ikisini kızlar oluşturur. Hastalık genellikle 1 ve 4 yaşları arasında

başlar. Oligoartiküler tip, hastalığın izlem süresinde yeni eklem tutulumu olup olmamasına göre iki alt grupta değerlendirilir:

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

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

Daha önce kullanılan EULAR sınıflamasına göre oligoartiküler form, başlangıç yaşına göre erken ve geç başlangıçlı olmak üzere 2 alt gruba ayrılmakta idi. Durban sınıflama ölçütlerinde sözü edilen oligoartiküler form erken tipe uymaktadır. Geç başlangıçlı olan, yani 6 yaşından sonra başlayan, erkek çocuklarında daha sık görülen, alt ekstremitelerde, özellikle kalçalarda, genellikle asimetric artrit yapan ve sık olarak HLA B27 ilişkisi gösterilebilen alt grup, oligoartiküler başlığı altından alınıp 'entezit ile ilişkili artritler' grubuna sokulmuştur. Bunun nedeni anlaşılabilceği gibi bu grupta izlem sırasında jüvenil ankilozan spondilit, sedef artropatisi, iltihaplı barsak hastalıklarına bağı artritler, Reiter hastalığı gibi daha çok sero-negatif spondiloartropati özellikleri taşıyan tabloların gelişmesidir (1–12).

Oligoartiküler tip ABD ve Batı Avrupa'dan bildirilen serilerin en büyük grubunu oluşturmaktadır (% 35–40). Buna karşılık Türk JİA popülasyonunda bu forma daha az rastlanmaktadır (% 16) (4,5,35,36).

Oligoartiküler tutulum genellikle 6 yaşından önce başlar ve özellikle kız çocuklarında görülür. Nadiren başlangıç yaşı 7 yaşını geçer. Hastaların tümünde RF negatiftir, % 70 kadarında ise ANA pozitif bulunur. Daha çok alt taraf eklemleri asimetric olarak tutulur. En sık diz, ayak bileği hastalığa katılırken kalça tutulumu çok nadirdir. Küçük eklemlerde de artrit görülebilir. Erken dönemde ufak eklem tutulumu hastalık seyrinde tutulan eklem sayısının artabileceğini ya da sedef artropatisi gelişebileceğinin habercisi olabilir. Bazen sadece tek eklem tutulumu da olabilir (monoartrit). Eklem bulguları genellikle geriler, ciddi bir fonksiyon kaybına yol açmaz. Yakınmalar sinsi veya ani başlangıçlı olabilir. İlk yakınma genellikle dinlenme sonrası topallamadır. Hasta genellikle başlangıçta bunun farkında değildir. Sabah sertliği geçtikten sonra hasta koştuğunda topallama daha belirgin hale gelir. Eklemde şişlik, kızarıklık, ısı artışı da görülebilir. Ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi genel hastalık belirtileri nadiren görülür (1–12).

Bu grupta temel sakatlık nedeni eklemden çok göz tutulumudur. Çocukların ortalama dörtte birinde sinsi olarak başlayan kronik ön üveit (iridosiklit) ortaya çıkmaktadır.

Erken tanı konmaz ve tedavi edilmezse band keratopati, katarakt ve giderek körlük gelişebilir. Ancak elimizde göz tutulma riski taşıyan çocukları önceden belirleme olanağı vardır. Bu çocukların %95'inde antinükleer antikor (ANA) pozitif olarak bulunmaktadır. Özetlersek, 6 yaşından küçük bir çocukta, özellikle kız çocuğunda, 1–4 eklemde artrit saptanırsa ve bu çocuk ANA pozitif ise onda kronik ön üveit riski % 80 civarındadır. Bu nedenle bu çocukta yakınma olsun olmasın 3 ayda bir biyomikroskop yardımıyla üveit taraması yapılması şarttır. Bu ilişki gösterildiğinden beri bu hastalarda üveite bağlı ciddi görme kaybı sıklığı anlamlı olarak azalmıştır. Erken dönemde yakalanan üveitler genellikle yerel tedaviye yanıt vermekte, hastaların ancak ufak bir kısmında sistemik tedavi gerekmektedir. Türk JİA'lı hastalarda üveit sıklığı ve ANA pozitifliği Batı ülkelerinden bildirilen serilere göre daha azdır (1–12,35,36,37).

Genel büyüme geriliği nadirdir. Ancak tutulan eklemdeki hasarın şiddetine bağlı olarak ekstremiteler arasında belirgin uzunluk farkı görülebilir. Prematür epifiziyel kapanma özellikle parmaklarda görülebilir. Oligoartritli hastaların yaklaşık %20'si 5 yıl içinde nüks eder. Bu nedenle oligoartrit durumunda intraartiküler steroid kullanımı gündeme gelmiştir (1–12).

Oligoartiküler erken başlangıçlı hastaların %70 'inde ANA pozitifliği ile beraber RF genellikle negatiftir. Hastalığın akut episodik dönemi dışında akut faz yanıtı genellikle belirgin değildir. Aktif artrit durumunda hafif anemi ve hafif lökositoz görülebilir (1–12).

b- Uzamış oligoartrit: Bu gruba giren hastalar daha önceki sınıflamalarda oldukça ciddi sorun oluşturmakta idi. Hastalık başlangıcında oligoartiküler tipte eklem tutulumu olan fakat ne ANA pozitifliği ne de üveiti saptanan ve çoğunlukla da erkek olan bu çocukların hangi başlık altında toplanacağı belirsizdi. Bu grup çocukların en ilginç özelliklerinden birisi de bu hastaların belli bir süre sonunda poliartiküler tutulumuna dönüşmeleridir. Bu grupta yer alan hastaların özgün bir laboratuvar verisi yoktur ve gidişleri de genellikle iyidir. Bu grup olgular çoğunlukla MTKS tedavisine de oldukça olumlu yanıt verirler (1–2,38).

3- Poliartiküler JİA: Poliartrit JİA'lı hastaların yaklaşık %30-40'ında görülür. Bu grupta 5 ve/veya daha fazla eklem tutulumu vardır. Hastaların yaklaşık %75'i kızdır. Hastalık 1–3 ve 8–10 yaşlarında yoğun olarak görülür. Hastalık RF pozitif veya

negatif olmak üzere 2 alt gruba ayrılır. RF negatif hastalık tüm JİA'luların % 20-30'unu oluşturur. RF pozitif hastalık ise tüm JİA'luların % 5-10'unu oluşturur (1–12).

Romatoid faktör negatif poliartrit herhangi bir yaşta görülebilir. Ancak çoğunlukla erken çocukluk yaşlarında görülür. Ancak RF pozitif hastalık 8 yaşından önce nadiren görülür. Her iki grupta da kızlar daha çok etkilenir. Romatoid faktör pozitif olan hastaların % 80'i erişkin tip romatoid artrit (RA) benzer. Bununla beraber RF negatif olan hastaların ancak % 20'si erişkin RA'ya benzer. Her iki gruptan hastaların tipik olarak yorgunluk hafif ateş, hafif kilo kaybı ve anemiye ait bulgu ve semptomları vardır. Ayrıca hastalarda orta derecede hepatosplenomegali ve hafif düzeyde büyüme geriliği görülebilir. Herhangi bir sinovyal eklem tutulumu olabilir. Ancak lumbotorasik eklem tutulumu çoğunlukla yoktur. Artrit başlangıçta simetrik olabilir, bazen de asimetrik poliartrit görülebilir. Başlangıçta birkaç eklem tutulumu şeklinde başlayıp zamanla poliartrit şeklini alır. Elin küçük eklem tutulumu (özellikle proksimal küçük eklemler ve metakarpofalengeal eklemler) ve el bileği eklemlerinin simetrik olarak tutulumu tipiktir. Aynı zamanda ayakların küçük eklem tutulumu, daha az sıklıkta olsa bile görülebilir. Daha büyük eklem tutulumu, kalça, boyun, omuz, temporomandibüler eklem tutulumu hastaların yaklaşık % 50'sinde görülebilir. Zamanla servikal spinal eklem tutulumu füzyonlara, C1 ve C2 subluksasyonlarına ve buna bağlı spinal kord basısına bağlı semptomlar görülebilir. Kalça tutulumu özellikle ağır olabilir ve 20 yaşından önce eklem replasmanına ihtiyaç duyulabilir. Başlangıçta üveit olmamakla birlikte hastaların %5'inde üveit gelişebilir. Bu nedenle hastalara rutin olarak her 6 ayda bir yarık lamba ile göz muayenesi yapılmalıdır.

Seronegatif poliartrit'li hastalarda yakınmalar ani başlangıçlı yada sinsidir. Genellikle erken yaş çocuklarda görülür. Sistemik hastalığa özgü olan ateş ve döküntü genellikle görülmez. Tutulan eklemlerde şişlik, kızarıklık, ağrı ve hareket kısıtlılığı belirgindir. Ancak belirgin eklem yıkımı çoğunlukla görülmez. Bu hastaların yaklaşık % 25'inde ANA pozitif olabilir. Bu hastalarda başlangıçta romatoid faktör negatiftir ve hastalık süresince sürekli negatif seyreder (1–12).

Seropozitif poliartritli hastalarda da yakınmalar ani veya sinsisi başlangıçlı olabilir. Bu grup tüm JİA'lı hastaların %5'ini oluşturur. Bu grup hastalar çoğunlukla 8 yaşından büyük çocuklardır. Cilt altı nodülleri genellikle basınca maruz kalan yerlerde daha belirgin olarak görülürler. Histolojik olarak bu nodüller RA'daki romatoid nodüllere benzer. Nodüller kendiliğinden olarak gerileyip tekrar ortaya çıkabilir. Nodül varlığı RF titresini ile paraleldir. Bazı hastalarda romatoid vaskülit kendisini çoğunlukla alt

ekstremitelerde ülseratif lezyonlar şeklinde gösterir. Bu durum RF, immünoglobulin ve immün komplekslerin damar duvarına oturması sonucu görülür. Eklemlerde yıkım ilerleyicidir ve çoğunlukla bir yıl içinde kalıcı deformite bırakır. Nadiren hastalarda lökopeni ve splenomegalinin eşlik ettiği Felty sendromu veya Sjögren sendromuna ait bulgular eşlik edebilir. Ancak son iki durum çoğunlukla RA' ya eşlik eder. Bu hastaların hemen hepsinde RF, yaklaşık yarısında ANA pozitifdir (1–12).

Poliartiküler tip JİA'da genellikle süregelen enflamasyona bağlı olarak orta derecede kronik hastalık anemisi vardır. Aktif hastalık döneminde genellikle orta derecede lenfadenopati ve hepatosplenomegali vardır. Hastalığın aktivitesinin derecesine göre belirgin olarak büyüme ve gelişme geriliği görülebilir. Karaciğer enzimleri hastalığın aktivitesi ve kullanılan tedaviye bağlı olarak yüksek olabilir. Aktif hastalığın ortadan kalkmasıyla enzim düzeyleri normale döner (1–12).

4- Entezitle İlişkili Artrit: Bu grupta yer alan hastalar özellikle son 20 yıldan bu yana pediatrik romatolojinin önemli tartışma konularından birisini oluşturmaktadır. Çünkü bu çocuklar hem JİA özelliklerini hem de juvenil spondiloartropati özelliklerini taşımaktadırlar. Bu grupta yer alan hastaların tanımlanması amacı ile bugüne dek Tip II oligoartiküler JRA, geç başlangıçlı juvenil kronik artrit, seronegatif entesopati ve artropati sendromu (SEA), HLA B27 ile birlikte olan artropati ve erken juvenil spondiloartropati tanımlarının kullanılması önerilmişse de artık bu grubu sınıflamada entezitle ilişkili artrit (EİA) tanımı kullanılmaktadır. Bu çocuklar doğrudan ankilozan spondilit yada iltihaplı barsak hastalığına bağlı spondilartrit tablosu ile başlamayan, ancak zaman içinde spondilartritlerden birine dönüşme olasılığı taşıyan olgulardır. Batı serilerinde %15-20 ancak ülkemizde ve bazı gelişmekte olan ülkelerde %30-40'lara varan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır (1-12,39-42).

Entezitle ilişkili artrit (EİA) çoğunlukla erkek çocuklarda görülür ve 10 yaşından sonra ortaya çıkar. Bu grupta yer alan çocukların en önemli özellikleri RF ve ANA değerlerinin negatif olması, entesopatilerinin ve alt ekstremitte artrit ya da artraljilerinin olmasıdır. Hastaların yaklaşık % 60'ında HLA B27 pozitif olarak saptanır (1–12,39–42).

Entesopati, tendonların kemiğe yapışma bölgelerinde oluşan bir enflamasyondur. Çocuklarda çoğunlukla topuk ağrısı ya da ilgili tendon bölgesinde belirginleşen ağrı ve duyarlılık ile ortaya çıkar. En çok Aşil tendonu etkilenir. Ayrıca plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yeri (topuk diken), tüberositas tibia, simfiz pubis civarı,

trokanterler etrafı entesopatilerin sık görüldüğü yerleşimlerdir. Fakat entesopati sadece jüvenil spondiloartropatlere özgü bir bulgu değildir. Diğer JİA'larda hatta sistemik lupus eritematozusda (SLE) bile görülebilir. Ayrıca, ailesel Akdeniz ateşinin (AAA) gidişi sırasında da hastaların ortalama %11'inde entesopati ve spondiloartropati kliniği gözlenebilmektedir(1–12,39–43).

Bu grup hastalarda görülebilen eklem tutulumu çoğunlukla alt ekstremitelere yerleşen, asimetric ve oligoartiküler tiptedir. Hastalarda artrit ortaya çıkışını ateşli hastalıklar yada travma tetikleyebilir. Oligoartiküler JİA'dan ayıran en önemli fark ise kalça eklemesinde çok sık olarak etkilenebilmesidir. Hastalık başlangıcında alt ekstremitelere yerleşen, uzun süren artralji de klinik tabloya eşlik edebilir. Aksiyel iskelet sisteminde tutulum nadirdir. Eklem tutulumu NSAİ ilaçlara hızla yanıt verir. Artropati yineler tarzda sürebilir ve bazen de uzun süren tam ya da parsiyel remisyonlar olabilir. Eklemlerde sekel oluşma oranı diğer gruplara göre oldukça azdır (1–12,39–42).

Hastalığın gidişini etkileyen en önemli gösterge HLA B27 pozitifliğidir. HLA B27 pozitif olan olgularda ankilozan spondilite dönüşme oranı oldukça yüksektir ve hastalık sık sık yinelemeler ile sürer (1–12,39–42).

Hastalık başlangıcında EİA ya da benzer tanı alan hastaların %90'ının hastalık başlangıcından 10 yıl sonra ankilozan spondilite dönüştükleri iki farklı çalışma ile gösterilmiştir. İlkinde 1982'de SEA sendromunun tanımlandığı 39 olgu ortalama 11 yıl sonra değerlendirilmiş ve bunların 36'sında ankilozan spondilit geliştiği gösterilmiştir. Benzer verileri Meksika'lı araştırmacılarda göstermişlerdir. Bundan ötürü EİA'nın aslında jüvenil spondiloartropatilerin erken dönemi olduğunu savunan ve bu grup hastalıkların JİA başlığı altında değil de spondilitler içinde değerlendirilmesini öneren araştırmacılar da vardır (1–12,39–42).

Akut semptomatik üveit entezitle ilişkili artritli hastaların yaklaşık %10–20' sinde görülür. Üveit akut, ağrılı ve fotofobik iritis, sklera ve konjunktivanın belirgin kızarıklığı ile birlikte dir. Üveit tek taraflı ve ataklar halinde belirginleşebilir. Hatta iskelet yakınmalarından önce kendini gösterebilir. Yani akut, tekrarlayıcı, bazen tek taraflı olabilen ön üveit durumunda gelişebilecek spondilit ve alt ekstremitelerin asimetric büyük eklem arriti akılda tutulmalıdır. Tutulan eklemler ayak bileği, kalça, diz ve metatarsofalangeal eklemlerdir. Akut ön üvetin HLA B27 pozitif olan hasta grubunda gelişme olasılığı daha yüksektir (1–12,39–42).

5- Jüvenil psoriatik artrit: Sedef artropatisi daha önce seronegatif spondilartritler grubunda ele alınmaktaydı. Giderek daha iyi tanımlanması sonucu, kendi ismi ile anılabilecek kadar belirleyici özellikleri olduğu kararına varıldı. Sadece spondilit ve sakroileit ile seyreden tipi yine jüvenil spondilartritler arasında değerlendirilmektedir (1–12,44).

Sedef artropatisi genellikle 9–12 yaşları arasında başlar ve kız çocuklarında erkeklere oranla biraz daha sık görülür (3/2). Southwood'un önerdiği jüvenil psöriatik artrit (JPsA) tanı ölçütleri (44):

Majör tanı ölçütleri; artrit ve tipik sedef plakları, minör tanı ölçütleri ise daktilit, yüksük tırnak, sedefe benzer döküntü, ailede sedef öyküsünün bulunmasıdır. Kesin JPsA için 1 majör ve 3 minör ya da 2 majör tanı ölçütü gerekmekte, olası tanı içinse 1 majör ve 2 minör tanı ölçütü yetmektedir.

Artrit %50 olguda cilt lezyonlarından önce ortaya çıkar. Eklem tutulumu değişik klinik tablolar gösterir. Tipik olarak küçük eklemleri tutan asimetric bir oligo veya poliartrit olarak başlar. Distal interfalangeal (DİF) eklem tutulumu sedef artritini düşündürür. Genellikle bir ya da birkaç parmağın hem metakarpofalangeal (MKF), hem proksimal interfalangeal (PİF), hem de DİF eklemi birden tutulur ve sosis parmak denen görüntü ortaya çıkar. Bu görüntü artrit yanında fleksör tenosinovit ile de oluşur. Hastaların % 20–40 kadarında bu klinik tablo vardır. Etkilenen parmakta tırnaklarda çukurcuklar görülür (nail pitting). Bazı hastalarda ise seropozitif poliartiküler JİA'dakine benzer simetric bir poliartrit ile karşımıza gelebilir. Hastaların bir bölümünde ise sakroileit ve spondilit tipi tutulum olabilir. Sakroileit genellikle tek taraflıdır. Jüvenil psöriatik artritte (JPsA) Aksiyel tutulum erişkinlere oranla daha azdır ve yaşamlarının daha ileri dönemlerinde ortaya çıkar. Erişkinlerden bir farkı da artroplasti gerektiren kalça tutulumunun çocuklarda daha fazla olmasıdır (1–12).

Sedefin deri bulguları bazen çok belirgin ve yaygın olabilir. Ancak bazı olgularda özellikle aramak gerekebilir. Tipik olarak sedef plakları eklemlerin ekstensor yüzlerine, saçlı deriye, umbilikal çukura ve perineye yerleşir. Tırnaklardaki sedef bulguları da oldukça tipiktir. Yüksük tırnak görünümü, subungual hiperkeratoz, onkoliz gibi değişiklikler artritle seyreden sedef olgularında %60 oranında görülmesine karşılık, artrit olmayanlarda %30–40 kadardır (1–12).

Kronik ön üveit, JPsA'da %17 oranında görülmekte ve bunların %60-70'inde ANA pozitif olarak bulunmaktadır. Bu nedenle 3–6 ay aralarla biyomikroskopla göz muayenesi gerekmektedir (1–12).

Tanı:

Jüvenil idyopatik artrit (JİA) tanısı ILAR (International League Against Rheumatism) tanı ölçütlerine göre konulmaktadır (Tablo 1). Jüvenil idyopatik artrit (JİA) tanısının konulabilmesi ve tam klinik tablonun oturması bazen uzun bir zaman dilimini alabilir. Hastalar başlangıçta farklı tanılar ile izlenebilir. Hastalığın özgün bir laboratuvar verisi yoktur. Laboratuvar verileri yalnızca ayırıcı tanıda, alt grupları ayırmada ve izlemde yardımcı olmaktadır. Laboratuvar testlerinden enflamasyonu gösteren lökositoz, trombositoz, eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) ve CRP'nin yüksek olması ve anemi kronik hastalığın göstergesi olan yardımcı testlerdir. Ayrıca ANA ve RF tüm romatolojik ve romatolojik olmayan (viral enfeksiyonlar) hastalıklarda olduğu gibi JİA'da da saptanabilir. Tanıda mutlaka her hastaya göz ön kamara muayenesi yapılmalıdır. Oligoartiküler tipte, ANA seropozitifliği olan kız çocuklarında göz tutulumu önemli olmaktadır. Poliartiküler tipte RF seropozitifliği kötü prognoz belirtisidir (1–12, 32).

Jüvenil idyopatik artritte en büyük sorun, tanı konulmasından çok hastalık aktivitesinin nasıl değerlendirileceği konusunda yaşanmaktadır. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ailenin ve çocuğun kendini nasıl hissettiği, aktif eklem sayısı, anemi düzeyi, trombosit sayısı, sedimentasyon hızı, Steinbrocker skoru ve hekim değerlendirme skoru kullanılmakta ise de hiçbirinin aktiviteyi tam olarak ortaya koymadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bunu izleyerek özellikle 1990'lı yıllar boyunca JİA'lı 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 idyopatik artritte (JİA) kullanılan CHAQ testi özellikle çok etkin olarak saptanmış, daha sonra bu testin çeşitli dillerdeki dönüşümleri yapılmış ve kullanılmaya başlanmıştır. Ülkemizde de CHAQ testinin değerlendirilmesi yapılmış ve kullanılmaya başlanmıştır (1–12,45,46).

Tablo I-B: Jüvenil idyopatik artritte sınıflama ve tanılandırma

| Hastalık | Ölçütler | Tanımlayıcılar | Dışlanacak hastalıklar |
|-------------------------|--|---|--|
| Sistemik artrit | 1- En az 2 hafta süren gösterilmiş, pik yapan ateş | 1- Başlangıç yaşı | 1- Yenidoğan başlangıçlı multienflamatuvar hastalık |
| a- Kesin | 2- Eritematöz döküntü | 2- Artritin gidişi Oligoartiküler Poliartiküler Yinelemeyen tip | 2- Periodik sendromlar (özellikle ailesel Akdeniz ateşi) |
| b- Olası | 3- Artrit Artritin olmadığı durumda yukarıdaki ikisine ek olarak | 3- Hastalık gidişi | 3- İlaç duyarlılığı |
| 2- RF poliartrit | negatif 1- Yaygın lenf bezi büyüklüğü 2- Hepatomegali ya da splenomegali 3- Serosit | 4- Pozitif ANA 5- Pozitif RF | |
| 3- RF poliartrit | Pozitif 1- Hastalığın ilk 6 ayında 5 ya da daha fazla eklem aritri | 1- Başlangıç yaşı Artrit dağılımı Simetrik Asimetrik 3- Pozitif ANA 4- Üveit | Pozitif RF Ailede psoriasis öyküsü |
| | 2- 3 aylık süre dışında en az 2 kez saptanan pozitif RF | Artrit dağılımı Simetrik Asimetrik Pozitif ANA | |
| Hastalık | Ölçütler | Tanımlayıcılar | Dışlanacak hastalıklar |

| | | | |
|------------------------------|---|---|-----------------------------|
| 4- Oligoartrit | Hastalığın ilk 6 ayında 1-4 eklem tutulduğu artrit | 1- Başlangıç yaşı | 1- Ailesel psoriasis |
| | | 2- Artrit dağılımı | 2- Ailesel spondilartropati |
| | | Büyük eklemler | |
| | | Küçük eklemler | |
| | | Ağırlıklı üst ekstremitenin tutulduğu | |
| | | Ağırlıklı alt ekstremitenin tutulduğu | |
| | | 3- Pozitif ANA | 3- Pozitif RF |
| | | 4- Üveit | |
| 5- Uzamış oligoartrit | 1- Hastalığın ilk 6 ayında 1-4 eklem tutulduğu artrit | 1- Başlangıç yaşı | 1- Ailede psoriasis |
| | | 2- Hastalığın ilk 6 ayından sonra 5 ya da daha fazla eklem tutulduğu artrit | 2- Pozitif RF |
| | | 2- Artrit dağılımı | |
| | | Büyük eklemler | |
| | | Küçük eklemler | |
| | | Ağırlıklı üst ekstremitenin tutulduğu | |
| | | Ağırlıklı alt ekstremitenin tutulduğu | |
| | | 3- Pozitif ANA | |
| | | 4- Üveit | |

| Hastalık | Ölçütler | Tanımlayıcılar | Dışlanacak hastalıklar |
|-------------------------------------|---|-------------------|------------------------|
| 6- Entezitle ilişkili artrit | Artrit ya da entesitin birlikte olduğu ya da her birinin aşağıdakilerden en az ikisi ile birlikte olduğu durum: | 1- Başlangıç yaşı | 1- Pozitif ANA |

| | | | | |
|----------------------------|--|--|---|--|
| | 1- Sakroilyak duyarlılığı | eklem | 2- Artrit dağılımı Büyük eklemler Küçük eklemler Ağırlıklı üst ekstremitenin tutulduğu Ağırlıklı alt ekstremitenin tutulduğu Büyük, küçük eklem tutulum farkının olmadığı Aksiyel iskelet sistem tutulumu | 2- Pozitif RF |
| | | 2- İnflamatuar bel ağrısı | | 3- Enflamatuar barsak hastalığı artrit |
| 7- Psoriatik artrit | Artrit ve psoriasis ya da artrit ile birlikte psoriasisin aile öyküsü ile birlikte | | EİA'da olduğu gibi | Pozitif RF |
| | | 1- Daktilit 2- Tırnak bozuklukları (yenik ya da onikoliz) | | |

Tedavi:

Jüvenil idyopatik artrit (JİA) tedavisinde diğer tüm romatolojik hastalıklarda olduğu gibi hastanın, hayat kalitesini artırmak ve ilaçların istenmeyen etkilerinden korunması amaçlanmaktadır. Tüm romatizmal hastalıklarda olduğu gibi JİA tedavisi de bir ekip tedavisidir. Bu ekipte pediatrik romatolog, fizyoterapist, ortopedist, çocuk psikiyatristi ve hasta ailesi aktif olarak yer almalıdır. Tedavinin tıbbi boyutunda öncelikli amaç ağrının geriletilmesi ve hastalık aktivitesinin baskılanmasıdır. Bu amaçla fizyoterapi ile birlikte medikal tedavi öncelikli olarak birinci basamak ilaçlarla başlayıp tedavi yanıtına göre ilaç değiştirilmektedir (1–12,17,18,47).

Başlangıçta tedavide aspirin veya NSAİ ilaçlar kullanılmaktadır. Çocuklarda en sıklıkla kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ibuprofen, endometazin, tolmetin veya naproksen sodyumdur. Bu ilaçlar öncelikle 12 yaş altı çocuklarda kullanılmaktadır. Çoğu oligoartrit yalnızca NSAİ tedavisine dramatik yanıt verir. Bu ilaçlar düşük dozlarda analjezik etki ile ağrıyı azaltırlar, ancak yüksek dozlarda antiinflamatuvar etki gösterirler. Yüksek dozlarda siklooksigenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin oluşumunu engellerler. Ayrıca fosfolipaz C inhibisyonu, oksijen radikallerin oluşumunun engellemesi ve inflamatuvar sitokinlerinin haberci RNA'larının transkripsiyonunu engelleyerek antiinflamatuvar etkinlik gösterirler. Tedavinin ilk 1–3 günü ağrının azalması şeklinde yanıt alınır. Ancak antiinflamatuvar yanıt 1–3 ay kadar uzun sürebilir. Yan etkileri iştahsızlık, gastrit ve gastrointestinal kanama, daha az sıklıkla karaciğer, böbrek ve merkezi sinir sistemine ait yan etkilerdir. Mide yan etkilerini azaltmak amacıyla ilaçlar yiyeceklerle alınmalıdır. Olası gastrik yan etkilerini azaltmak amacıyla sukralfat, misoprostol, antiasit ve histamin–2 reseptör antagonistleri ile beraber kullanılmalıdır. Yüksek doz NSAİ alan hastalar dışkıda gizli kan, karaciğer fonksiyonları ve böbrek fonksiyonları açısından 3–6 aylık aralarla takip edilmelidir. Aşağıda en sıklıkla kullanılan NSAİ ilaçların doz ve yan etkileri tablo halinde verilmiştir (1–12).

TABLO II-B: Çocukluk çağında kullanılan steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar ve kullanım dozları

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

Fakat tedavide çoğunlukla NSAİİ yalnız başına etkili olamadıkları için diğer uzun etkili ve daha güçlü antiinflamatuvar ilaçlara gereksinim duyulur. Özellikle oligoartrit ve entezitle ilişkili artritlerde sülfasalazinin etkinliği yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. **Sülfasalazin** NSAİ ilaçlara ek olarak, 5-lipoksigenazı da inhibe ederek lökotrien sentezini engeller. Bu nedenle oligoartrit ve entezitle ilişkili artritli hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Tedaviye yanıt birkaç hafta içinde alınır. Yan etkileri, allerjik reaksiyonlar, kemik iliği baskılanması, gastrointestinal yakınmalar, geriye dönüşlü oligospermi, karaciğer ve böbrekle ilgili yakınmalardır. Sistemik JİA'da yan etki riski arttığı için kullanılmaması önerilmektedir. Başlangıç dozu 10–20 mg/kg/gün olup haftalar sonra doz 30–50 mg/kg/güne çıkarılır (1–12).

Kortikosteroidler antiinflamatuvar ilaçlar içinde en etkili olanıdır. Ancak yan etkilerinin fazla olması ve yıkıcı eklem hasarını belirgin olarak önlememeleri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Oligoartiküler tip hastalıkta özellikle monoartrit olarak kendisini gösteren büyük eklem tutulumunda intraartiküler steroid kullanımı oldukça faydalıdır. Bu amaçla metilprednizolon asetat ya da triamsinolon heksasetonid kullanılmaktadır. Bu şekilde steroidlerin sistemik yan etkilerinden korunmuş olunur. Tedaviye yanıt genellikle yavaş olarak gelişir; ancak zamanla hastaların klinik bulguları düzelir. Aynı eklem yineleyen intraartiküler steroid enjeksiyonu gerektiğinde aradan 3–4 aylık bir sürenin geçmesi gereklidir (1–12,17,48).

Sistemik tip artrit grubunda NSAİİ'lere yanıt alınmadığında steroidlerin oral veya parenteral kullanımı sistemik bulguları belirgin olarak geriletir. Eklemdeki ağrı, şişlik, duyarlılık veya hastalıkla ilişkili kardit, hepatit, pulmoner hastalığa ek olarak ateş, kaşeksi ve anemi gibi bulgular steroid tedavisine anlamlı yanıt verirken, eklemlerdeki destrüktif olaylar çoğunlukla devam eder. Sistemik steroidlerin kullanılmasına bağlı olarak büyüme geriliği, glikoz intoleransı, şişmanlık, hirsutizm, osteopeniye bağlı patolojik kemik kırıkları ve vertebral kollaps, oküler katarakt oluşumu, hiperlipidemi, hipertansiyon, immün süpresyon, psişik durumda bozulma ve miyopati gibi yan etkiler görülebilir. Ancak hastalığın aktif süreci kontrol altına alındıktan sonra düşük doz veya gün aşırı doz, sistemik steroid kullanımına bağlı gelişen bu yan etkilerin görülme sıklığını azaltır. Doz kardit veya perikardite bağlı gelişen konjestif kalp yetersizliği veya tamponad durumunda 1–2 mg/kg/gün verilebilir. Bunun dışında genellikle 1mg/kg/gün den az verilir. Hastanın yakınmalarının ve fizik bulgularının azalmasına bağlı olarak doz azalması yapılabilir. Nadir durumlarda 30mg/kg gibi yoğun yüksek

dozlarda, kısa süreli, şiddetli sistemik hastalığı baskılamak için parenteral yolla kullanılabilir (1–12,17).

Birinci basamak ilaçlara yanıtın alınmadığı sistemik, destrüktif poliartrit ve psöriatik artrit durumlarında tedaviye **Metotreksat** eklenebilir. Metotreksat (MTKS), JİA tedavisi için sıkça kullanılan ve etkili olan hastalığı değiştirici bir antiromatizmal ilaçtır (klorokin, hidrosiklorokin, sulfasalazin, siklosporin, azatiyopurin gibi). Jüvenil idyopatik artrit (JİA) tedavisinde MTKS hem kısa dönem kullanımda, hemde 2–4 yıla kadar uzayan idame tedavide etkili bir ilaçtır (1). Düşük dozlarda interlökin–1 yapımını ve birçok hücreyel fonksiyonları inhibe ederek antiinflamatuvar etkinlik göstermektedir. Çoğu hasta tedaviye başlangıcın ilk 2–3 haftasında yanıt verir. Ancak tedaviye yanıt bazen uzun sürebilir. Boş mideye alındığında hızlı emilir. Cilt altı veya kas içi kullanım 15 mg/m²/hafta kullanılması gerektiğinde bulantı, kusma ve karaciğer yan etkilerini önlemek amacıyla kullanılabilir. Bulantı, oral ülser, orta derecede saç dökülmesi gibi yan etkiler 1 mg/kg/gün folinik asit kullanılarak azaltılabilir. Hepatit, karaciğer fibrozu, fertilité gibi yan etkiler ilaç kesildikten kısa bir süre sonra geri dönüşlü olarak normalleşir. Hastalar bu yan etkilerden dolayı düzenli olarak karaciğer fonksiyon testleri, albümin seviyesi, protrombin zamanı ve tam kan sayımı açısından yakın izlenmelidir (1–12,17,18,47,49).

Biyolojik ajanlar: Metotreksata yanıt vermeyen özellikle erişkin RA'lı olgularda yeni tedavi seçenekleri ortaya konulmaktadır. Bu konuda en çok dile getirilenler anti TNF- α inhibitörü olan etanersept, infliksimab ve adalimumabtır. Bunların arasında JİA'lı çocuklarda kontrollü çalışmalar yapılmış ve dolayısı ile kullanım onayı olan sadece **etanersepttir**. **Etanersept**, insan rekombinant solubl TNFp75 reseptör ile IgG1 Fc kısmının füzyon proteimidir. **İnfliximab**, TNF alfa'ya karşı kimerik insan-fare monoklonal antikoru, **Adalimumab** ise TNF'ye karşı oluşturulmuş insan monoklonal antikordur. Etanerseptin sistemik JIA'dan çok poliartiküler tipte etkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi dozu 0,4 mg/kg/haftada 2 doz olarak sc olarak uygulanır. Haftalık tek doz 0,8 mg/kg/doz olarak kullanımı da önerilmektedir. İnfliximabın ise kontrollü olmayan çalışmalarda hastalık aktivitesini baskıladığı bildirilmiştir. Önerilen doz 3-5 mg/kg/enfüzyondur. En önemli yan etkisi enfeksiyon, özellikle tüberküloz riskinin artmasıdır. Özellikle infliximab ile erişkin hastalarda tüberküloz gelişen olgular yayınlanmış ve bu nedenle riskli hasta grubuna INH profilaksisi uygulanması uygun

görülmüştür. Anti IL-1 ve anti IL-6 reseptör monoklonal antikoları da yeni önemli tedavi seçenekleri arasında sayılabilir (1-12,50-52).

Tablo III-B: Jüvenil idyopatik artrit tedavisinde kullanılan uzun etkili (hastalığı değiştirici) ilaçlar

| Adı | Dozu | En üst doz | Kullanım aralığı |
|-------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| Sülfasalazin | 50 mg/kg/gün | 2000 mg/gün | 2-3 doz/gün |
| Metotreksat | 10 mg/m²/ hafta | 30 mg/m²/hafta | Haftada bir |
| Altın tuzları | 0.75-1 mg/kg/hafta | 50 mg/hafta | Haftada bir |
| Hidroksiklorokin | 5-7 mg/kg/gün | 400 mg/gün | 2 doz/gün |
| D-Penisilamin | 10 mg/kg/gün | 1000 mg/gün | 2 doz/gün |

Jüvenil idyopatik artrit ve immünsüpresyon

Çocukluk çağı kronik hastalıklarının önemli bir grubunu romatizmal hastalıklar oluşturur. Romatizmal hastalıkların ana bulgusu enflamasyondur. Bu da çoğunlukla bozulmuş otoimmünitenin sonucu olarak ortaya çıkar. Buna yol açan neden ise hala net olarak belirlenememiştir. Konaktaki bozulmuş immün yanıtı uyaran bazı enfeksiyöz nedenler olabilir. Bu hastalarda immün sistemin hiperaktif durumda olmasına karşın koruyucu immün sistem baskılanmıştır. Ayrıca tedavide kullanılan çeşitli immünosüpresif ilaçlar bu baskılanmayı ikincil olarak daha da arttırmaktadır. Bundan ötürü söz konusu hastalar, çeşitli enfeksiyöz ajanlara karşı daha yatkın duruma gelmişlerdir. Normal popülasyon ile karşılaştırıldığında Jüvenil İdyopatik Artrit ve diğer kronik romatizmal hastalığı olan hastaların enfeksiyon riski iki kat daha fazladır (1–12,19). Pnömoni, sepsis, tüberküloz ve çeşitli fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkabilmektedir. Bu enfeksiyonlar hastalık aktivitesinde alevlenmelere de yol açabilmektedirler. DMARD'lar ile lenfosit proliferasyonunun inhibe edilmesinin lenfositopeniye neden olması bu durumun altında yatan anahtar mekanizmalardan birisidir. 500 u/lit altındaki lenfosit sayısı ya da 250 u/lit altındaki CD4 sayısının HIV enfeksiyonu ile karşılaştırılabilecek düzeyde enfeksiyon riskini arttırdığı bulunmuştur. Diğer immün baskılanmış durumlar ya da tedavilerde olduğu gibi kronik immüsupresif tedavi altındaki romatizmal hastalığı olanlarda solunum yolu en çok etkilenen organlardır (26).

Romatizmalı hastaların immünosüpresif durumda kabul edilmeleri aşağıdaki ölçütlerden herhangi birinin varlığında olmaktadır:

- 1- Bir haftadan az olmamak koşulu ile en az 20 mg/gün prednisolon alan hastalar,
- 2- Siklofosfamid, Metotreksat, azatiyopurin, siklosporin ya da klorambusil kullanan hastalar,
- 3- Doğumsal ya da edinsel hipogammaglobulinemisi veya kompleman bozukluğu olan hastalar (53)

Jüvenil idyopatik artritli hastalarda enfeksiyonlar ölümlerin başta gelen sebebi olup mortaliteyi 2–4 kat arttırabilmektedir. Bu enfeksiyon hastalıkları arasında pnömoniler önemli yer tutmaktadır. Pnömoniler, JİA'lı hastalarda ölümlerinin % 15–25 'ine neden

olmaktadırlar. *Streptokokus Pneumoniae* bakterisi klasik pnömonilerde olduğu gibi JİA'lı hastalarda görülen pnömonilerde de bakteriyel etkenlerin başında yer almaktadırlar (1,2,19).

PNÖMONİ

Akciğer parenkimasının iltihabıdır. Pnömoniler için yeterli bir sınıflama yoktur. Aspirasyon pnömonisi ve hipoplastik pnömoni bir tarafa bırakılırsa pnömonik infiltrasyonlar daha çok anatomik başlıklar toplanır. Esas olarak 1- Lober pnömoni, 2- Lobuler pnömoni veya bronkopnömoni, 3- İnterstisyel pnömoni tipleri vardır (27,28,54,55).

Belirli ajanlar, belli lezyonlar oluşturur. Pnömonokoklar, mukoza harabiyeti, mukoza ve alveolde eksüdatif iltihabi lezyon oluşturur. Lober ve lobuler pnömoni yapar. Virüsler, H. influenza ve S.viridans interstisyel dokuda harabiyet oluşturarak bronşiyolite ve peribronşiyolite neden olur. Stafilokok ve Friandler basili doku yıkımına ve apseciklerin oluşumuna yol açar. Bakteri ve virüsler dışında mantarlar, riketsiya ve parazitler de pnömoni nedenidirler (27,28,54,55).

Tekrarlayan pnömoni gösteren çocuklarda nötrofil fonksiyon bozukluğu, nötropeni, antikor yapım bozukluğu, kistik fibrozis, damak yarığı, yabancı cisim aspirasyonu, tekrarlayan aspirasyonlar, silyer diskinezi, konjenital bronşektazi, trakeaözafagial fistül, sekestrasyon, akciğer kan akımının artması (sol-sağ şant), öğürme refleksi yetersizliği gibi altta yatan nedenler aranmalıdır (27,28,54,55).

Bakteriyel pnömoni genellikle ikincil bir hastalıktır. Çok defa solunum sisteminin savunma mekanizmasını bozan viral bir enfeksiyondan birkaç gün sonra enfekte sekresyonun aspirasyonu ile lobar veya lobuler enfeksiyon gelişir.

Üç aylıktan küçük bebeklerde bakteriyel pnömoni etkenleri genellikle grup B streptokoklar, klamidya, S. aureus ve bazı gram negatif organizmalardır. Daha büyüklerde ve bazı immün yetersizlik ya da kistik fibroz gibi bir sorunu olmayan çocukların büyük çoğunluğunda bakteriyel pnömoni etkeni *Streptokokus Pneumoniae*'dir (27,28,54,55).

Viral pnömoniler her yaşta görülür. Konjenital olarak rubella, CMV, doğum sırasında herpes virüs pnömoniye neden olabilir. Mycoplasma pneumoniae pnömonisi daha çok okul çağında olan çocuklarda görülür (27,28,54,55).

Kızamığın sık görüldüğü toplumlarda bakteriyel pnömoniler önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bu toplumlarda H. İnfluenza ve S. Pneumoniae bakteriyel pnömonilerin en önde gelen etkenidirler (27,28,54,55).

Süt çocuklarında burun kanadı solunumu, iniltili solunum, interkostal, subkostal, supraklavikular retraksiyonlar, siyanoz, taşipne, taşikardi, huzursuzluk ve solunum yetersizliği gibi bulgular hastalığın göstergelerdir. Ayrıca hastalığın ilerlediğine ve ağırlaştığını da işaret eder (27,28,54,55).

Lober pnömonide hasta bölgesinde, dinlemekle solunum sesleri azalmıştır ve ince krepitan raller alınır. Karşı tarafta ise tübüler solunum işitilir. Rezolusyon başladığında tutulan tarafta kaba yaş raller alınmaya başlar. İnterstisyel pnömonide ise uzamış ekspiryum ve hışıltılı solunum vardır (27,28,54,55).

Klinik bulgular yeterli olduğunda tanı için göğüs filmine gerek yoktur. Ancak oskültasyon bulgularının henüz alınmadığı erken dönemde radyolojik görünüm tanıya yardımcı olabilir. Akciğer filminde bronkopnömonide yer yer yaygın infiltrasyon odakları, lobar pnömonide konsolidasyon odakları görülür. Radyolojik inceleme ile varsa plevral efüzyon, apse oluşumu, hiler lenf düğümlerinin durumu açılarından da bilgi edinilir (27,28,54,55).

Boğaz florasında saptanan mikroorganizmalar genellikle akciğerlerdeki enfeksiyon etkenini yansıtmaz. Etyolojik tanı, solunum yolları salgısında veya akciğer biyopsi materyalinde yapılan kültürle ve bazen kan kültürleri ile konabilir. Küçük çocuklar tükürüklerini yuttuklarından balgam muayenesi yapılamaz. Ancak aspirasyonla solunum yollarından mukus ve balgam elde edilerek bu materyalde kültür yapmak uygun olabilir. Güvenilir mikrobiyolojik inceleme ancak akciğer aspirasyonu ile veya fiberoptik bronkoskopi elde edilen materyalde yapılabilir. Rutin olarak uygulanması güç olan bu yöntemlere yetersizliği olan hastalar, tekrarlayan ve tedaviye yanıt vermeyen pnömoniler gibi özel durumlarda başvurulmalıdır (27,28,54,55).

Pnömoninin viral ya da bakteriyel kökenli olduğunu belirlemek güçtür. Bu nedenle ateş, taşipne, öksürük ve burun kanadı solunumu olan bir çocuk aksi kanıtlanana kadar bakteriyel pnömoni tanısı almalı ve vakit geçirmeden hemen tedaviye başlanmalıdır. Pnömonili bir hastada etken saptanamıyorsa ve bakteriyel olduğu düşünülüyorsa ilk seçilecek ilaç pnömokok pnömonisi varsayımı ile penisilindir. İyileşme sağlanıncaya kadar penisilin tedavisi parenteral olarak yapılır. Daha sonra 1 hafta kadar oral olarak sürdürülür. Penisilin yerine ampisilin verilebilirse de beta laktamaz yapan H.influenza türleri için etkin değildir. Komplikasyonsuz vakalarda 7–

10 günlük süre tedavi için yeterlidir. Penisilin ile 2–3 gün içinde bulgularda gerileme görülüyorsa geniş spektrumlu antibiyotikler ilave edilebilir (27,28,54,55).

Yeni doğanda ve 2 aylıktan küçük bebeklerde gram negatif etkenler de düşünülerek penisilin ile birlikte aminoglikozid grubu antibiyotikler uygulanır.

PNÖMOKOKSİK PNÖMONİ

Hastalıklar pnömokoklar, bakteriyemi, menenjit, otit ve sinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur.

Önemli Özellikleri: Pnömokoklar çiftler (diplokok) veya kısa zincirler halinde düzenlenmiş mum alevi biçiminde koklardır (Bunlara “mum alevi biçimi” denmesinin nedeni oval olan diplokokların uçlarının yuvarlak yerine görece sivri oluşudur). Kanlı agarda alfa hemoliz yaparlar. Viridans streptokokların aksine, bunlar safra veya deoksikolat ile lizise uğrar ve üremeleri optokin tarafından inhibe edilir (27,28,54,55).

Pnömokoklar, antijenik olarak birbirlerinden farklı 85’den fazla tipte polisakkarit kapsüle sahiptir. Tipe özgül antiserum kullanıldığında kapsül şişer (quellung reaksiyonu) ve bu olay, tipin saptanmasında kullanılabilir. Kapsüller virulans faktörleridir; yani, fagositozu bozar ve işgal etme gücünü teşvik eder. Kapsüle karşı özgül antikor organizmayı opsonize eder, fagositozu kolaylaştırır ve direnci kamçılar. Bu tür antikorlar insanda ya bir enfeksiyon (asemptomatik veya klinik) veya polisakkarit aşı uygulaması sonucunda gelişir. Kapsül polisakkariti esas olarak bir B hücre (yani T hücreden bağımsız) yanıtı uyandırır (27,28,54,55).

Bulaşma: İnsan pnömokokların doğal kaynağıdır; hayvan deposu yoktur. Pnömokoksik enfeksiyonlar, sağlıklı popülasyonun bir bölümü (%5–50) virülan organizmalara orofarenkslerinde yataklık ettiğinden bulaşıcı olarak kabul edilmez. Sağlıklı genç toplumda direnç yüksektir ve hastalık çoğunlukla yatıklaştırıcı etkenlerin varlığı halinde görülür (27,28,54,55).

Patogenez: En önemli virulans faktörü kapsül polisakkarididir ve kapsüle karşı antikor koruyucudur. Komplemanı etkinleştiren ve yangıya bağlı sitokin üretimini dürtükleyen lipotaykoik asit, bazı immün zorluklu hastalarda görülen toksik şok sendromu ve yangı yanıtına katkıda bulunur. Alfa hemolize neden olan hemolizin olan pnömolizin de patogeneze katkı yapar. Pnömokoklar, organizmanın üst solunum yolu mukozasına yerleşme becerilerini şiddetlendiren IgA proteaz üretir. Pnömokoklar dokularda ürer ve yangıya neden olurlar. Alveollere ulaştıklarında, alveol içine sıvı ve

akyuvar boşalır ve bu olay akciğerlerin konsolidasyonu (katılaşması) ile sonuçlanır. İyileşme döneminde, pnömokoklar fagosite edilir, mononükleer hücreler doku artıklarını yutar ve konsolidasyon çözülür (27,28,54,55).

Direnci azaltan ve kişileri pnömokoksik enfeksiyona yatkın hale getiren etmenler (1) Öksürme refleksini bastıran ve salgıların aspirasyonunu arttıran alkol veya ilaç zehirlenmesi veya diğer serebral bozukluklar, (2) Solunum yolu anormallikleri (örn.viral enfeksiyonlar), mukusun göllenmesi, bronşiyal tıkanma ve iritanların neden olduğu solunum yolu örsentileri (mukosilyer örtünün bütünlük ve hareketini bozar), (3) Anormal dolaşım dinamikleri (örn. akciğer konjesyonu ve kalp yetmezliği), (4) Splenektomi, (5) Orak hücreli anemi ve nefroz gibi bazı süregen hastalıklar. Burundan beyin-omur sıvısı sızmasına neden olan kafa travmaları pnömokoksik menenjitte yatkınlık yaratır (27,28,54,55).

Klinik Bulgular: Pnömoni çoğunlukla ani bir titreme, ateş, öksürük ve yan ağrısı ile başlar. Balgam kırmızı veya kahverengi-pas rengindedir. Olguların % 15-25'inde kanda bakteri varlığı (bakteriyemi) görülür. Kendiliğinden iyileşme 5-10 günde başlayabilir ve antikapsüler antikorların gelişmesine eşleniktir. Pnömokoklar, özellikle immün zorluklu hastalarda orta kulak yangısı, sinüzit, pürülan bronşit, bakteriyel menenjit ve sepsisin baskın nedenidir (27,28,54,55).

Laboratuvar Tanısı: Balgamda, gram boyanmış yaymalarda pnömokoklar baskın organizmalar olarak görülebilir veya çoklu tipte anti-serumlarla quellung tepkisi alınır. Kanlı agarda pnömokoklar küçük, alfa hemolitik koloniler yapar. Koloniler safrada çözünür; yani safrada erir ve üreme optokin ile inhibe olur. Kan kültürleri, pnömokoksik enfeksiyonların %15-25'inde pozitifdir. BOS kültürü menenjitte genellikle pozitifdir. Giderek artan sayıda suşun penisiline direnç kazanmasından ötürü ciddi enfeksiyonlarda antibiyotik duyarlık testlerinin yapılması zorunludur (27,28,54,55).

Tedavi: Pnömokokların çoğu penisilinler ve eritromisine duyarlıdır. Ağır pnömokoksik enfeksiyonlarda yeğlenecek ilaç penisilin G iken hafif pnömokoksik enfeksiyonlarda ağızdan penisilin V kullanılabilir. Penisiline duyarlı kişilerde eritromisin veya bunun uzun süre etkili, azitromisin gibi bir türevi kullanılabilir. ABD'de izolatların %25 kadarı, esas olarak penisilin-bağlayan proteinlerdeki değişiklikler nedeniyle penisiline düşük düzeyde direnç gösterir. İzolatların giderek artan bir yüzdesi, günümüzde %7 kadarı, penisilin-bağlayıcı proteinlerde çok sayıda değişikliği bağlanan yüksek düzeyde direnç göstermektedir. Bunlar Beta-laktamaz üretmez. Penisiline dirençli

pnömokoklarda yeğlenecek ilaç vankomisindir. Öte yandan, vankomisine karşı tolerans gösteren pnömokok suşları saptanmıştır (27,28,54,55).

Korunma: Antimikrobik ilaç tedavisinin etkinliğine karşın mortalite hızı yaşlılarda (yani 65 yaş üstü kişilerde) immün zorluklu (özellikle dalağı çıkarılmış) olgularda veya yatalak hastalarda yüksektir. Dünya çapında uygunsuz ve gereksiz antibiyotik kullanımı birçok bakteri tipine olduğu gibi pnömokok bakterisinde antibiyotikleri karşı direnç geliştirmesine neden olmuştur. Bu aşamada pnömokok aşısı çalışmaları bu tip hastaların enfeksiyonlardan korunmasında rol oynamıştır. Bu olguların polivalan (23-tip) polisakkarit aşısı ile bağışıklanması gerekir. İmmünojen olarak taşıyıcı bir proteine (difteri toksoidi) kenetlenmiş pnömokok polisakkarit içeren aşısı, en sık rastlanan 23 pnömokok serotipine ait polisakkaritleri içerir. Bu aşısı Şubat 2000'de FDA tarafından onaylanmıştır (56–61).

PNÖMOKOK AŞILARI

Streptokokus Pneumoniae'nin neden olduğu pnömokok enfeksiyonları nazofarenkstekli mikroorganizmanın ortakulak, sinüsler, trakeobronşiyal ağaç ve akciğere doğrudan yayılması ile ortaya çıkmaktadır. İnvaziv pnömokokkal hastalık ise mikroorganizmanın kana veya hematojen yayılım ile MSS, kalp kapakları daha az sıklıkla da eklemler ve peritoneal boşluğa yayılması şeklinde tanımlanır (27,28,54,55).

Mikroorganizma ilk kez 1881 de Pasteur ve Stenberg tarafından izole edilmiştir. Daha sonraki yıllarda pnömokokların tipleri, oluşturdukları immün yanıtlar incelenmiş ve 1911 yılından itibaren enfeksiyonları önlemek amacıyla aşısı üretim çalışmaları başlamıştır.

Aşısı uygulaması ile ilgili ilk önemli araştırma 1945 yılında 4 valanlı polisakkarid pnömokok aşısının askerlerde uygulanmasıdır. Aşısının daha fazla pnömokok tipine etki edebilmesi için yapılan çalışmalar sonucunda 1977 yılında 14 valanlı 1983 yılında da 23 valanlı polisakkarit pnömokok aşısı lisans almıştır. 1980' li yılların başında konjüge pnömokok aşısı üretimi çalışmaları başlamış ve 2000 yılında da konjüge pnömokok aşısı 6 hafta – 5 yaş arasındaki çocuklarda uygulanmak üzere lisans almıştır. Halen uygulanmak üzere lisans almış olan polisakkarit ve konjüge aşısı ölü bakteri aşısıdır. Pnömokok aşısı özellikle invaziv pnömokok hastalığı riski yüksek olan kişiler için önemlidir (Tablo IV-B) (56–61) .

TABLO IV-B: İnvaziv pnömokok enfeksiyonu için risk taşıyan çocuklar**Yüksek riskli (Riski belirlenmiş)**

1. Orak hücre anemisi, konjenital veya akiz aspleni, splenik disfonksiyon
2. HIV enfeksiyonu

Yüksek riskli (Riski tahmin edilen)

1. Konjenital immün yetmezlik
2. Kronik kalp hastalığı (Özellikle siyanotik konjenital kalp hastalığı ve kalp yetersizliği)
3. Kronik akciğer hastalığı (Yüksek doz oral kortikosteroidle tedavi edilen astım dahil)
4. Konjenital malformasyon, kafa travması veya nörolojik prosedürler nedeniyle BOS kaçağı
5. Kronik böbrek yetersizliği (Nefrotik sendrom dahil)
6. Maligniteler ve solid organ transplantasyonu nedeniyle radyoterapi veya immünsupresif tedavi almak
7. Diabetes mellitus
8. Koklear implant taşıyıcıları

Orta derecede riskli

1. Tüm 24–35 aylık çocuklar
2. Ev dışında bakılan 36–59 aylık çocuklar

Polisakkarit Pnömokok Aşısı

Yirmi üç valanlı polisakkarit pnömokok aşısı pnömokokun 23 farklı serotipinden elde edilen purifiye proteinleri ve bakterinin yüzey kapsülündeki uzun zincirli polisakkarit moleküllerini içerir. Pnömokokların bu aşıda bulunan 23 kapsüler serotipleri:1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F ve 33F'dir. Polisakkaritler izotonik salin solüsyonunda erimiş ve içine koruyucu olarak fenol veya tiyomersol eklenmiştir. Bu aşılarda adjuvan kullanılmamaktadır (56–61).

Polisakkarit pnömokok aşıları dondurulmadan, 2-8 santigrat derece arasında saklanmalıdır. Aşı bu koşullarla saklandığında 24 ay boyunca stabilitesini korur. Günümüzde sıklıkla uygulanmakta olan polisakkarit pnömokok aşıları Pneumovax 23 (Merck&Co) ve Pneumo 23 (Aventis Pasteur) adları ile pazarlanmaktadır (56–61).

Polisakkarit Pnömokok Aşısının Etkinliği

Yirmi üç valanlı polisakkarit pnömokok aşısının içindeki serotipler hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki invaziv pnömokok hastalıklarının % 90'ından sorumludur. Ancak aşının invaziv pnömokok hastalıklarını önlemedeki başarısı %60–70 düzeyindedir (1). Kapsüler polisakkaritler antikor üretimini birincil olarak T hücre bağımsız mekanizma ile gerçekleştirdikleri için immün sistemi henüz gelişmekte olan çocuklarda yeterli immün yanıt oluşturamazlar. İki ile beş yaş grubu çocuklarda aşıyı oluşturan suşlara bağlı gelişen invaziv hastalık sıklığını azaltmada % 62 etkin olduğu gösterilmiştir (1). Ancak orak hücre anemisi bulunan çocuklarda etkinliği daha düşüktür. Gelişmekte olan ülkelerde yapılan bir çok çalışmada aşının çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının sıklığını ve mortalite hızını azalttığı fakat otitis media sıklığına etkili olmadığı saptanmıştır (56–61).

Yaşlılar ve altta yatan ciddi hastalığı olan erişkinlerde aşıya alınan yanıt düşük olmakla beraber bu gruptaki bireylerde şiddetli pnömokok enfeksiyonu riski yüksek olduğu için aşı uygulaması önerilmektedir (56–61).

Gebeliğin erken dönemlerinde yapılan aşının emniyeti hakkında yeterli bilgi olmadığı için gebelik öncesi aşı önerilmektedir. Ancak 3. trimesterde yapılan aşının iyi tolere edildiği ve yeni doğan bebek içinde emniyetli olduğu gösterilmiştir. Gebeliğin son aylarında uygulanan aşının etkisi ile tip spesifik IgG antikorlarının transplasental olarak bebeğe geçtiği doğumdan sonrada anne sütünde bazı pnömokok serotiplerine karşı antikor düzeyinin yükseldiği saptanmıştır. Bu özellikleri nedeniyle maternal

immünizasyonun bebeği ilk 6 ayı boyunca ciddi pnömokok hastalıklarına karşı koruyabileceği bildirilmektedir (56–61).

Polisakkarit Pnömokok Aşısının Endikasyonları

İki yaş altındaki çocukların pnömokok kapsüler polisakkaritlerine karşı antikor cevabı yetersizdir. Bu nedenle polisakkarit pnömokok aşısı 2 yaş altındaki çocuklara önerilmemektedir (56–61).

Aşı önerilen gruplar şunlardır:

1- 65 yaş ve üzerindeki kişiler,

2- 2 yaşından büyük ve kalp hastalığı, orak hücreli anemi, akciğer hastalığı, diabetes mellitus, siroz, juvenil idyopatik artrit gibi kronik sağlık sorunu veya MSS enfeksiyonu riski yüksek (BOS sızıntısından dolayı) olanlar,

3- 2 yaşından büyük ve lenfoma, lösemi, böbrek hastalığı, AIDS, nefrotik sendrom, multipl myeloma, dalak hasarı, aspleni veya organ transplantasyonu gibi enfeksiyon hastalıklarına yatkınlığı olanlar,

4- 2 yaşından büyük ve uzun süreli steroid tedavisi, antikanser kemoterapi ve radyoterapi gibi enfeksiyonlara direnci azaltan ilaç veya tedavileri kullanmakta olanlar,

5- Alkolikler, tütün bağımlıları.

Polisakkarit pnömokok aşısı herhangi bir yaş grubunda akut otitis media sıklığını etkilemediğinden akut otitis media profilaksisi için polisakkarit aşı uygulanması önerilmemektedir.

Polisakkarit Pnömokok Aşısının Uygulama Şeması

Polisakkarit pnömokok aşısı tek doz olarak uygulanır. Aşı 0,5 ml dozda ve tercihen IM uygulanmaktadır. Influenza ve diğer çocukluk çağı aşıları ile eş zamanlı olarak farklı enjektörlerle ve farklı yerlerden yapılabilir (56–61).

Aşının normal dozu uygulandıktan sonra rutin olarak ek doz uygulanmasına gerek yoktur. Ancak şiddetli enfeksiyon için yüksek risk taşıyanlara 1 doz daha aşı uygulanması önerilmektedir. Özellikle cerrahi veya fonksiyonel aspleni, orak hücre anemisi, HIV, böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, lösemi, lenfoma, malign hastalıkları olanlarda ve immün sistemi etkileyen ilaçları kullanan olgularda aşı tekrarı önerilmektedir. (Tablo V-B). Ancak ilk aşıdan kısa süre sonra yapılan 2. aşının lokal ve sistemik yan etkilerinin fazla olması nedeniyle tekrar aşılanma ilk dozdan 2–4 yıl

sonra yapılmalıdır. Çocuk 10 yaşından küçük ise 2.doz ilk dozdan 3 yıl sonra, 10 yaşından büyük ise 5 yıl sonra önerilmektedir (56-61).

| TABLO V-B: Polisakkarit pnömokok aşısının tekrarı önerilen durumlar | |
|--|--|
| Aşılama | Tekrar aşılama |
| 2 yaş ve üzerindeki immün sistemi sağlıklı kişiler | |
| 1.>65 yaş 2.>65 yaş ve aşağıdaki durumlardan birisi varsa a)Fonksiyonel veya anatomik aspleni b)Kronik kalp ve akciğer hastalığı, diabetes mellitus, alkolizm, kronik karaciğer hastalığı, BOS kaçağı | 1.65 yaşından önce aşılanmış ve aşılamanın üzerinden en az 5 yıl geçmişse 2.10 yaşından büyükse, ilk aşıdan 5 yıl sonra 3.10 yaşında veya daha küçükse , ilk aşıdan 3 yıl sonra |
| 2 yaş ve üzerindeki immün sistem yetersizliği olan kişiler | |
| 1. HIV, konjenital immün yetersizlik, lösemi lenfoma, hodgkin hastalığı, multipl myeloma, malignite, immün süpresif veya steroid tedavisi, Kronik Böbrek Yetersizliği, organ veya kemik iliği transplantasyonu 2.Nefrotik sendrom | 1.İlk aşıdan 5yıl sonra 2.10 yaşında veya daha küçükse ilk aşıdan 3 yıl sonra |

Polisakkarit Pnömonok Aşısının Yan Etkileri

Polisakkarit pnömonok aşısı uygulananların % 30–50'sinde aşı yapılan yerde kızarıklık, ağrı, endurasyon, ödem gibi hafif reaksiyonlar görülebilir. Ateş, kas ağrıları veya çok şiddetli yerel reaksiyon görülme sıklığı %1 'den azdır. Nadiren ciddi allerjik reaksiyonlar olabilir. Lokal ve sistemik yan etkiler sıklıkla daha önce geçirilen enfeksiyonlar nedeniyle pnömonok polisakkaritlerine karşı antikor düzeyi yüksek kişilerde ortaya çıkmaktadır (Arthus-like fenomeni). Adenopati, deri irritasyonu, artralji, ürtiker, anafilaktik reaksiyonlar nadiren raporlanmıştır (56–61).

Polisakkarit Pnömonok Aşısının Kontrendikasyonları

- 1- Ateşli durumlarda, hastalığın akut safhasında ya da kronik hastalığın nüks ettiği durumlarda aşılamanın ertelenmesi önerilir.
- 2- Aşının içeriğindeki maddelerden herhangi birine karşı gerçekleşen alerji durumlarında
- 3- Hamileliğin ilk 3 ayı (56–61).

Konjüge Pnömonok Aşısı

Bu aşılardan hem içerdikleri serotipler ve taşıyıcı proteinler hemde konjugasyon kimyaları farklıdır. Halen lisans almış olan tek konjüge pnömonok aşısı Prevenar adı ile Wyeth firması tarafından üretilmektedir. Bu aşı bakterinin 7 tipine (4,6B,9V,14,18C,19F,23F) ait purifiye kapsüller polisakkaritin zararsız bir difteri toksinine bağlanması ile elde edilmiştir (56–61).

Konjüge Pnömonok Aşısının Etkinliği

Konjüge pnömonok aşısının hedef grubu bebekler ve 2 yaş altındaki çocuklardır. Bebekleri ve küçük çocukları kapsayan büyük gruplarla yapılan çalışmalarda aşının içindeki serotiplere bağlı gelişen invaziv pnömonok hastalığına karşı koruyuculuğun %70–97 arasında olduğu saptanmıştır. Preterm ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde aşının etkinliğinin ve koruyuculuğunun % 100 olduğu saptanmıştır. Yirmi dört aydan küçük bebeklerde pnömoni sıklığını belirgin şekilde azalttığını, akut otitis media sıklığını ise bir miktar düşürdüğünü gösteren çalışmalar vardır. Aşının ayrıca

nazofarengial pnömokok taşıyıcılığını azalttığı, böylece bakım evlerinde toplu bakım alan çocuklar arasında enfeksiyon sıklığının azaldığı gösterilmiştir. Konjüğe pnömokok aşısından sonra aşıda bulunmayan serotiplerin sıklığında artma saptanmışsa da bu artış enfeksiyon sıklığına yansımamaktadır (56–61).

Konjüğe Pnömokok Aşısının Uygulama Şeması

Aşı sıvı preparat halindedir ve adjuvan olarak alüminyum fosfat içermektedir. Sağlıklı çocuklarda doz sayısı çocuğun yaşına bağlı olarak değişmektedir. Yaş arttıkça uygulanması gereken doz sayısı azalmaktadır (Tablo V-B ve VI-B) (56–61).

a- Sağlıklı bebeklerde 2, 4, 6 ve 12–15 aylarda olmak üzere 4 doz uygulanır. Diğer çocukluk çağı aşıları ile eş zamanlı uygulanabilir.

b- İlk 6 ayda aşılanmamış bebekler için ilk doz 7–11 aylar arasında yapılırsa, 6–8 hafta ara ile 2 doz ve ilk dozdan 12–15 ay sonra bir booster doz önerilmektedir.

c- Eğer ilk doz 12–24 aylar arasında yapılmış ise 6–8 hafta ara ile 2 doz yapılır. Booster doza gerek yoktur.

d- 24–59 aylık daha önce hiç konjüğe pnömokok aşı uygulanmamış çocuklarda tek doz uygulanır. Ancak bu yaş grubundaki çocuklara rutin olarak konjüğe pnömokok aşı önerilmemektedir.

e- Herhangi bir nedenle elektif splenektomi yapılacak veya immün sistemi baskılayan tedavi alacak çocuklara aşı şeması bu uygulamalardan en az 2 hafta önce tamamlanmalıdır.

f- Düşük doğum ağırlıklı bebekler kronolojik yaşlarına uygun aşılanabilirler (3). İnvaziv pnömokok hastalıkları açısından bu yüksek risk taşıyan çocuklara önce konjüğe aşı, 2 yaşını geçtikten sonra da 1 doz polisakkarit pnömokok aşısının uygulanması önerilmektedir. Bu durumda konjüğe aşı ile polisakkarit aşı arasında 2 ay olması gerekmektedir. Tablo 4 te yüksek riskli çocukların aşı şeması görülmektedir. Hastalarına pnömokok enfeksiyonu taşıma riski düşük olduğu için, sağlık çalışanlarına pnömokok aşısı yapılması gereksizdir (56–61).

Konjüğe Pnömonok Aşısının Endikasyonları

Amerikan pediatri akademisi, konjüğe pnömonok aşısının 2 yaş altındaki tüm çocuklara uygulanmasını önermektedir. Ancak aşılama invaziv pnömonok hastalığı riski yüksek olan kişiler için daha önemlidir (Tablo III-B). Özellikle 2–5 yaş arasında ve orak hücreli anemi, dalak hasarı veya aspleni, kronik kardiyak veya pulmoner hastalık, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom, diabetes mellitus, AIDS veya immün sistemi bozan diğer hastalıkları olan çocuklarda kemoterapi veya steroid tedavisi gibi enfeksiyonlara direnci azaltan ilaç kullanan çocuklar en önemli endikasyon grubunu oluşturur (56–61).

İnvaziv pnömonok hastalığı için orta derecede risk taşıyan, özellikle kalabalık ortamlarda yaşayan, kronik olarak pasif şekilde sigara dumanı soluyan, aşılanmamış 2-5 yaş grubundaki çocuklara da pnömonok aşısı uygulanabilir. Bu çocuklara konjüğe veya polisakkarit pnömonok aşısı tek doz uygulanabilir (56–61).

Konjüğe aşı, 5 yaşından büyük çocuklar ve erişkinler içinde güvenli ve etkili olsa da polisakkarit aşının etkili olduğu serotip sayısı daha fazla olduğu için 5 yaş üzerindeki invaziv pnömonok hastalığı riski yüksek olan çocuklara polisakkarit aşı uygulaması önerilmektedir (56–61).

Konjüğe Pnömonok Aşısının Kontrendikasyonları

Yüksek ateş, şiddetli hastalık, aşıya karşı gelişen allerji varlığında aşı yapılmamalıdır (56–61).

Konjüğe Pnömonok Aşısının Yan Etkileri

Aşı uygulanan 2 yaş altındaki çocukların %10-20'sinde aşı yerinde ağrı, şişlik, eritem gibi yerel yan etkiler bildirilmiştir. Konjüğe aşı uygulamasından sonra özellikle primer aşılamanın 2 ve 3. dozlarından sonra 39 dereceye varan yüksek ateş görülebilir (56–61).

TABLO VI-B: Sağlıklı çocuklar için önerilen konjüge pnömokok aşısı şeması

| İlk dozdaki yaş | Primer doz sayısı | Booster doz |
|------------------------|--------------------------|---------------------|
| 2–6 ay | 6–8 hafta ara ile 3 doz | 12–15 aylarda 1 doz |
| 7–11 ay | 6–8 hafta ara ile 2 doz | 12–15 aylarda 1 doz |
| 12–23 ay | 6–8 hafta ara ile 2 doz | |
| 24–59 ay | 1 doz | |

TABLO VII-B: İnvaziv pnömokok hastalık için yüksek risk taşıyan çocuklar için önerilen aşısı şeması

| Yaş | Daha önce yapılan aşısı dozu | Önerilen aşısı cinsi ve dozu |
|------------|-------------------------------------|---|
| <23 ay | Yok | Konjüge aşısı, 4 doz |
| 24–59 ay | Konjüge aşısı, 4 doz | Polisakkarid aşısı, 1 doz |
| | Konjüge aşısı, 1–3 doz | Polisakkarid aşısı, 1 doz |
| | Polisakkarid aşısı, 1 doz | Konjüge aşısı, 2 doz |
| | Yok | Konjüge aşısı, 2 doz + polisakkarid aşısı, 1 doz |

GEREÇ- YÖNTEMLER

Çalışma yöntemi ve olgular: Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde JİA tanısı ile takip edilen her yaş grubundan 50 olgu (27 kız, 23 erkek) çalışmaya alındı. Hastaların tümüne JİA tanısı ILAR tanı ölçütlerine dayanılarak konulmuştu (32). Hastaların tanısal alt grup dağılımı ILAR tanı ölçütleri göz önüne alınarak, sistemik, oligoartiküler, poliartiküler, uzamış oligoartrit, juvenil psöriatik artrit, entezit ile ilişkili artrit ve diğer olacak şekilde yapıldı (32).

Tüm olgular remisyon döneminde ve CHAQ skorları 0.5 puanın altında idi (45–46). Hasta grubunda bulunan JİA'lı çocukların 11'i oligoartiküler JİA, 15'i poliartiküler JİA, 16'sı sistemik JİA, 6'sı EİA ve 2'si juvenil psöriatik artrit. Çalışmaya katılan olgular ile ilgili veriler Tablo 1'de özetlendi.

Jüvenil idyopatik artritli çocuklar kullanmış oldukları tedavilere göre kendi içlerinde alt gruplara ayrıldılar. Çalışmada yer alan çocukların aşılama sırasında 28'i kortikosteroid ve 38'i metotreksat kullanmakta idi. Çocukların hiç birisi TNF karşıtı ilaç kullanmamakta idi.

JİA'lı çocukların hiçbirisi daha önce pnömokok aşısı olmamıştı. Çalışmada yer alan çocukların hiç birisinde süregen akciğer hastalığı ve buna ait bir klinik bulgu bulunmamakta idi.

Kontrol grubu ise tamamen hastane dışından seçilmiş, daha önce pnömokok aşısı ile aşılanmamış ve son 2 yıl içinde akciğer enfeksiyonu geçirmemiş 24 (17 erkek, 7 kız) sağlıklı çocuktan oluşmaktaydı.

Çalışma İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, yerel etik kurulu tarafından onaylandı (441/10 Ocak 2005).

Aşılama: Her bir hasta ve sağlam çocuk olgusuna 0,5 cc Pneumo 23 (Sanofi, Aventis Pasteur) (1,2,3,4,5,6B,7F,8,9N,9V,10A,11A,12F,14,15B,17F,18C,19A,19F,20,22F,23F ve 33F) aşısı deltoit kası içine uygulandı. Aşılamaların tümü bir araştırmacı tarafından

yapıldı (BK). Daha önce aşılanmış olanlar ve herhangi bir aşıya karşı allerjik reaksiyon gösteren olgular çalışmaya alınmadı.

Klinik değerlendirme: Çalışmaya katılan olgular 7 ay boyunca düzenli olarak her ay klinik alevlenme oluşumu açısından araştırmacılarından birisi tarafından görüldü (ÖK). Hastalar her vizitte klinik durumları, aktif artritli eklem sayısı, CHAQ skorları ve pnömokok aşısı yan etkileri açısından değerlendirildi. Ebeveynlerden aşı yerinde kızarıklık, şişme, apse oluşumu, JİA ile ilişkili olmayan ateş gibi aşı yan etkisi olabilecek durumları aşılamadan ardından gelen on gün süresince günlük olarak kaydetmeleri istendi.

Bağışık yanıtın değerlendirilmesi: Aşılamadan hemen öncesinde ve 6 hafta sonrasında anti-polisakkarit kapsül protein (Anti-PKP) IgG ölçümü için hasta ve kontrol grubu olgularından kan alınarak serum ayrıldı. Serum örnekleri serolojik analiz testleri yapıncaya kadar -20 dereceye kadar soğutulmuş derin dondurucularda saklandı. Anti-PKP IgG düzeyleri ELİSA yöntemiyle belirlendi ve µg/ml olarak ifade edildi. Çalışmada kullanılan kit ise Anti-PKP IgG (enzyme immunoassay Kit, MK012, Binding Site, Ltd, UK) idi. Koruyucu antikor düzeyi 1 µg/ml ve daha üzeri olarak belirlendi. Serokonversiyon düzeyi ise anti-PKP düzey titresindeki en az 2 kat artış ve daha üzeri olarak kabul edildi. Ayrıca bağışık yanıt açısından 4 kat ya da daha üzeri titre artışları da kayıt edildi.

Ayrıntılı geçirilmiş akciğer hastalığı öyküsü de sorgulanan olgulardan yine aşı öncesi ve altı hafta sonrasında tam kan sayımı ve eritrosit çökme hızı ölçümleri de çalışıldı. Çocuklardan elde edilen anti-PKP IgG düzeyleri hastalardan elde edilen hastalıkla ilgili demografik veriler, kullanılan ilaçlar ve hastalık alt grubu göz önüne alınarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel hesaplamaların tümü SPSS 11.5 programında yapıldı. Anti-PKP IgG titresini geometrik ortalama titre ve grupların kendi arasında Kruskal-Wallis'in tek yönlü analiz varyansı ile kıyaslanmasıyla hesaplandı. Anlamlı olasılık değeri <0.05 kabul edildi.

Tablo I-C: Çalışmada yer alan hasta ve çalışma grubunun demografik özellikleri

| | Olgu sayısı | Kız/ Erkek | Ortalama güncel yaş | Ortalama hastalık başlangıç yaşı | Ortalama hastalık tanı yaşı | Ortalama hastalık süresi | Ortalama hastalık izlem süresi |
|--------------------------|--------------------|-------------------|---------------------------------------|---|--|--|---|
| Jüvenil İdyopatik artrit | 50 | 23 / 27 | 7.92 ± 3.66 yıl (sınır 2.4–17 yıl) | 4.4 ± 3.14 yıl (sınır 0.58–12 yıl) | 5.05 ± 3.44 yıl (sınır 0.66–13 yıl) | 3.51 ± 2.34 yıl (sınır 0.25–8.75 yıl) | 2.88 ± 2.1 yıl (sınır 0.17–6.83 yıl) |
| Sağlıklı kontrol | 24 | 7/17 | 8.55±2.9 yıl (sınır 4.5–14.1 yıl) | | | | |

TABLO II-C: Jüvenil idyopatik artritli olguların ILAR sınıflamasına göre dağılımı

| JİA alt grubu | Olgu sayısı | Yüzde |
|---------------------------|--------------------|--------------|
| Oligoartiküler JİA | 11 | 22 |
| Poliartiküler JİA | 15 | 30 |
| Sistemik JİA | 16 | 32 |
| Entesitle ilişkili artrit | 6 | 12 |
| Uzamış oligoartrit | 2 | 4 |
| Toplam | 50 | 100 |

SONUÇLAR

Çalışmada yer alan JİA'lı ve sağlıklı çocuklardan elde edilen demografik veriler birbirinden istatistiksel olarak farklı değildi. (Tablo I-C)

Aşı yanıtı ve antikor düzeyleri:

Aşılamanın altı hafta sonrasında JİA'lı çocukların 46'sı (92%) ve sağlıklı çocukların 23'ü (95.8%) olumlu bağışık aşı yanıtı geliştirdiler. Bu aşı yanıtı iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0.34$).

Bağışık yanıt sınırı 4 kat artış olarak alındığında ise, JİA'lı çocukların 39'u ve sağlıklı çocukların ise 17'si olumlu bağışık aşı yanıtı oluşturmuşlardı. Bu sınır değerinde aşı yanıtı oluşumu iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi.

Jüvenil idyopatik artritli hastalardan elde edilen anti-PKP Ig G düzeyleri sağlıklı çocuklara göre belirgin olarak düşüktü ($p=0.004$ ve $p=0.029$). (Tablo I-D)

Elde edilen aşı yanıtları hastalık alt gruplarına göre farklı değildi.

Oluşan aşı yanıtı ve antikor düzeyleri başlangıçta ve aşılama sonrasında JİA'lı ve sağlıklı çocuklarda cinsiyete göre farklılık göstermemekte idi.

Her iki grupta yer alan çocukların güncel yaşları ile başlangıç ve aşılama sonrası anti-PKP IgG düzeyleri birbirleri ile ilişkili değildi ($r=0.15$, $r=0.14$; $p>0.05$). Aynı şekilde aşı yanıtları da yaş gruplarına göre farklı değildi.

Tedaviden etkilenme:

Metotreksat kullanan ($n=38$) ve kullanmayan JİA'lı olguların başlangıç ve aşılama sonrası anti-PKP değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p=0.049$ ve $p=0.035$). (Tablo II-D)

Benzer farklılık prednisolon kullanan ($n=28$) ve kullanmayan JİA'lı olgular arasında da saptanmıştı ($p=0.012$ ve $p=0.029$). JİA'lı olgularda elde edilen anti-PKP düzeyi prednisolon dozu ile negatif ilişkiliydi ($p=0.018$). (Tablo II-D).

Klinik alevlenme:

Aşılama sırasında hiçbir hastada klinik alevlenme bulguları gözlenmedi. Aşılamadan 4 ay sonra bir sistemik JIA'lı olguda alevlenme oluştu.

Aşılama yan etkileri:

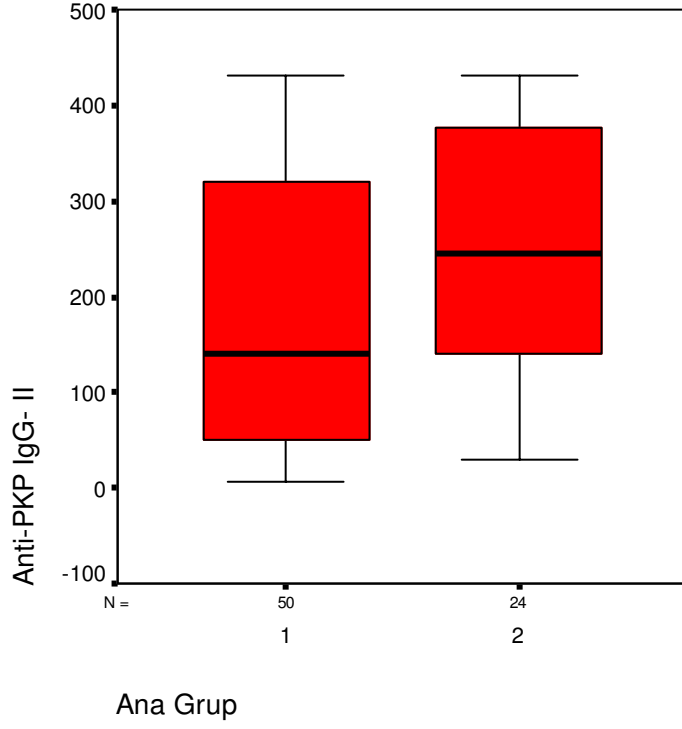
Çalışmada yer alan hiçbir JIA'lı ve sağlıklı çocukta aşılamaya bağlı olarak ortaya çıkan herhangi bir yan etki ve yerel reaksiyon görölmedi.

Tablo I-D: Çalışma grubundan elde edilen anti-PKP değerlerinin geometrik ortalamaları

| | Aşı Öncesi Anti-PKP µg/l | Aşı Sonrası Anti-PKP µg/l | 2 Kat Artış | 4 Kat Artış |
|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------|
| Jüvenil idyopatik artrit | 10.43 (sınır 0.2–263.97) | 110.44 (sınır 5.8–431.51) | 46 Olgu (% 92) | 39 Olgu (% 78) |
| Sağlıklı Kontrol | 27 (sınır 2.95–168.34) | 201.55 (sınır 29.38–431.51) | 23 Olgu (% 95.8) | 14 Olgu (% 58.3) |

Tablo II-D: Jüvenil idyopatik artritli çocuklardaki anti-PCP IgG düzeylerinin tedavi seçeneklerine göre değişimi

| | Aşı öncesi Anti-PCP µg/l (GMT) | Aşı sonrası Anti-PCP µg/l (GMT) |
|---|---|--|
| Metotreksat kullanan JİA (n=38) | 8.83 (sınır 0.2–62.36) | 96.02 (sınır 12.2–431.51) |
| Steroid kullanan JİA (n=28) | 9.75 (sınır 0.59–62.36) | 77.85 (sınır 5.8–431.51) |
| Metotreksat kullanmayan JİA (n=12) | 16.13 (sınır 1.88–263.97) | 171.99 (sınır 5.8–431.51) |
| Steroid kullanmayan JİA (n=22) | 11.61 (sınır 0.2–263.97) | 172.35 (sınır 18.8–431.51) |



Resim I-D: Aşılama sonrası jüvenil idyopatik artritli ve sağlıklı çocuklarda anti-PKP IgG düzeylerinin dağılımı (Grup I. Jüvenil idyopatik artrit, Grup II: Sağlıklı çocuk)

TARTIŞMA

Sağlıklı toplum ile karşılaştırıldığında romatoid artritli ve diğer kronik romatizmal hastalığı olan kişilerde enfeksiyon riski iki kat ve daha fazla artmış olup; bu enfeksiyonlar JİA'da da mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir (19). Bu durum kısmen romatizmal hastalığa eşlik eden bozuk immün düzenleme nedeniyle olabileceği gibi daha büyük bir olasılıkla bu hastaların aldığı bağışıklık baskılayıcı tedaviye ikincil olarak ortaya çıkmış olabilir. Kullanılan uzun etkili ilaçlar ile lenfosit proliferasyonunun baskılanması bu olayın altta yatan anahtar mekanizmalarından yalnızca bir tanesi belki de en önemlisidir (19,21,26).

Bağışıklık sistem fonksiyonunu değiştiren ilaçların tümü konağın immün sistem fonksiyonlarına zarar verebilmektedir (Enfeksiyon ve aşuya karşı vücudun verdiği bozuk antikör cevabı gibi). Aşuya karşı azalmış yanıt kemoterapi gören kanserli hastalarda da ortaya çıkabilmektedir. Bu anormal immünglobulin yanıtı birincil hastalıktan kaynaklanabileceği gibi yoğun kemoterapiden de kaynaklanabilir (21,26).

Süregen romatizmal hastalığı olan kişilerde 23 valant polisakkarit pnömokok aşısının güvenilirliği ve immünolojik etkinliği halen tartışmalıdır (22–26). Biz de JİA'lı hasta grubumuzda ve yaş olarak aynı gruba giren sağlam çocuklardan oluşan kontrol grubumuzda bu tartışmalı konuyu çocukluk çağında ilk kez değerlendirdik. Aşılamanın altı hafta sonrasında JİA'lı çocukların %92'si ve sağlıklı çocukların %95.8'i pozitif aşı yanıtı geliştirdiler. Bu aşı yanıtı iki grup arasında farklı değildi. Bu noktada tartışmalı olsa da bizler antikör düzeyindeki iki kat artışı yeterli bağışık yanıt sınırı olarak kabul etmiştik (24). Dört kat artışta bağışık yanıt olarak kabul edilse bile sonuç değişmemekte idi. Bu noktada JİA'lı çocuklarında sağlıklı çocuklardan farklı olmayan bağışık yanıt geliştirmeleri önemli bir veri idi.

Sağlıklı çocuklardan elde edilen anti-PKP IgG düzeyleri başlangıçta ve aşılama sonrasında JİA'lı çocuklara göre belirgin olarak yüksekti. Bu çocukların tümünde başlangıçta anti-PKP IgG düzeylerinin saptanması daha önce geçirilmiş pnömokok enfeksiyonlarına bağlandı. Ama JİA'lı çocuklarda antikör düzeyinin sağlıklı

çocuklara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük olmasının hem hastalığa hem de kullanılan tedaviye bağlı olabileceği düşünüldü.

Aşılama sırasında MTKS kullanan ve kullanmayan JİA'lı olguların başlangıç ve aşılama sonrası anti-PKP değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptandı. Benzer farklılık prednisolon kullanan ve kullanmayan JİA'lı çocuklar arasında da saptanmıştı. Çalışmamızda da MTKS ve kortikosteroid kullanımının JİA'lı çocuklarda 23 valant pnömokok aşısına antikor yanıtı oluşumunun daha az olmasında etkili bir faktör olduğu gösterildi. Yapılan erişkin pnömokok aşılması çalışmalarında MTKS kullanımı aşı yanıtının oluşumunu olumsuz yönde etkilerken, prednisolon kullanımının olumsuz bir etkisi olmadığı bildirilmiştir. Bundan dolayı prednisolon kullanımının aşı yanıtını olumsuz yönde etkilemesi çalışmamızda saptanan önemli verilerden birisidir.

Kapetanovic ve arkadaşları (25) standart 23 valant pnömokok aşısı ile romatoid artritli erişkin hastalarda aşıya karşı immün yanıtın oluştuğunu fakat bunun MTKS tedavisi ile bozulduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada saptanan en önemli veri ise oluşan antikor yanıtının prednisolon tedavisinden etkilenmemesidir.

Mease ve arkadaşları (24) da etanersept tedavisi alan psöriyatik artritli erişkin hasta ve kontrol grubunda pnömokok aşısına yanıtı benzer bulmuştur. Metotreksat kullanımı ve ileri yaşı aşıya karşı antikor cevabında kötü prognoz faktörü olarak belirlemişlerdir. Yaptıkları çalışmada psöriyatik artrit'li hasta grubu aşıya karşı belirgin bağışık yanıt oluşturmuştur.

Erişkin çalışmalarında hastaların yaşı özellikle oluşacak bağışık yanıt için olumsuz bir etken olarak gösterilirken çalışmamızda yaş ile oluşan aşı yanıtı ve antikor düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı(22–25). Bu da çocukluk çağında pnömokok aşısına karşı oluşan yanıtın yaştan bağımsız bir faktör olduğunu gösterdi.

Elkayam ve arkadaşları (22,23) farklı romatizmal hastalığı olan hastalarda pnömokok aşı yanıtının hastalık alt grubundan etkilendiğini belirtmelerine karşın heterojen bir hastalık grubu JİA'lı olgularımızda hastalık alt grubunun aşı yanıtını etkilemediğini gösterdik.

Çeşitli aşılarda özellikle de tetanos toksoidi ve rekombinant hepatit B aşısının uygulamasından sonra romatoid artrit başlayabileceği ya da aktifleşebileceği bildirilmiş olsa da pnömokok aşısının güvenle kullanılabilirliği diğer erişkin çalışmalarında gösterilmiştir (21,26). Ayrıca aşılama hastalığın tedavi yanıtını etkileyebileceğini göz önüne alarak çalışmayı remisyonda olan JİA olgularımız

üzerinde yürüttük. Çalışma süresince hiçbir olgumuzun hastalık aktivitesinde artış saptamadık. Yalnızca, aşılardan 4 ay sonra bir sistemik JIA'lı olguda alevlenme oluştu. Buda bize pnömokok aşısının çocuklarda remisyon döneminde güvenle kullanılabilceğini gösterdi.

Ayrıca çalışmada yer alan hiçbir çocukta yerel aşı reaksiyonu ya da başkaca bir sistemik reaksiyon gözlenmedi. Bu da yine aşının güvenle kullanılabilceğini gösteren bir veridir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılıklarından ve zayıf yanlarından birisi de çalışmada yer alan hiçbir çocuğun anti-TNF ilaç kullanmaması idi. Yapılan erişkin çalışlarında anti-TNF ilaçların pnömokok aşılmasını olumsuz etkilemediği belirtilmesine karşın benzer çalışmaların çocuklarda da yapılması vazgeçilmez bir zorunluluktur.

Sonuç olarak, çalışmamız 23 valant pnömokok aşısının, JIA hastalarında güvenle kullanılabilceğini ve yeterli antikor cevabı oluşturarak etkin bir aşı yanıtı oluşturduğunu göstermektedir. Söz konusu, aşı yanıtı kullanılan MTX ve prednisolon tedavisinden olumsuz yönde etkilenmekte, hastalık alt tipinden ise etkilenmemektedir. Eğer aşı uygulanacak ise ilaç dozlarının en aza indirildiği dönemde ya da hastalığın başlangıç döneminde yapılmalıdır. Fakat aşı yanıtının etkin olup olmadığının tam olarak bilinmemesinden ötürü daha geniş çaplı ve olgu sayılı çalışmalara gereksinim vardır.

SONUÇLAR

1- Polisakkarit pnömokok aşısı hem sağlıklı hem de bağışıklık sistemi baskılanmış jüvenil idyopatik artritli çocuklarda güvenle kullanılabilen bir aşıdır.

2- Jüvenil idyopatik artritli çocuklar pnömokok aşısına karşı yeterli aşı yanıtı oluşturmaktadır.

3- Jüvenil idyopatik artritli çocuklarda oluşan aşı yanıtı ve anti-PKP IgG düzeyleri metotreksat ve prednisolon tedavisinden olumsuz yönde etkilenmektedir.

4- Jüvenil idyopatik artritli çocuklarda oluşan aşı yanıtı ve anti-PKP IgG düzeyleri yaştan, hastalık alt tipinden ve hastalık süresinden olumsuz yönde etkilenmemektedir.

5- Jüvenil idyopatik artritli çocuklara eğer pnömokok aşısı uygulanacak ise ilaç dozlarının en aza indirildiği dönemde ya da hastalığın başlangıç döneminde yapılmalıdır.

6- Aşılamaya bağlı olarak hem sağlıklı hem de jüvenil idyopatik artritli çocuklarda yerel aşı reaksiyonu ya da sistemik bir bulgu saptanmamıştır.

ÖZET

Streptococcus pneumoniae sık görülen solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinden birisidir. Jüvenil idyopatik artritli (JİA) çocuklarda bu etkene bağlı olarak enfeksiyonların ortaya çıkması hem JİA klinik bulgularında ağırlaşmaya hem de ciddi solunum yolları rahatsızlıklarına yol açmaktadır. Bundan ötürü bu enfeksiyondan aşı yolu ile korunmak özellikle immün sistemi kullanmış oldukları tedaviden ötürü baskılanmış olan bu çocuklarda önem kazanmaktadır. Bu çalışma ile JİA'lı çocuklardaki pnömokokkal aşı yanıtının oluşup oluşmadığının, oluşan bu yanıtın JİA alt grubundan ve kullanılan tedavilerden etkilenip etkilenmediğinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya 50 JİA'lı ve 24 sağlıklı çocuk alındı. JİA'lı çocukların tümünde hastalık remisyon döneminde idi. Çocukların tümüne 23-valant pnömokok aşısı uygulandı. Başlangıçta ve aşılamadan 6 hafta sonra çocukların tümünden serum örnekleri alınıp, bu örneklerde ELISA yöntemi ile anti-pnömokokkal kapsüler polisakkarid (PKP) IgG düzeyleri ölçüldü. Bu düzeylerde aşılama sonrası 2 kat ya da daha çok artış olması olumlu aşı yanıtı olarak kabul edildi.

Aşılamadan altı hafta sonrasında JİA'lı çocukların 46'sı (% 92) ve sağlıklı çocukların 23'ü (% 95.8) olumlu aşı yanıtı geliştirdiler. Bu aşı yanıtı iki grup arasında farklı değildi ($p=0.34$). Sağlıklı çocuklardan elde edilen anti-PKP IgG düzeyleri başlangıçta ve aşılama sonrasında JİA'lı çocuklara göre belirgin olarak yüksekti ($p=0.004$ ve $p=0.029$). Aşılama sırasında metotreksat kullanan ($n=38$) ve kullanmayan JİA'lı olguların başlangıç ve aşılama sonrası anti-PKP değerleri arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ($p=0.049$ ve $p=0.035$). Benzer farklılık prednisolon kullanan ($n=28$) ve kullanmayan JİA'lı çocuklar arasında da saptanmıştı ($p=0.012$ ve $p=0.029$). JİA'lı olgularda elde edilen anti-PKP düzeyi prednisolon dozu ile ters ilişkili idi ($p=0.018$). Elde edilen aşı yanıtları hastalık alt grubuna göre farklı değildi. Aşılama sırasında hiçbir hastada alevlenme görülmedi. Aşılamadan 4 ay sonra bir sistemik JİA'lı olguda alevlenme oluştu.

Sonuç olarak, JİA'lı olgularda pnömokok aşısına karşı yeterli aşı yanıtı oluşmaktadır. Söz konusu aşı yanıtı kullanılan metotreksat ve prednisolon tedavisinden olumsuz etkilenmekte, fakat hastalık alt grubundan etkilenmemektedir. Eğer pnömokok aşısı JİA'lı çocuklara uygulanacak ise ilaç dozlarının en aza indirildiği dönemde yapılmalıdır.

ABSTRACT

Background and objective: *Streptococcus Pneumoniae* is the most common bacterial cause of upper respiratory tract infections worldwide and also causes a variety of other suppurative infections. The infections caused by *S. Pneumoniae* can deteriorate the clinical picture in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and also can cause severe invasive respiratory tract infections. The vaccination and prevention of pneumococcal disease is of great importance in these children with JIA, by whom the effective drug treatment suppresses the immune system and the immunological response. The aim of this study is to evaluate the responsiveness of children with JIA to pneumococcal vaccine and to determine whether the response was influenced by disease subtype and immunosuppressive treatment.

Methods: 50 patients with JIA (all in remission) and 24 healthy children were included in the study. All children were vaccinated with 23-valent pneumococcal vaccine. Serum samples were collected from each child at the beginning and six weeks after the vaccination in order to determine anti-pneumococcal capsular polysaccharide (PCP) IgG levels by ELISA. A two-fold or more rises in antibody titer after the vaccination was considered as positive immune response.

Results: Six weeks after the vaccination 46 (92%) children with JIA and 23 (95.8%) healthy children developed an effective antibody response. This vaccine responsiveness was not different between two groups ($p=0.34$). The anti-PCP IgG levels of healthy children were significantly higher than anti-PCP IgG levels of children with JIA at the beginning and after the vaccination ($p=0.004$ and $p=0.029$). The anti-PCP IgG levels of children at the beginning and after the vaccination showed a significant difference between children who were receiving methotrexate ($n=38$) and who were not ($p=0.049$ and $p=0.035$, respectively). A similar trend of difference was noted between patients who were under prednisolon treatment ($n=28$) and who were not ($p=0.012$ and $p=0.029$). The anti-PCP levels of children with JIA showed a negative correlation with prednisolone dose ($p=0.018$). The vaccine response was not affected by disease subtype. None of JIA patients experienced an

activation of the disease during the vaccination. Four months after the vaccination one of the children with systemic JIA demonstrated a flare up.

Conclusions: Children with JIA had an adequate response to pneumococcal vaccine and the response was influenced by MTX and prednisolone treatment, but was not affected by disease subtype. The vaccine should be undertaken during the time period when the child receiving the smallest possible dose of the immunosuppressive therapy.

KAYNAKLAR

- 1- Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am* 2005;52:413–42
- 2- Petty RE, Cassidy JT. Chronic arthritis in childhood. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier Saunders Company 2005:206-60
- 3- Schneider R, Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28:503-30
- 4- Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Jüvenil idyopatik artrit. *Klinik Gelişim* 2006;19:8–23
- 5- Kasapçopur Ö, Arısoy N. Jüvenil idyopatik artrit. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38:8–19
- 6- Dewitt EM, Sherry DD, Cron RQ. Pediatric Rheumatology for the adult rheumatologist I: Therapy and dosing for pediatric rheumatic disorders. *J Clin Rheumatol* 2005;11:22–33
- 7- Özdoğan H, Kasapçopur Ö. Jüvenil idyopatik artritler. Karaaslan Y, Oksel F (editor): *Romatizmal Hastalıklar Tedavi El Kitabı*, MD yayıncılık 2003; 158–168.
- 8- Mason TG, Reed AM. Update in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53:796–9
- 9- Kasapçopur Ö. Çocukluk çağı romatizmal hastalıkları. Hamuryudan V (editor): *Modern Tıp Seminerleri (13): Artritler*, Güneş Kitabevi Yayınları, 2000; 126–137
- 10- Prieur AM, Dougados M. *Pediatric Rheumatology*. Baillieres Clinical Rheumatology. 1998;12:181-374
- 11- Maini RN, Zvaifler NJ. Rheumatoid arthritis and other aynovial disorders. In: Klippel JH, Dieppe PA (ed) *Rheumatology* Mosby-Wolfe 2004: 5.17.1-5.25.10
- 12- Warren RW, Perez MD, Curry MR, Wilking AP, Myones LB. Juvenile Idiopathic Arthritis (Juvenile Rheumatoid Arthritis). In *Arthritis and Allied Conditions* Ed. Koopman WJ, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001
- 13- Carty SM, Snowden N, Silman AJ. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 2003;30:425–9

- 14- Leirisalo-Repo M. Early arthritis and infection. *Cur Opin Rheumatol* 2005;17:433–9
- 15- Albert LJ. Infection and rheumatoid arthritis: guilt by association? *J Rheumatol* 2000;27:564–6
- 16- Altun S, Kasapcopur O, Aslan M, Karaarslan S, Koksal V, Saribas S, Ergin S, Arisoy N, Kocazeybek B. Is there any relationship between *Chlamydia pneumoniae* infection and juvenile idiopathic arthritis? *J Med Microbiol.* 2004;53:787–90
- 17- Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005;1671–84
- 18- Singer NG, Scalzi LV. Remittive agents in pediatric rheumatology. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:571–6
- 19- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O’Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection with rheumatoid arthritis compared with controls. *Arthritis Rheumatism* 2002;46:2287–93
- 20- Kasapcopur O, Cullu F, Kamburoglu-Goksel A et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1128–30.
- 21- Casswall T, Fischler B. Vaccination of the immunocompromised child. *Exp Rev Vac* 2005;4:725–38
- 22- Elkayam O, Paran D, Caspi D et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 2002;34:147–53.
- 23- Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis. and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;333:283-8
- 24- Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2004;31:1356–61
- 25- Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2006;45:106–11

- 26- Gluck T. Vaccinate your immunocompromised patients! *Rheumatology* 2006;45:9–10
- 27- Pickering LK (eds). Red Book: 2006 reports of the committee on infectious disease. Pneumococcal infection. American Academy of Pediatrics, 27th Edition 2006:525–37
- 28- Örtqvist A, Hedlund J, Kalin M. Streptococcus Pneumoniae: Epidemiology, risk factors and clinical features. *Sem Resp Crit Care Med* 2005;26:563-74
- 29- Davies K, Woo P. Immunization in rheumatic diseases of childhood: an audit of the clinical practice of British paediatric rheumatology group members and a review of the evidence. *Rheumatology* 2002;41:937-41
- 30- Malleson PN, Tekano JL, Scheifele DW, Weber JM. Influenza immunization in children with chronic arthritis: a prospective study. *J Rheumatol* 1993;20:1769-73
- 31- Kanakoudi-Tsakalidou F, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Tsitsami E, Kyriazopoulou-Dalaina V. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:589–94
- 32- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International league of associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390–2
- 33- Duffy CM, Colbert RA, Laxer RM, et al. Nomenclature and classification in chronic childhood arthritis: Time for a change? *Arthritis Rheum* 2005; 52:382-385
- 34- Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O et al. Prevalence of JCA and familial Mediterranean fever in Turkey: A field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445-9
- 35- Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Dede H et al. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9:431-5
- 36- Kasapçopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y et al. Uveitis and antinuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatrics* 2004;41:1035–1039
- 37- Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Pover WJ, Foster S. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology* 1996;103:365-74
- 38- Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000 43:1849-57

- 39- Rosenberg AM, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum* 1982;25:1041-47
- 40- Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthropathies *Rheum Dis Clin N Amer* 2002;28:531-60
- 41- Özdoğan H, Kasapçopur Ö. Jüvenil Spondilartropatiler. *Katkı* 1999;20:803-10
- 42- Kasapçopur Ö, Demirli N, Özdoğan H et al. Evaluation of classification criteria for juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheumatol Int* 2005; 25:414-18
- 43- Turkish FMF study group. Familial Mediterranean fever in Turkey: results of a nationwide multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:1-11
- 44- Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, et al. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1989;32:1007-13
- 45- Özdoğan H, Ruperto N, Kasapçopur Ö et al. The Turkish version of childhood health assesment questionnaires (CHAQ) and the child health questionnaires. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19 (suppl 4):S158-S162
- 46- Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1202-9.
- 47- Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;109:109–15
- 48- Kasapçopur Ö, Taşdan Y, Sever L, Çalışkan S, Arısoy N. Jüvenil romatoid artrit tedavisinde intraartiküler steroid kullanımı. *Türk Pediatri Arşivi* 1997;32:31-5
- 49- Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases: *Arthritis Rheum* 1998; 41: 381- 91.
- 50- Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, Lemelle I, Pillet P, Bost M, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1093-101.
- 51- Markam A, Lamb HM. Infliximab: A review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000;59:1341–59.
- 52- Horneff G, Schmeling H, Beidermann T et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1638–44
- 53- Kasapçopur Ö, Arısoy N. Bağışıklama, aşular ve çocukluk çağı romatizmal hastalıkları. *Katkı* 1999;20:833–7
- 54- Sinanotis CA, Sinanotis AC. Community-acquired pneumoniae in children. *Curr Opin Pulm Med* 2005;11:218–25

- 55- McCracken GH Jr. Diagnosis and management of pneumonia in children. *Pediatr Inf Dis J* 2000;19:924–928
- 56- Ulukol B. Pnömonokok aşılıarı. *Klinik Gelişim* 2005;18:44-50
- 57- Örtqvist A. Pneumococcal vaccination: current and future issues. *Eur Respir J* 2001;18:184-95
- 58- Roux AD, Lode H. Pneumococcal vaccination. *Eur Respir J* 2005;26:982–3
- 59- Levin OS, O'Brien KL, Knoll M et al. Pneumococcal vaccination in developing countries. *Lancet* 2006;367:1880–3
- 60- Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: *Vaccines*, ed. by Plotkin SA, Orenstein WA, 4th Ed. Elsevier Inc; 2004:529–88
- 61- Eskola J, Black S, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccine. In: *Vaccines*, ed. by Plotkin SA, Orenstein WA, 4th Ed. Elsevier Inc. 2004:589–624