

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

JÜVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA ATOPI YATKINLIĞININ ARAŞTIRILMASI

Uzmanlık Tezi

Dr. Pınar Özge AVAR AYDIN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Haluk ÇOKUĞRAŞ

İSTANBUL

2018

I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince akademik bir çalışma ortamı sunan, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren ve manevi desteklerini esirgemeyen İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanları sayın Prof. Dr. Ahmet Tayyar ARVAS ve sayın Prof. Dr. Salim ÇALIŞKAN başta olmak üzere, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm değerli öğretim üyelerine,

Tıp ve uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan, tez çalışmamın her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yakın desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Haluk ÇOKUĞRAŞ'a,

Çalışma disiplini ve hekimlik mesleğine olan sevgi ve saygısı ile tüm öğrencilerine örnek olan gerek uzmanlık eğitimimde gerek tez konumun belirlenmesi, tezimin planlanması ve diğer tüm aşamalarında büyük emeği olan, desteğini ve yakınlığını her zaman hissettiğim sayın Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR'a,

Bana çocuk hekimliğini sevdiren ve bu alana yönelmemi sağlayan, bilgi ve birikimlerini cömertçe paylaşan, bilimsel düşünce tarzlarını ve klinik yaklaşımlarını örnek aldığım, öğrencileri olmaktan her zaman onur duyduğum sayın Prof. Dr. Yıldız CAMCIOĞLU ve sayın Prof. Dr. Tülin Tiraje CELKAN'a,

Tez çalışmamda katkı ve yardımlarını esirgemeyen sayın Uz. Dr. Serdar NEPESOV ve sayın Uz. Dr. Kenan BARUT başta olmak üzere, hemşirelerimiz sayın Gülizar DEMİRLİ ve Günseli AY'a, tıbbi sekterlerlerimiz sayın Burak ÜZMEZ ve Nurgül YÜCE'ye,

Birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm yan dal uzmanlık ve uzmanlık öğrencisi hekimlere, klinik ve poliklinik hemşire ve çalışanlarına,

Tez çalışmama katılan tüm hasta ve hasta yakınlarına,

Sonsuz sevgi ve destekleri ile bana güç veren biricik kardeşim, babam ve tüm aileme,

Varlığıyla hayatıma anlam katan, desteğini ve sevgisini esirgemeyen sevgili eşim Emrah'a ve bana annelik duygusunu yaşatan canım kızım Kalben'e,

Ve son olarak; beni okutan ve bugünlere getiren, bana her koşulda güvenen, koşulsuz sevgi ve desteğiyle her zaman yanımda olan, hayattaki en büyük şansım canım anneme en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Pınar Özge AVAR AYDIN

II. İÇİNDEKİLER

I. ÖNSÖZ.....	ii
II. İÇİNDEKİLER.....	iii
III. BEYAN.....	v
IV. TABLOLAR	vi
V. ŞEKİLLER	viii
VI. KISALTMALAR.....	ix
VII.EKLER.....	xi
i. Aydınlatılmış Onam Formu.....	xi
ii. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu	xiii
iii. Alerjik Hastalıklar ve Astım Tarama Çalışması Anket Soruları	xiv
iv. Klinik Araştırma Formu	xxxiii
v. Hastalık Aktivitesi Değerlendirme Formu	xxxv
vi. Juvenil Artrit Hastalık Aktivite Skorlaması	xxxvi
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	4
3. GİRİŞ.....	7
4. GENEL BİLGİLER	9
4.1. Juvenil İdiyopatik Artrit	9
4.1.1. Klinik Bulgular ve Sınıflama	9
4.1.2. Epidemiyoloji.....	9
4.1.3. Etiyopatogenez.....	11
4.1.4. Alt Gruplar ve Klinik Özellikleri	13
4.1.5. Tedavi ve Klinik Seyir	16
4.2. Alerjik Hastalıklar	19
4.2.1. Astım, Alerjik Rinit, Atopik Dermatit	19
4.2.2. Epidemiyoloji.....	22

4.2.3. Etiyopatogenez	23
4.2.4. Tanı Testleri	25
4.2.5. Tedavi ve Klinik Seyir	26
4.3. Otoimmün Hastalık ve Alerji İlişkisi.....	28
5. AMAÇ	33
6. GEREÇ VE YÖNTEM	34
6.1. Alerji Sorgulama Anketi.....	34
6.2. Laboratuvar Testleri	36
6.3. Cilt Prik ve Solunum Fonksiyon Testleri	36
6.4. Juvenil İdiyopatik Artrit Hastalık Değerlendirmesi	38
6.5. İstatistiksel Çalışma.....	38
7. BULGULAR	39
7.1. Olguların Demografik Özellikleri	39
7.2. Juvenil İdiyopatik Artrit Tanılı Hastaların Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikleri	41
7.3. Alerji Sorgulama Anketi Sonuçları	43
7.4. Alerji Yakınmaları Olan ve Olmayan Olguların Laboratuvar Özellikleri.....	46
7.5. Juvenil İdiyopatik Artrit ve Alerjik Hastalığı Olan Olgularda Hastalık Seyirleri	47
7.6. Cilt Prik ve Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları	49
7.7. Juvenil İdiyopatik Artrit ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması.....	50
7.8. Juvenil İdiyopatik Artrit Olgularının Diğer Klinik Özellikleri ve İmmünglobulin Değerleri	51
8. TARTIŞMA	56
9. SONUÇ.....	61
10. KAYNAKLAR.....	62

III. BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir safhasında etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Pınar Özge AVAR AYDIN



IV. TABLOLAR

Tablo 1. Jüvenil idiyopatik artrit sınıflama ölçütleri	10
Tablo 2. Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi sınıflamasına göre jüvenil idiyopatik artrit tanı grupları, sıklık, başlangıç yaşları ve cinsiyet dağılımları	14
Tablo 3. Otoimmün ve alerjik hastalıkların insidans ve prevalanslarının karşılaştırıldığı çalışmalar.....	29
Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşa ve cinsiyete göre hemoglobin ve hematokrit alt sınırları	38
Tablo 5. Jüvenil idiyopatik artrit ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin dağılımı	40
Tablo 6. Jüvenil idiyopatik artrit tanılı olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri	42
Tablo 7. Jüvenil idiyopatik artrit ve kontrol grubunda alerji dağılımı	43
Tablo 8. Jüvenil idiyopatik artrit ve kontrol grubunun alerji sorgulama anketi sonuçlarının kıyaslanması	44
Tablo 9. Alerji yakınması olan ve olmayan gruplarda doğum, doğum sonrası ve aile özellikleri	45
Tablo 10. Alerji yakınması olan ve olmayan gruplarda yaşam koşulları, aşılar ve geçirilen enfeksiyonlar	46
Tablo 11. Alerji yakınması olan ve olmayan grupların laboratuvar bulgularının dağılımı.....	47
Tablo 12. Jüvenil idiyopatik artrit tanı gruplarına göre alerji dağılımı	48
Tablo 13. Alerjisi olan ve olmayan jüvenil idiyopatik artrit olgularının hastalık aktivasyon belirteçleri.....	48
Tablo 14. Alerjisi olan jüvenil idiyopatik artrit ve kontrol gruplarında cilt prik testi sonuçları	49
Tablo 15. Alerjisi olan jüvenil idiyopatik artrit ve kontrol gruplarında solunum fonksiyon testi sonuçları	50
Tablo 16. Jüvenil idiyopatik artrit ve kontrol grubunda laboratuvar bulgularının dağılımı.....	51
Tablo 17. Jüvenil artrit hastalık aktivite ortalama skoru ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler	52
Tablo 18. Jüvenil idiyopatik artrit tanılı olguların hastalık başlangıcından beri kullandığı ilaçlar ve gözlenen yan etkiler.....	52
Tablo 19. Jüvenil idiyopatik artrit tanılı olguların çalışma esnasında kullanmakta olduğu ilaçlar	53

Tablo 20. Jüvenil idiyopatik artrit tanılı olguların yaş gruplarına göre immünglobulin değerlerinin dağılımı	55
--	----



V. ŞEKİLLER

Şekil 1. Oligo/Poliartiküler ve sistemik juvenil idiyopatik artrit patogenezi farklılığı	13
Şekil 2. Astımda genetik ve çevresel etkenlerle alerjik yanıtın oluşumu.....	21
Şekil 3. CD4+ yardımcı T hücreleri alt gruplarının farklılaşması ve aralarındaki ilişki.....	31
Şekil 4. Cilt prik testinde kullanılan standart alerjen paneli.....	37
Şekil 5. Vücut pletismografisi	37



VI. KISALTMALAR

AAA	: Ailesel Akdeniz Ateşi
ACR-Pedi	: American College of Rheumatology Pediatric
ANA	: Anti-Nükleer Antikor
Anti-CCP	: Siklik Sitrülinli Peptidlere Karşı Antikor
AS	: Ankilozan Spondilit
BH	: Behçet Hastalığı
CPT	: Cilt Prik Testi
CRP	: C-Reaktif Protein
ÇH	: Çölyak Hastalığı
DMARD	: Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (Hastalık Modifiye Edici Romatizma Karşıtı İlaçlar)
EÇH	: Eritrosit Çökme Hızı
FEF ₂₅₋₇₅	: Zorlu Ekspiryum Ortası Akım Hızı
FEV ₁	: Zorlu Ekspirasyonda Birinci Saniyede Atılan Hacim
FVC	: Derin inspiryum sonrası zorlu ve hızlı bir ekspiryum ile dışarı atılan hava hacmi
GAS	: Görsel Analog Skala
HLA	: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)
IFN- γ	: İnterferon-gamma
İg	: İmmünglobulin
İL	: İnterlökin
ILAR	: International League of Associations for Rheumatology (Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi)
ISAAC	: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjik Hastalıklar Çalışması)
İVİG	: İntravenöz İmmünglobulin
JADAS	: Juvenile Arthritis Disease Activity Score (Jüvenil Artrit Hastalık Aktivite Skorlaması)
JAFAR	: Juvenile Arthritis Functional Assesment Report (Jüvenil Artrit Fonksiyonel Değerlendirme Raporu)
JAFAS	: Juvenile Arthritis Functional Assesment Scala (Jüvenil Artrit Fonksiyonel Değerlendirme Skalası)
JİA	: Jüvenil İdiyopatik Artrit
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu

MCV	: Mean Corpuscular Volume (Ortalama Eritrosit Hacmi)
MEFV	: MEiterranean FeVer (Ailesel Akdeniz Ateşi Gen Lokusu)
MHC	: Major Histocompatibility Complex (Majör Histokompabilite Kompleksi)
MS	: Multipl Skleroz
OA	: Osteoartrit
PEF	: Peak Expiratory Flow (Pik Ekspiratuvar Akım)
PPD	: Pürifiye Protein Derivatifi
RA	: Romatoid Artrit
RDW	: Red Cell Distribution Width (Kırmızı Küre Dağılım Genişliği)
RF	: Romatoid Faktör
SS	: Standart Sapma
SSS	: Standart Sapma Skoru
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
TGF- β	: Transforming Growth Factor-beta (Transforme Edici Büyüme Faktörü-beta)
Th	: T-helper cell (Yardımcı T Hücreleri)
TNF- α	: Tümör Nekrotizan Faktör-alfa
Treg	: Düzenleyici T hücreleri
T1DM	: Tip 1 Diyabetes Mellitus
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

VII. EKLER

i. Aydınlatılmış Onam Formu

Araştırmanın yürütüldüğü kuruluş: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik İmmünoloji-Alerji Bilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı

Araştırmanın adı: Jüvenil İdiyopatik Artritli Hastalarda Atopi Yatkınlığının Araştırılması

Araştırmanın amacı: Çalışmamızda amacımız, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'nde jüvenil idiyopatik artrit tanısıyla takip edilen hastalarda atopi yatkınlığını araştırmaktır. Bu ilişki sağlıklı gönüllülerde saptanan atopi sıklığı ile kıyaslanacaktır. Böylece otoimmün hastalıklar ile alerjik hastalıkların ilişkisi incelenecektir.

Araştırmamızda deneysel hiçbir tedavi uygulanmamaktadır. Çalışmamız sırasında, jüvenil idiyopatik artrit nedeniyle takipli olan hastaların rutinde bakılan hastalık tanı ve aktivite değerlendirme ölçütleri ve tetkikleri ile atopi incelemesinde rutinde kullanılan tetkikler kullanılacaktır. Kontrol grubunda ise atopi incelemesinde rutinde kullanılan tetkikler kullanılacaktır. 2-16 yaş aralığında olan gönüllüler çalışmaya dâhil edilecektir.

Jüvenil idiyopatik artrit tanılı hastalar ve/veya ebeveynlerinin solunum yolu ve deri alerjik hastalıkları anket formu ile sorgulanacak, klinik araştırma formu ve hastalık aktivite ölçüm yöntemleri ile hastalık aktivitesi değerlendirilecek ve hastalık komplikasyonları tespit edilmeye çalışılacak, kanda akut faz yanıtı çalışılması (kan sayımı, C reaktif protein ve eritrosit çökme hızı) ve eozinofil sayısı, immünglobulin E düzeyi çalışılacaktır. Kontrol grubunda eozinofil sayısı, immünglobulin E düzeyi çalışılacaktır. Toplamda bir kez 8-10 ml kan alınacaktır. Kan alma sırasında bir miktar ağrı hissedilebilir. Cilt alerji testi (cilt prik testi) ve 6 yaş üzeri hastalarda solunum fonksiyon testi yapılacaktır. Cilt alerji testi yapılması sırasında bir miktar ağrı hissedilebilir.

Araştırmaya katılmak veya katılmamak tamamen kişinin kendi isteğine bağlıdır. Gönüllü istediği zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir ve araştırmadan çekilebilir.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin gönüllünün orijinal tıbbi kayıtlarına doğrudan erişimleri bulunabilir, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır, yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla gönüllü veya yasal temsilcisi söz konusu erişime izin vermiş olacaktır. İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi gönüllünün kimliği gizli kalacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya yasal temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

Araştırmaya hasta grubu olarak 100 juvenil idiyopatik artrit tanılı ve kontrol grubu olarak 100 gönüllü kişi katılacaktır. Tüm gönüllülerin alerji sorgulama anketleri yapılacak, cilt alerji testleri (cilt prik testi), 6 yaşından büyükse solunum fonksiyon testleri yapılacak ve bir kez de kan alınacaktır. Juvenil idiyopatik artrit tanılılarda hastalık tanı ve değerlendirme formları doldurulacaktır. Alınan kan örneklerinde tüm olgularda kan eozinofil sayısı ve immünglobulin E düzeyi; juvenil idiyopatik artrit tanılılarda ise C reaktif protein, eritrosit çökme hızı, immünglobulin E düzeyi bakılacaktır. Çalışma yaklaşık bir yıl kadar devam edecektir. Kan tetkiklerinin analizi ülkemizde yapılacaktır.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Araştırma Ekibinde Yer Alan ve Yetkin Bir Araştırmacının Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih

Sorumlu Araştırmacı: Uz. Öğr. Dr. Pınar Özge Avar Aydın

ii. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI



Sayı : 83045809/604.01/02 -6599

Konu:

İstanbul .../.../.....

09 Ocak 2015

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

İlgi: 19.12.2014 tarih, 19451483/604.01-10372 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Haluk ÇOKUĞRAŞ'ın danışmanlığında Uzm.Öğr.Dr.Pınar Avar AYDIN'ın yürütücülüğünde Prof.Dr.Özgür KASAPÇOPUR'un yardımcılığında "Jüvenil İdyopatik Artritli Hastalarda Atopi Yatkınlığının Araştırılması" başlıklı Uzmanlık Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 06 Ocak 2015 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi, durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim

Prof.Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Eki:
1 dosya

Not: Yanıtlarımızda yazımızın gün ve sayısının belirtilmesi rica olunur.
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34098 Cerrahpaşa / İSTANBUL
Telefon 0 (212) 414 32 52 Dahili :22300 Faks: 0(212) 632 00 40 e-posta:ctfetik@istanbul.edu.tr

iii. Alerjik Hastalıklar ve Astım Tarama Çalışması Anket Soruları

Çocuğunuzun Adı-Soyadı :

Adınız ve Adresiniz :

Telefon numaranız :

Aileye ait bilgiler :

1. Çocuğunuz kız mı erkek mi? Kız ☐ Erkek ☐
2. Çocuğunuzun doğum tarihi nedir? ____/____/____
3. Çocuğunuz hangi ülkede doğdu? _____
4. Annenin doğum tarihi nedir? _____
5. Anne hangi ülkede doğdu? _____
6. Babanın doğum tarihi nedir? _____
7. Baba hangi ülkede doğdu? _____
8. Anne ve babanın eğitim durumu nedir?

	Anne	Baba
İlkokul mezunu	☐	☐
Ortaokul mezunu	☐	☐
Lise mezunu	☐	☐
Üniversite mezunu	☐	☐
9. Ailenin toplam aylık geliri ne kadardır? _____
10. Bu anketi kim cevaplandırdı?

Anne ☐	Baba ☐	Başka biri ☐
-------------------------------	-------------------------------	-------------------------------------
11. Anketi doldurma tarihinizi yazınız ____/____/____

SOLUNUM YOLU ALERJİK HASTALIKLARI ANKET SORULARI

1. Şimdiye kadar hiç çocuğunuzun göğsünden gelen bir ıslık sesi veya hırıltı duydunuz mu?

Evet ☐

Hayır ☐

EĞER HAYIR CEVABI VERDİYSENİZ LÜTFEN 6. SORUYA GEÇİNİZ.

2. Son bir yıl içinde hiç çocuğunuzun göğsünden gelen bir ıslık sesi veya hırıltı duydunuz mu?

Evet ☐

Hayır ☐

EĞER HAYIR CEVABI VERDİYSENİZ LÜTFEN 6. SORUYA GEÇİNİZ.

3. Son bir yıl içinde çocuğunuzda kaç kez göğüstten gelen bir ıslık sesi veya hırıltı atağı oldu?

Hiç ☐ 1-3 ☐ 4-12 ☐ 12'den fazla ☐

4. Son bir yıl içinde çocuğunuz ortalama kaç defa göğsünden gelen ıslık sesi veya hırıltı ile uykusundan uyandı?

Hiç ☐ 1-3 ☐ 4-12 ☐ 12'den fazla ☐

5. Son bir yıl içinde çocuğunuzun göğsündeki ıslık sesi veya hırıltısı konuşmayı engelleyecek kadar şiddetli oldu mu?

Evet ☐

Hayır ☐

6. Çocuğunuza şimdiye kadar bir doktor tarafından aşağıdaki teşhislerden biri konuldu mu? (Uygun olan bütün şıkları işaretleyebilirsiniz.)

	Hayır, konmadı	Evet, bir kere	Evet, birden fazla
Astım	☐	☐	☐
Alerjik bronşit	☐	☐	☐
Bronşit	☐	☐	☐
Astım bronşit	☐	☐	☐

7. Son bir yıl içinde koşup oynama veya egzersiz sırasında veya sonrasında çocuğunuzun göğsünde bir ıslık sesi veya hırıltı duydunuz mu?

Evet ☐

Hayır ☐

8. Son bir yıl içinde soğuk algınlığı veya zatürre gibi bir nedenle olan öksürük dışında çocuğunuzun geceleri kuru öksürüğü oldu mu?

Evet ☐

Hayır ☐

NEZLE ANKET SORULARI

AŞAĞIDAKİ BÜTÜN SORULAR ÇOCUĞUNUZDA BİR SOĞUK ALGINLIĞI VEYA GRİP DURUMU OLMADIĞI ZAMANLAR İÇİN SORULMUŞTUR.

1. Çocuğunuzun şimdiye kadar soğuk algınlığı-grip dönemleri dışında hiç aksırık, burun akıntısı veya burun tıkanıklığı problemi oldu mu?

Evet ☐

Hayır ☐

CEVABINIZ “HAYIR” İSE LÜTFEN 6. SORUYA GEÇİNİZ.

2. Son bir yıl içinde çocuğunuzun soğuk algınlığı-grip dönemleri dışında hiç aksırık, burun akıntısı veya burun tıkanıklığı problemi oldu mu?

Evet ☐

Hayır ☐

CEVABINIZ “HAYIR” İSE LÜTFEN 6. SORUYA GEÇİNİZ.

3. Son bir yıl içinde bu burun problemine gözlerde kaşıntı-sulanma eşlik etti mi?

Evet ☐

Hayır ☐

4. Geçtiğimiz 12 ayın hangisi veya hangilerinde bu burun problemleri mevcuttu? (*Uygun olan bütün şıkları işaretleyiniz.*)

Ocak ☐

Mayıs ☐

Eylül ☐

Şubat ☐

Haziran ☐

Ekim ☐

Mart ☐

Temmuz ☐

Kasım ☐

Nisan ☐

Ağustos ☐

Aralık ☐

5. Son bir yıl içinde bu burun problemi çocuğunuzun gündelik yaşamını ne kadar etkiledi?

Hiç etkilemedi

☐

Çok az etkiledi

☐

Orta derecede etkiledi

☐

Çok etkiledi

☐

6. Çocuğunuza hiç saman nezlesi veya bahar nezlesi tanısı konuldu mu?

Evet ☐

Hayır ☐

EGZAMA ANKET SORULARI

1. Şimdiye kadar çocuğunuzda en az 6 ay süresince zaman zaman çıkıp, zaman zaman düzelen kaşıntılı bir cilt döküntüsü oldu mu?

Evet ☐

Hayır ☐

CEVABINIZ “HAYIR” İSE LÜTFEN 7. SORUYA GEÇİNİZ.

2. Son 1 yıl içinde herhangi bir zamanda çocuğunuzun böyle bir kaşıntılı cilt döküntüsü oldu mu?

Evet ☐

Hayır ☐

CEVABINIZ “HAYIR” İSE LÜTFEN 7. SORUYA GEÇİNİZ.

3. Bu kaşıntı döküntü hiç aşağıdaki yerlerden herhangi birinde ortaya çıktı mı?
Dirsek kıvrım yerleri, dizlerin arkası, kalçaların alt kısmı, ayak bileklerinin önü, boyun, kulak veya göz çevresi

Evet ☐

Hayır ☐

4. Bu kaşıntılı döküntü ilk kez hangi yaşta ortaya çıktı?

2 yaşından önce ☐

2-4 yaş arasında ☐

5 yaş ve sonrasında ☐

5. Bu döküntü son 1 yıl içinde herhangi bir zamanda tamamen düzelme gösterdi mi?

Evet ☐

Hayır ☐

6. Son 1 yıl içinde çocuğunuz bu kaşıntılı döküntü nedeni ile yaklaşık kaç gece uykusuz kaldı?

Hiç bir gece ☐

10-15 günde bir gece veya daha nadir ☐

Haftada bir gece veya daha sık ☐

7. Çocuğunuza hiç egzama tanısı kondu mu?

Evet ☐

Hayır ☐

SOLUNUM SİSTEMİNE AİT DİĞER SORULAR

ÖKSÜRÜK VE BALGAM İLE İLGİLİ SORULAR

1. Son 1 yıl içinde çocuğunuz soğuk algınlığı geçirirken sık sık balgamlı öksürüğü veya göğsünde doluluk oldu mu?

Evet ☐

Hayır ☐

2. Son 1 yıl içinde çocuğunuz soğuk algınlığı dönemleri dışında sık sık balgamlı öksürüğü veya göğsünde doluluk oldu mu?

Evet ☐

Hayır ☐

BU SORULARIN İKİSİNE BİRDEN HAYIR CEVABI VERDİYSENİZ 3. VE 4. SORULARI ATLAYIP BİR SONRAKİ SAYFAYA GEÇİNİZ.

3. Çocuğunuzun göğsündeki doluluk ve balgamlı öksürüğü yılın neredeyse 3 ayı süresince ve haftanın çoğu günleri (haftada 4 gün veya daha fazla) oluyor mu?
Evet ☐ Hayır ☐
4. Bu durum kaç yıldır devam ediyor? _____

HIRILTI VE NEFES DARLIĞI İLE İLGİLİ SORULAR

1. Son 1 yıl içinde koşup oynarken veya egzersiz yaparken veya bunları takiben çocuğunuzun göğsünden gelen bir ısıklık sesi veya hırıltı oldu mu?
Evet ☐ Hayır ☐
2. Son 1 yıl içinde öncesinde koşup oynama veya herhangi bir egzersiz olmamasına rağmen çocuğunuzun göğsünde bir ısıklık sesi veya hırıltı oldu mu?
Evet ☐ Hayır ☐
3. Son 1 yıl içinde çocuğunuz soğuk algınlığı veya grip geçirirken göğsünde bir ısıklık sesi veya hırıltı ortaya çıktı mı?
Evet ☐ Hayır ☐
4. Son 1 yıl içinde soğuk algınlığı veya grip geçirmediği dönemlerde çocuğunuzun göğsünde bir ısıklık sesi veya hırıltı duydunuz mu?
Evet ☐ Hayır ☐
5. Çocuğunuz yaşamı boyunca hiç nefes darlığı ile uyandı mı?
Evet ☐ Hayır ☐
6. Çocuğunuz yaşamı boyunca hiç göğsünde sıkışma hissi ile uyandı mı?
Evet ☐ Hayır ☐
7. Son 1 yıl içinde aşağıdakilerden hangisi çocuğunuzun göğsünde ısıklık sesi veya hırıltıya neden oldu veya arttırdı? (Uygun olan bütün şıkları işaretleyiniz.)

Hava durumu	☐
Polenler	☐
Duygusal durumlar	☐
Duman	☐
Toz	☐
Evcil hayvanlar	☐
Yünlü giyecekler	☐
Soğuk algınlığı - grip	☐
Sigara dumanı	☐
Besinler/içecekler	☐

Sabun, sprey veya deterjanlar

☐

Diğerleri

8. Son 1 yıl içinde çocuğunuzda egzersiz veya koşup oynama ile nefes darlığı oldu mu?

Evet ☐

Hayır ☐

SOLUNUM HASTALIKLARI TEDAVİSİ ANKET SORULARI

1. Son 1 yıl içinde çocuğunuzun astım, alerjik bronşit veya göğsünden gelen ısıklık sesi veya hırıltı için herhangi bir ilaç, hap, şurup veya püskürtme (sprey) şeklinde nefesle çekilen bir tedavi kullandı mı?

Evet ☐

Hayır ☐

CEVABINIZ “EVET” İSE LÜTFEN KULLANDIKLARINIZI İŞARETLEYİNİZ VE KULLANIM SIKLIĞINIZI YUVARLAK İÇİNE ALINIZ.

(Düzenli kullanım: en az 2 ay süreyle her gün kullanmak anlamındadır. Kullanım sıklığı için şıklardan uygun olan birini veya her ikisini de yuvarlak içine alabilirsiniz.)

<u>İLACIN ADI</u>	<u>KULLANIM SIKLIĞI</u>	<u>İLACIN ADI</u>	<u>KULLANIM SIKLIĞI</u>
Ventolin ☐	Şikayeti olunca / Düzenli	Teokap ☐	Şikayeti olunca / Düzenli
Salbutol ☐	Şikayeti olunca / Düzenli	Theo-dur ☐	Şikayeti olunca / Düzenli
Salbulin ☐	Şikayeti olunca / Düzenli	Talotren ☐	Şikayeti olunca / Düzenli
Bricanyl ☐	Şikayeti olunca / Düzenli	Deltakortil ☐	Şikayeti olunca / Düzenli
Pulmicort ☐	Şikayeti olunca / Düzenli	Dekort ☐	Şikayeti olunca / Düzenli
Flixotide ☐	Şikayeti olunca / Düzenli	Prednol ☐	Şikayeti olunca / Düzenli
Beclaforte ☐	Şikayeti olunca / Düzenli	Aminokard ☐	Şikayeti olunca / Düzenli
Becotide ☐	Şikayeti olunca / Düzenli	Singulair ☐	Şikayeti olunca / Düzenli
İntal ☐	Şikayeti olunca / Düzenli	Accolate ☐	Şikayeti olunca / Düzenli
Kromolin ☐	Şikayeti olunca / Düzenli	Diğerleri	
Zaditen ☐	Şikayeti olunca / Düzenli		
Serevent ☐	Şikayeti olunca / Düzenli		
Foradil ☐	Şikayeti olunca / Düzenli		

BUNLARIN DIŞINDA KULLANDIĞINIZ GELENEKSEL TEDAVİLER (KOCAKARI İLAÇLARI / USULLERİ) VARSA LÜTFEN İSİMLERİNİ YAZINIZ VE KULLANIM SIKLIĞINI YUVARLAK İÇİNE ALINIZ.

_____Şikayeti olunca / Düzenli

_____Şikayeti olunca / Düzenli

2. Son 1 yıl içinde çocuğunuzun göğsünden gelen ısıklık sesi, hırıltı veya astım krizi için egzersizden önce, egzersiz sırasında veya sonrasında hiç ilaç, hap, şurup veya püskürtme (sprey) şeklinde nefesle çekilen bir tedavi kullandı mı?

Evet ☐

Hayır ☐

CEVABINIZ “EVET” İSE LÜTFEN KULLANDIKLARINIZI İŞARETLEYİNİZ.

Ventolin ☐

Foradil ☐

Accolate ☐

Salbutol ☐

İntal ☐

Deltakortil ☐

Salbulin ☐

Kromolin ☐

Prednol ☐

Bricanyl ☐

Zaditen ☐

Dekort ☐

Serevent ☐

Singulair ☐

Diğer _____

BUNLARIN DIŞINDA KULLANDIĞINIZ GELENEKSEL TEDAVİLER (KOCAKARI İLAÇLARI / USULLERİ) VARSA LÜTFEN İSİMLERİNİ YAZINIZ.

3. Elinizde çocuğunuzun astım hastalığı için neler yapmanız gerektiğini gösteren yazılı bir plan var mı?

Evet ☐

Hayır ☐

4. Elinizde çocuğunuzun solunum fonksiyonlarını takip etmeniz için bir solunum ölçme aleti (peak flow metre) var mı?

Evet ☐

Hayır ☐

5. Son 1 yıl içinde çocuğunuzun göğsünden gelen sesi, hırıltı veya astımı için herhangi bir sağlık görevlisi veya kurumuna başvurduğunuz mu?

Evet ☐

Hayır ☐

CEVABINIZ “EVET” İSE HANGİLERİNE VE 1 YIL İÇİNDE KAÇ KERE BAŞVURDUNUZ?

- a. Göğsünden gelen ısıklık sesi veya hırıltı atağı için:

	1-3	4-12	12’den fazla
Hemşire	☐	☐	☐
Sağlık ocağı doktoru	☐	☐	☐
Uzman doktor	☐	☐	☐
Hastane acil servisi	☐	☐	☐

- b. Düzenli astım kontrolü için:

	1-3	4-12	12’den fazla
Hemşire	☐	☐	☐
Sağlık ocağı doktoru	☐	☐	☐

Uzman doktor ☐ ☐ ☐
Hastane acil servisi ☐ ☐ ☐

6. Son 1 yıl içinde çocuğunuz göğsünden gelen ıslık sesi, hırıltı veya astım atağı için hastaneye yatırıldı mı?

Evet ☐ Hayır ☐

Evetse kaç kez?

1 kez ☐
2 kez ☐
2'den fazla ☐

7. Son 1 yıl içinde çocuğunuz göğsünden gelen ıslık sesi, hırıltı veya astımı için aşağıdakilerden herhangi birine götürdünüz mü?

Akupunkturcu	Evet	☐	Hayır	☐
Biyoenerji uzmanı	Evet	☐	Hayır	☐
Din hocası/ermiş/evliya	Evet	☐	Hayır	☐
Fizyoterapist	Evet	☐	Hayır	☐
Psikiyatrist/Psikolog	Evet	☐	Hayır	☐
Sosyal hizmet uzmanı	Evet	☐	Hayır	☐
Diğer				

8. Çocuğunuza astımın önlenmesi veya tedavisi için astım aşısı yapıldı mı?

Evet ☐ Hayır ☐

9. Son 1 yıl içinde çocuğunuz göğsünden gelen ıslık sesi, hırıltı veya astım nedeni ile kaç gün okul devamsızlığı oldu?

Hiç ☐
1-5 gün ☐
6-10 gün ☐
10 günden fazla ☐

NEZLE TEDAVİSİ ANKET SORULARI

1. Son 1 yıl içinde çocuğunuz bahar (saman) nezlesi veya burun problemleri için herhangi bir ilaç, hap, şurup, burun spreyi veya başka bir tedavi kullandı mı?

Evet ☐ Hayır ☐

CEVABINIZ “EVET” İSE BU İLAÇLARIN BİLİYORSANIZ ADINI, BİLMİYORSANIZ AİT OLDUĞU İLAÇ GRUBUNU VE KULLANIM SIKLIĞINI YUVARLAK İÇİNE ALINIZ.

(Düzenli kullanım: en az 2 ay süreyle her gün kullanmak anlamındadır. Kullanım sıklığı için şıklardan uygun olan birini veya her ikisini de yuvarlak içine alabilirsiniz.)

İLACIN GRUBU VE ADI

KULLANIM SIKLIĞI

Antihistaminikler (Tavegyl, İncidal, Claritin, Zyrtec, Şikayeti olunca / Düzenli Benadryl, Terfana, Loradif, Hismanal, Zaditen, Atarax, vs)

Dekonjestanlar (İliadin, Otrivine, Sudafed, Actifed, Şikayeti olunca / Düzenli Rinogest, Tyloxol, Theraflu, vs)

Kortizonlu burun spreyleri (Rhinocort, Flixonase, Şikayeti olunca / Düzenli Becanase, Nasalide, vs)

Koruyucu burun spreyleri (Kromolin, Rynacorm, Vividrin) Şikayeti olunca / Düzenli Diğerleri _____ Şikayeti olunca / Düzenli

BUNLARIN DIŞINDA KULLANDIĞINIZ GELENEKSEL TEDAVİLER (KOCAKARI İLAÇLARI / USULLERİ) VARSA LÜTFEN İSİMLERİNİ YAZINIZ VE KULLANIM SIKLIĞINI YUVARLAK İÇİNE ALINIZ.

_____. Şikayeti olunca / Düzenli

2. Son 1 yıl içinde çocuğunuzu bahar nezlesi veya burun problemleri için herhangi bir sağlık görevlisine veya kurumuna götürdünüz mü?

Evet ☐

Hayır ☐

CEVABINIZ “EVET” İSE HANGİLERİNE VE 1 YIL İÇİNDE KAÇ KERE GÖTÜRDÜNÜZ?

	1-3	4-12	12’den fazla
Eczacı	☐	☐	☐
Hemşire	☐	☐	☐
Sağlık ocağı – pratisyen doktor	☐	☐	☐
Uzman doktor	☐	☐	☐
Hastane acil servisi	☐	☐	☐

3. Son 1 yıl içinde çocuğunuza bahar nezlesi veya burun problemlerini önlemek veya tedavi etmek için alerji aşısı yapıldı mı?

Evet ☐

Hayır ☐

4. Son 1 yıl içinde çocuğunuzu bahar nezlesi veya burun problemleri için akupunkturcu, hoca gibi geleneksel tedaviler yapan kişilere götürdünüz mü?

Evet ☐

Hayır ☐

5. Son 1 yıl içinde çocuğunuzun bahar nezlesi veya burun problemlerinden dolayı kaç gün okul devamsızlığı oldu?

Hiç ☐
1-5 gün ☐
6-10 gün ☐
10 günden fazla ☐

EGZEMA TEDAVİSİ ANKET SORULARI

1. Son 1 yıl içinde çocuğunuz kaşıntılı deri döküntüsü veya egzama için herhangi bir ilaç, merhem, krem, hap veya başka bir ilaç kullandı mı?

Evet ☐ Hayır ☐

CEVABINIZ “EVET” İSE BU İLAÇLARIN BİLİYORSANIZ ADINI, BİLMİYORSANIZ AİT OLDUĞU İLAÇ GRUBUNU VE KULLANIM SIKLIĞINI YUVARLAK İÇİNE ALINIZ.

(Düzenli kullanım: en az 2 ay süreyle her gün kullanmak anlamındadır. Kullanım sıklığı için şıklardan uygun olan birini veya her ikisini de yuvarlak içine alabilirsiniz.)

İLACIN GRUBU VE ADI	KULLANIM SIKLIĞI
Antihistaminikler (Tavegyl, İncidal, Claritin, Zyrtec, Benadryl, Terfana, Atarax, vs)	Kaşıntısı olunca / Düzenli
Kortizonlu merhemler (Beklazon, Betnovate, Ultralan, Sicorten, Volog, Dermavate, Advantan, Elocon, Prednol, Locoid, vs)	Kaşıntısı olunca / Düzenli
Kortizonlu haplar (Deltakortil, Prednol, Dekort, vs)	Kaşıntısı olunca / Düzenli
Vücut nemlendiriciler (Excipial-lipo, Excipial-hidro, Vazelin, Vücut yağları, vs)	Kaşıntısı olunca / Düzenli
Özel sabun ve şampuanlar	Kaşıntısı olunca / Düzenli
Diğerleri _____	Kaşıntısı olunca / Düzenli
<u>BUNLARIN DIŞINDA KULLANDIĞINIZ GELENEKSEL TEDAVİLER (KOCAKARI İLAÇLARI / USULLERİ) VARSA LÜTFEN İSİMLERİNİ YAZINIZ VE KULLANIM SIKLIĞINI YUVARLAK İÇİNE ALINIZ.</u>	
_____	Kaşıntısı olunca / Düzenli

2. Son 1 yıl içinde çocuğunuzu kaşıntılı deri döküntüsü veya egzama için herhangi bir sağlık görevlisine veya kurumuna götürdünüz mü?

Evet ☐

Hayır ☐

CEVABINIZ “EVET” İSE HANGİLERİNE VE 1 YIL İÇİNDE KAÇ KERE GÖTÜRDÜNÜZ?

	1-3	4-12	12’den fazla
Eczacı	☐	☐	☐
Sağlık memuru	☐	☐	☐
Hemşire	☐	☐	☐
Sağlık ocağı – pratisyen doktoru	☐	☐	☐
Uzman doktor	☐	☐	☐
Hastane acil servisi	☐	☐	☐
Diğer(Belirtiniz)			

3. Son 1 yıl içinde çocuğunuza kaşıntılı deri döküntüsü veya egzama nedeni ile hastaneye yatırıldı mı?

Evet ☐

Hayır ☐

4. Son 1 yıl içinde çocuğunuzun kaşıntılı deri döküntüsü veya egzama nedeni ile kaç gün okul devamsızlığı oldu?

Hiç

☐

1-5 gün

☐

6-10 gün

☐

10 günden fazla

☐

RİSK FAKTÖRLERİ ANKET SORULARI

BEBEKLİK DÖNEMİ

1. Çocuğunuzun doğum ağırlığı ne kadardı?

- 1500gr'dan az ☐
- 1500gr-1999gr arası ☐
- 2000gr-2499gr arası ☐
- 2500gr-3499gr arası ☐
- 3500gr'dan fazla ☐
- Bilmiyorum ☐

2. Çocuğunuz tahmin edilen doğum tarihinin 3 hafta içerisinde mi doğdu?

- Evet ☐
- Hayır, 3 haftadan daha erken ☐
- Hayır, 3 haftadan daha geç ☐
- Bilmiyorum ☐

3. Çocuğunuz ikiz eşi mi?

- Evet ☐ Hayır ☐

4. Çocuğunuz hiç anne sütü aldı mı?

- Evet ☐ Hayır ☐

CEVABINIZ “EVET” İSE NE KADAR SÜREYLE ALDI?

- 6 aydan az ☐
- 6-12 ay ☐
- 1 yıldan fazla ☐

CEVABINIZ “EVET” İSE BAŞKA HİÇBİR MAMA, SÜT, BESİN VEYA MEYVE SUYU
ALMADAN SADECE ANNE SÜTÜ İLE NE KADAR SÜRE BESLENDİ?

- 2 aydan az ☐
- 2-4 ay ☐
- 5-6 ay ☐
- 6 aydan fazla ☐

5. Çocuğunuzun kendisinden büyük kız veya erkek kardeş/kardeşleri var mı?

- Evet ☐ Hayır ☐

EVET İSE; Kaç tane ablası var? _____

Kaç tane ağabeyi var? _____

6. Çocuğunuzun kendisinden küçük kız veya erkek kardeş/kardeşleri var mı?

Evet ☐

Hayır ☐

EVET İSE; Kaç tane küçük kız kardeşi var? _____

Kaç tane küçük erkek kardeşi var? _____

7. Çocuğunuz hiç yuva, kreş veya bakımevine gitti mi?

Evet ☐

Hayır ☐

EVET İSE hangi yaşta başladı? _____

HASTALIKLAR VE AŞILAMA

8. Çocuğunuzun annesi şimdiye kadar aşağıdaki hastalıklardan herhangi birisini geçirdi mi? (Uygun olan bütün kutuları işaretleyiniz.)

Astım ☐

Bahar veya saman nezlesi ☐

Egzama ☐

9. Çocuğunuzun babası şimdiye kadar aşağıdaki hastalıklardan herhangi birisini geçirdi mi? (Uygun olan bütün kutuları işaretleyiniz.)

Astım ☐

Bahar veya saman nezlesi ☐

Egzama ☐

10. Çocuğunuza aşağıdaki aşılarından hangisi/hangileri yapıldı?

Karma aşı Evet ☐ Evetse, kaç kere? _____

(difteri boğmaca tetanoz) Hayır ☐ hangi yaşlarda? _____

Çocuk felci aşısı Evet ☐ Evetse, kaç kere? _____

Hayır ☐ hangi yaşlarda? _____

Kızamık aşısı Evet ☐ Evetse, kaç kere? _____

(tek veya kızamıkçık kabakulak ile) Hayır ☐ hangi yaşlarda? _____

Verem aşısı Evet ☐ Evetse, kaç kere? _____

Hayır ☐ hangi yaşlarda? _____

Diğer Evet ☐ Evetse, kaç kere? _____

Hayır ☐ hangi yaşlarda? _____

11. Çocuğunuz aşağıdaki hastalıklardan herhangi birini geçirdi mi?

Kızamık Evet ☐ Evetse, hangi yaşta? _____

Hayır ☐

Boğmaca Evet ☐ Evetse, hangi yaşta? _____

	Hayır	☐	
Verem	Evet	☐	Evetse, hangi yaşta? _____
	Hayır	☐	
Barsak paraziti	Evet	☐	Evetse, hangi yaşta? _____
	Hayır	☐	
Zatürre	Evet	☐	Evetse, hangi yaşta? _____
	Hayır	☐	

EV KOŞULLARI

Bu bölümde çocuğunuzun yaşadığı eve ait birtakım sorular sorulacaktır. Lütfen her soruya hem çocuğunuzun şu anda yaşadığı ev için, hem de ilk bir yaşı boyunca yaşadığı ev için cevap veriniz. (Eğer ilk yaşı boyunca taşınmışsanız en çok kaldığı evi seçiniz.) Lütfen her iki kolonu da işaretlemeyi unutmayınız.

12. Çocuğunuz şu anda yatak odasını başka kişilerle (erişkin veya çocuk) paylaşıyor mu? İlk bir yaşı boyunca paylaşıyor muydu?

	<u>Şu anda</u>	<u>Çocuğunuzun ilk bir yaşı boyunca</u>
Evet	☐	☐
Hayır	☐	☐

13. Şu anda yaşadığınız evde (mutfak, banyo, tuvalet hariç) kaç oda var? İlk bir yaş boyunca yaşadığınız ev kaç odalıydı?

	<u>Şu anda</u>	<u>Çocuğunuzun ilk bir yaşı boyunca</u>
İki	☐	☐
Üç	☐	☐
Dört ve üstü	☐	☐

14. Evinizin içinde aşağıdaki hayvan veya böceklerden hangisi şu anda bulunuyor? İlk bir yaşı boyunca yaşadığı evde hangileri bulunuyordu?

	<u>Şu anda</u>	<u>Çocuğunuzun ilk bir yaşı boyunca</u>
Köpek	☐	☐
Kedi	☐	☐
Diğer tüylü hayvanlar	☐	☐
Kuş	☐	☐
Sarı ufak hamamböceği	☐	☐
Siyah büyük hamamböceği	☐	☐
Hayvan yok / yoktu	☐	☐

15. Çocuğunuzun aşağıdaki hayvanlarla evin dışında haftada en az bir kez teması oluyor mu? İlk bir yaşı boyunca oldu mu? (Uygun olan bütün kutuları işaretleyiniz.)

	<u>Şu anda</u>	<u>Çocuğunuzun ilk bir yaşı boyunca</u>
Köpekler	☐	☐
Kediler	☐	☐
Çiftlik hayvanları	☐	☐
Kümes hayvanları	☐	☐
Diğer hayvanlar	☐	☐
Temas yok / olmadı	☐	☐

16. Çocuğunuzun annesi sigara içiyor mu veya daha önce içiyor muydu?

	<u>Şu anda</u>	<u>Çocuğunuzun ilk bir yaşı boyunca</u>	<u>Çocuğunuza hamileyken</u>
Evet	☐	☐	☐
Hayır	☐	☐	☐

17. Şu anda çocuğunuzun yaşadığı evin içinde sigara içiliyor mu?

Evet ☐ Hayır ☐

“EVET” İSE EVİN İÇİNDE GÜNDE İÇİLEN TOPLAM SİGARA SAYISI KAÇTIR?

10’dan az	☐
10-20 arasında	☐
20’den fazla	☐

18. Yemeklerinizi şu anda aşağıdaki sistemlerden hangisi veya hangileri ile pişiriyorsunuz?

Çocuğunuzun ilk 1 yaşı boyunca hangisini / hangilerini kullanıyordunuz? (Uygun olan bütün kutuları işaretleyiniz.)

	<u>Şu anda</u>	<u>Çocuğunuzun ilk bir yaşı boyunca</u>
Elektrik ocağı	☐	☐
Gaz – doğalgaz ocağı	☐	☐
Kömür veya odun ocağı	☐	☐
Mikrodalga fırın	☐	☐
Elektrik fırını	☐	☐
Diğer	☐	☐

19. Çocuğunuzun şu anda yaşadığı ev nasıl ısıtılıyor? İlk 1 yaşı boyunca yaşadığı ev nasıl ısıtılıyordu? (Uygun olan bütün kutuları işaretleyiniz.)

	<u>Şu anda</u>	<u>Çocuğunuzun ilk bir yaşı boyunca</u>
Kömür - odun sobası	☐	☐
Katalitik soba	☐	☐
Kalorifer - kombi	☐	☐
Elektrik sobası	☐	☐
Herhangi bir ısıtma sistemi yok	☐	☐

20. Çocuğunuzun şu anda yaşadığı evin ısıtılmasında hangi yakıt kullanılıyor? İlk bir yaşı boyunca yaşadığı ev hangi yakıtla ısıtılıyordu?

	<u>Şu anda</u>	<u>Çocuğunuzun ilk bir yaşı boyunca</u>
Gaz - doğalgaz	☐	☐
Fuel oil	☐	☐
Elektrik	☐	☐
Kömür	☐	☐
Odun	☐	☐
Güneş enerjisi	☐	☐
Diğer	☐	☐

21. Çocuğunuzun şu anda yaşadığı evde klima (havalandırma cihazı) var mı? İlk bir yaşı boyunca yaşadığı evde var mıydı?

	<u>Şu anda</u>	<u>Çocuğunuzun ilk bir yaşı boyunca</u>
Evet	☐	☐
Hayır	☐	☐

22. Çocuğunuzun şu anda yaşadığı evde duvarlar veya tavanda rutubet alanları var mı? İlk bir yaşı boyunca yaşadığı evde rutubet var mıydı?

	<u>Şu anda</u>	<u>Çocuğunuzun ilk bir yaşı boyunca</u>
Evet	☐	☐
Hayır	☐	☐

23. Çocuğunuzun şu anda yaşadığı evde duvarlar veya tavanda görünür küf lekeleri var mı? İlk bir yaşı boyunca yaşadığı evde küf var mıydı?

	<u>Şu anda</u>	<u>Çocuğunuzun ilk bir yaşı boyunca</u>
Evet	☐	☐
Hayır	☐	☐

24. Çocuğunuzun halen yattığı odanın yer döşemesi ne cinstir? İlk bir yaşı boyunca yattığı odanın yer döşemesi nasıldı?

	<u>Şu anda</u>	<u>Çocuğunuzun ilk bir yaşı boyunca</u>
Duvardan duvara halı kaplı	☐	☐
Zemin üzerinde halı - kilim	☐	☐
Çıplak zemin (Halı yok)	☐	☐

25. Çocuğunuzun halen yattığı odanın pencereleri ne cinstir? İlk bir yaşı boyunca yattığı odanındaki nasıldı?

	<u>Şu anda</u>	<u>Çocuğunuzun ilk bir yaşı boyunca</u>
Tek cam	☐	☐
Çift cam	☐	☐
Akım geçirmez cam	☐	☐
Cam yok	☐	☐

26. Çocuğunuzun şu anda ne cins yastık kullanıyor? İlk bir yaşı boyunca ne cins yastık kullanıyordu? (Uygun olan bütün kutuları işaretleyiniz.)

	<u>Şu anda</u>	<u>Çocuğunuzun ilk bir yaşı boyunca</u>
Yün	☐	☐
Pamuk	☐	☐
Sünger	☐	☐
Sentetik (elyaf)	☐	☐
Kuş tüyü	☐	☐
Diğer	☐	☐
Yastık kullanmıyor	☐	☐

27. Çocuğunuzun şu anda ne cins yorgan veya yatak örtüsü kullanıyor? İlk bir yaşı boyunca ne cins yastık kullanıyordu? (Uygun olan bütün kutuları işaretleyiniz.)

	<u>Şu anda</u>	<u>Çocuğunuzun ilk bir yaşı boyunca</u>
Yün yorgan	☐	☐
Pamuk yorgan	☐	☐
Sentetik (elyaf) yorgan	☐	☐
Kuş tüyü yorgan	☐	☐
Battaniye	☐	☐
Pike	☐	☐
Diğer	☐	☐

28. Çocuğunuzun astım veya alerjik problemleri olduğu için evinizde herhangi bir değişiklik yaptınız mı? (Uygun olan bütün şıkları işaretleyiniz, astım veya alerjik sorunları yoksa boş bırakınız.)

Evdeki hayvanları uzaklaştırdım.	Evet ☐	Eğer evetse,	
	Hayır ☐	kaç yaşındayken?	_____
Sigarayı bıraktım veya azalttım.	Evet ☐	Eğer evetse,	
	Hayır ☐	kaç yaşındayken?	_____
Yastık / yorganız değiştirdim.	Evet ☐	Eğer evetse,	
	Hayır ☐	kaç yaşındayken?	_____
Yer döşemesini değiştirdim.	Evet ☐	Eğer evetse,	
	Hayır ☐	kaç yaşındayken?	_____
Diğer (Belirtiniz)	_____	kaç yaşındayken?	_____
Herhangi bir değişiklik yapmadım.	☐		

29. Çocuğunuzun şu anda yaşadığı evin bulunduğu yeri nasıl tarif edersiniz? İlk bir yaşı boyunca yaşadığı ev nasıl bir yerde bulunuyordu?

	<u>Şu anda</u>	<u>Çocuğunuzun ilk bir yaşı boyunca</u>
Kırsal alan; çevresinde açık alan veya tarlalar var	☐	☐
Banliyö (şehir kıyısı); pek çok park veya bahçe var	☐	☐
Banliyö; az sayıda park veya bahçe var	☐	☐
Kent merkezi; park veya bahçe yok	☐	☐

DİĞER FAKTÖRLER

30. Okul saatleri dışında çocuğunuz nefes nefese veya ter içinde kalacak kadar fazla oyun oynuyor veya spor yapıyor mu?

Evet ☐ Hayır ☐

CEVABINIZ “EVET” İSE HANGİ SIKLIKTA?

Her gün	☐
Haftada 4-6 kez	☐
Haftada 2-3 kez	☐
Haftada bir	☐

Ayda bir ☐

Ayda birden az ☐

31. Çocuğunuz bugünlerde aşağıdaki gıdaları ortalama hangi sıklıkta yiyor veya içiyor?

	Hiç	Haftada birden az	Haftada 1-2 kez	Haftada 3-6 kez	Günde 1 kez /daha sık
Et	☐	☐	☐	☐	☐
Balık	☐	☐	☐	☐	☐
Taze meyve	☐	☐	☐	☐	☐
Çiğ yeşil sebze	☐	☐	☐	☐	☐
Pişmiş yeşil sebze	☐	☐	☐	☐	☐
Hamburger	☐	☐	☐	☐	☐
Meyve suyu	☐	☐	☐	☐	☐
Meşrubat	☐	☐	☐	☐	☐

32. Bu anketi kim cevaplandırdı?

Anne ☐

Baba ☐

Başka biri ☐

33. Bu anketi doldurduğunuz tarihi yazınız.

BU ANKET ÇALIŞMASINA KATILDIĞINIZ VE GEREKLİ ÖZENİ GÖSTERDİĞİNİZ İÇİN TEŞEKKÜR EDİYORUZ.

iv. Klinik Araştırma Formu

Ad ve soyadı :
Yaş :
Cinsiyet :
Boy (SSS) :
Tartı (SSS) :
Dosya numarası :
Başlangıç yaşı :
Tanı yaşı :
İzlem süresi :
İzlem tanısı :
Romatoid faktör :
Anti nükleer antikor :
HLA B-27 :
Üveit varlığı :
Artrit :
Entezit :
Yangısal lumbosakral ağrı :
Psöriazis :
Ateş :
Serözit :
Komplikasyonlar :

- Büyüme geriliği
- Eklemlerde fonksiyon kaybı
- Süreğen anemi
- Göz komplikasyonları
- Amiloidoz
- İkincil hemofagositoz
- İlaçların yan etkisi

Kullanılan tedaviler ve süresi:

- Steroid olmayan enflamasyon karşıtı ilaçlar
- Kortikosteroidler
- Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar-DMARD

- Leflunomid
- Metotreksat
- Siklosporin-A
- Sulfasalazin
- Talidomid
- Biyolojik ajanlar
 - Abatasept
 - Adalimumab
 - Anakinra
 - Etanercept
 - İnfliksimab
 - Kanakunimab
 - Rilonasept
 - Rituksimab
 - Tosilizumab

v. Hastalık Aktivitesi Değerlendirme Formu

Hekim toplam iyilik değerlendirmesi (Görsel analog skala):

Aile ve hasta sağlık değerlendirmesi (Görsel analog skala):

Aktif eklem sayısı :

Hareket yeteneği kısıtlanmış eklem sayısı :

Eritrosit çökme hızı :



vi. Jüvenil Artrit Hastalık Aktivite Skorlaması

Hekim toplam iyilik değeriendirmesi (Görsel analog skala: 0-10 cm)

Aile ve hasta sağlık değeriendirmesi (Görsel analog skala: 0-10 cm)

Eritrosit çökme hızı (mm/sa, en yüksek 120 mm/sa, (EÇH-20) / 10)

Aktif eklem sayısı (27 eklem üzerinden)

- Servikal omur
- El bileği
- Dirsek
- Metakarpofalengeal
- Proksimal interfalengeal
- Kalça
- Diz
- Ayak bileği

PUAN:

1. ÖZET

1.1. Amaç

Tip 1 yardımcı T hücre baskınlığında gelişen juvenil idiyopatik artrit (JİA) ile tip 2 yardımcı T hücre baskınlığında gelişen alerjik hastalıkların ilişkisi uzun yıllardır merak konusu olmuştur. Bu çalışmada; juvenil idiyopatik artrit tanılı olgularda alerjik hastalık sıklığının topluma göre kıyaslanması, ek olarak alerjik hastalık varlığının hastalık ciddiyetine ve klinik seyrine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

1.2. Gereç ve Yöntem

Çalışma grubu olarak ILAR tanı ölçütlerine göre tanı konulmuş JİA tanılı 113 olgu ve kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyetleri uyumlu sağlıklı 128 olgu çalışmaya alındı. Çalışma sonbahar aylarında yürütüldü. Tüm olgular alerji sorgulama anketi ile değerlendirildi. Kan sayımı ve total immünglobulin E düzeyleri çalışıldı. Alerjik yakınmaları olan olgulara cilt prik ve solunum fonksiyon testleri uygulandı.

Jüvenil idiyopatik artrit tanılı olguların dosyalarından elde edilen demografik, klinik ve laboratuvar verileri kaydedildi. Ek olarak; hastalık aktivitesini belirlemek amacıyla C-reaktif protein ve eritrosit çökme hızı (EÇH), temel bağışıklık sistemini değerlendirmek amacı ile kan sayımına ek olarak serum immünglobulinleri çalışıldı. Hastalık aktivitesi jüvenil artrit hastalık aktivite skorlaması (JADAS) ile değerlendirildi.

1.3. Bulgular

JİA ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımları benzerdi. JİA grubunun ortalama takip süresi $3,9 \pm 3,2$ (0-15,2) yıldır ve olguların %58,4'ü (n:66) oligoartrit tanısıyla takipliydi. Olguların %43,4'ü (n:49) düşük dozda kortikosteroid ve %54,9'u (n:62) metotreksat tedavisi almaktaydı. Alerji sorgulama anketinde ısınma ve kullanılan yastık-yorgan hammaddesi dışında iki grup perinatal öykü, aile öyküsü, yaşam koşulları ve alerji risk etkenleri açısından benzer özelliklerdeydi ($p>0,05$). Alerjik yakınma sıklığı JİA grubunda %6,2 (n:7) iken kontrol grubunda %14,1 idi (n: 18, $p=0,046$). JİA grubunda astım görülme sıklığı anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,012$); alerjik rinit sıklığı da düşük olmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel anlamlılık görülmedi ($p=0,078$). Hastalar alerjisi olan ve olmayan grup olarak değerlendirildiğinde ise alerji risk etkenlerinden annede alerjik hastalık varlığı istatistiksel

açından anlamlı bulundu ($p=0,034$). Alerji yakınması olan olgularda ortalama eozinofil sayısı ve total İgE düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu (sırayla $p=0,043$ ve $p=0,0001$).

Cilt prik testine verilen yanıtlar JİA ve kontrol grubunda benzerdi. Uzun süredir düşük dozda kortikosteroid tedavisi alan JİA olgularının teste verdikleri yanıtlarda baskılanma görülmedi. Solunum sistemi ile ilişkili klinik herhangi bir bulgu olmamasına karşın alerjisi olan JİA grubunun solunum fonksiyon testlerinde FEV1/FVC, PEF ve MEF 25-75 ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (sırayla $p=0,0001$, $p=0,005$ ve $p=0,011$).

Alerjisi olan ve olmayan JİA olguları kıyaslandığında hastalık aktivasyonu, kullanılan ilaçlar ve hastalık yan etkileri benzerdi. Alerjik yakınmaları olan olguların tümünde yakınmalar artrit tanısından öncesinde başlamıştı ve çoğunda artrit başlangıcından itibaren alerjik yakınma kalmamış veya hafiflemişti.

İki grubun kan sayımı sonuçları kıyaslandığında JİA grubunda ortalama hemoglobin düzeyi sınırda anlamlı düşük ($p=0,050$), ortalama kırmızı küre dağılım genişliği ise anlamlı derecede yüksek ($p=0,0001$) bulundu. Olguların %8,8'inde ($n=10$) büyüme geriliği mevcuttu. JADAS ile boy standart sapma skoru (SSS) arasında negatif yönlü ve anlamlı istatistiksel ilişki saptandı ($r=-0,321$, $p=0,001$).

Birincil immün yetersizlik zemininde otoimmünite gelişebileceğinden JİA grubunda kan sayımı ve serum immünglobulinleri ile yapılan değerlendirmede iki olguya hüморal immün yetersizlik tanısı konuldu. Olgulardan biri yaygın değişken immün yetersizlik, diğeri selektif İgA eksikliği tanısıyla izleme alındı.

1.4. Sonuç

Jüvenil idiyopatik artritte alerjik hastalık sıklığı topluma göre azalmıştır. Jüvenil idiyopatik artrit ve alerjik hastalık beraberliğinde jüvenil idiyopatik artrit seyrine etkisi bulunmamıştır. Alerjisi olan JİA olgularının artrit tanısından sonra alerji seyirlerindeki hafifleme immünolojik mekanizmalar ve/veya artrit tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilişkili olabilir.

Uzun süreli düşük dozda kortikosteroid kullanımı cilt prik testine verilen yanıtı baskılamamaktadır. Jüvenil idiyopatik artritte solunum fonksiyonları etkilenebilir, risk grubundaki hastalara aralıklı solunum fonksiyon testi yapılmalıdır.

Jüvenil idiyopatik artritte süreğen enflamasyon büyümeı baskılar, anemi gelişme riskini artırır. Aktif hastalık hızlıca baskılanmalıdır.

İmmün yetersizlik zemininde otoimmün hastalıkların gelişme riski yüksek olduğundan özellikle atipik seyirli romatolojik hastalığı olan olgularda immün sistem değeriendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: jüvenil idiyopatik artrit, alerjik hastalık, Th1, Th2, immün yetersizlik



2. SUMMARY

2.1. Aim

The relationship between Th1 mediated juvenile idiopathic arthritis (JIA) and Th2 mediated allergic diseases reveals a rising interest for many years. This study aimed at investigating the frequency of allergic diseases in juvenile idiopathic arthritis and assessment of the clinical course of JIA accompanied by allergic disease.

2.2. Methods

113 children with JIA and 128 age and sex-matched controls were included in a prospective case-control study. The study was performed in the autumn. All patients were assessed with standard allergy questionnaire. Blood counts with differential and total immunoglobulin E levels (IgE) were studied. Skin prick and pulmonary function tests were applied to patients having allergic symptoms.

The demographic, clinical and laboratory data of patients with JIA were obtained from medical records. Additionally, C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate were studied to determine disease activity and serum immunoglobulin levels to evaluate immune system with complete blood count. Disease activity was assessed with Juvenile Arthritis Disease Activating Score-27 (JADAS).

2.3. Results

Age and gender distributions in JIA and control groups were similar. Mean follow-up duration of JIA group was 3.9 ± 3.2 (0-15.2) years and 58.4% (n:66) of the patients were diagnosed with oligoarticular JIA. 43.4% of the patients (n:49) were on corticosteroids and 54.9% (n:62) on methotrexate therapies. Allergy risk factors were similar between two groups except home heating system and bed set material ($p>0.05$). Allergy questionnaires revealed allergic complaints in 6.2% of JIA group (n:7) and 14.1% of control group (n: 18, $p=0.046$). Asthma prevalence was significantly lower in JIA group ($p=0.012$); allergic rhinitis was also observed in lesser frequency without statistically significance ($p=0.078$). The presence of maternal allergy was found significantly higher in patients with allergic disease ($p=0.034$). In addition, mean eosinophil count and total IgE level were significantly higher in allergic patients ($p=0.043$ and $p=0.0001$).

The responses to skin prick tests were similar in JIA and control groups. The response to skin prick test in patients with JIA under long-term low dosage corticosteroid treatment was not suppressed. Pulmonary function tests showed significantly decreased FEV1/FVC ratio, PEF, and MEF 25-75 in JIA group ($p=0.0001$, $p=0.005$, and $p=0.011$, respectively) although there was not any clinical finding of obstructive or restrictive lung disease.

Disease activity, treatment methods and complications were similar in JIA patients with and without allergic disease. In all allergic JIA patients, allergic complaints established before the diagnosis of arthritis and most of them had no or less allergic symptoms after the onset of arthritis.

The mean hemoglobin level was obtained lower at the level of significance in JIA group ($p=0.050$) whereas the mean red cell distribution width was significantly higher compared to controls ($p=0.0001$). Growth retardation was present in 8.8% of JIA patients ($n:10$) and disease activity score was negatively and significantly related with patients' height standard deviation scores ($r=-0.321$, $p=0.001$).

Considering autoimmunity as a well-identified manifestation of primary immune deficiency disorders, two patients in JIA group were diagnosed with humoral immune deficiency via complete blood count, serum immunoglobulin levels, and additional tests. One of them was diagnosed with common variable immune deficiency and the other one with selective IgA deficiency.

2.4. Conclusion

Children with JIA are at decreased risk of developing allergic disease. JIA accompanied by allergic disease is associated with a similar disease activity. Allergy relief in patients with JIA accompanied by allergic disease might be associated with immunological mechanisms and/or treatments used against arthritis.

Long-term use of low dosage corticosteroids does not affect the response to skin prick tests. Pulmonary function tests should be performed intermittently to the high-risk group of JIA patients.

Chronic inflammation in JIA may suppress growth of the children and increase the risk of anemia. Active disease should be controlled efficiently.

In terms of strong relationship between primary immunodeficiency disorders and autoimmunity, immune system should be evaluated especially if patients with rheumatic disease have atypical clinical course.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, allergic disease, Th1, Th2, immunodeficiency disorders



3. GİRİŞ

Jüvenil idiyopatik artrit (JIA) çocukluk çağının en sık görülen kronik romatizma hastalığıdır. On altı yaşından önce başlayan, aynı eklemden en az altı hafta süren, ağırlıklı olarak periferik artrit ile ortaya çıkan ve nedenin bilinmediği süregelen enflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın tanısı için diğer bilinen nedenlerin dışlanması gereklidir (1-3). Ağırlıklı olarak periferik artrit ile ortaya çıkmakla birlikte, yedi farklı alt tipi olan farklı klinik tablolar bütünüdür. Ortak bir dil oluşturmak amacı ile alt grupların tanımlandığı Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi (International League of Associations for Rheumatology, ILAR) sınıflama ölçütleri oluşturulmuştur (4, 5).

Hastalığın etiopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber esas olarak iki neden suçlanmaktadır: genetik etkenler ve çevresel etkenler (6-17). Birçok otoimmün hastalık gibi poligenik bir hastalıktır. Jüvenil idiyopatik artritte hastalık riskini belirlemede sıklıkla HLA ilişkili genler kullanılsa da HLA ilişkili olmayan genler de tanımlanmıştır (18-20). Çevresel tetikleyici olarak en sık enfeksiyöz etkenler suçlanmıştır (11-14). Genetik zeminde birtakım çevresel tetikleyiciler ile hastalık başlamasına rağmen, hastalığın ilerleyişinde asıl önemli neden hastada kendi antijenlerine karşı oluşan kontrolsüz doğal ve edinsel bağışıklık yanıtı, yani otoimmünitedir. Sonuç olarak T hücreleri, baskın olarak CD4⁺ tip 1 yardımcı T hücreleri (Th1) uyarılır. Gecikmiş tipte aşırı duyarlılık yanıtı ile özellikle interferon-gamma (İFN- γ) olmak üzere sitokin salınımı olur. Sinoviyal makrofajlar uyarılır ve başta interlökin-1 (İL-1) ve tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α) olmak üzere salınan sitokinler yangısal olayları başlatır. Eklemlerde oluşan yangısal yanıt ile sinovit, sinoviyal hipertrofi, hiperemi ve eklem aralığındaki sıvıda artış olmaktadır (21).

Alerji, bireysel veya ailesel bir eğilimle beraber genellikle çocukluk çağında, bazen daha geç ortaya çıkan, alerjene karşı duyarlılık kazanma ve buna bağlı olarak çoğu kez hedef organlarda yakınmaların oluşmasına yol açan bir hastalıktır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel tetikleyicilerin etkisi ile alerjik rinit, astım ve atopik dermatit gibi alerjik hastalıklar ortaya çıkar. İmmünglobulin E (İgE) aracılı olarak mukozal mast hücreleri uyarılır ve eozinofiller olay yerine toplanır. Gerçekleşen olaylar CD4⁺ tip 2 yardımcı T hücreleri (Th2) tarafından yönetilir. Salgıladıkları İL-4 ve İL-13 ile İgE salgılamak üzere B hücreleri uyarılır, İL-5 ile eozinofili yanıt başlar ve İL-9 ile mast hücre çoğalması uyarılır. Mast hücrelerinden çeşitli mediyatörler salınarak klinik bulguları oluşturur (22).

Kazanılmış bağışıklık yanıtının iki farklı yolağı olan Th1 ve Th2 yolaklarının ilişkisi uzun yıllardır merak konusu olmuştur. Tip 1 yardımcı T hücreleri aracılı yolakta temel olarak İFN- γ ve İL-12 salgılanır. İnterferon gamma, hücre içi patojenlere karşı enfeksiyonun önlenmesinde ve otoimmün hastalıkların oluşumunda (jüvenil idiyopatik artrit, tip 1 diyabetis mellitus ve multipl skleroz gibi) önemli rol oynar, Th2 yolağını baskılar. Tip 2 yardımcı T hücreleri aracılı yolakta ise İL-4, İL-5 ve İL-10 üretilir. Bu yolak parazitik enfeksiyonların önlenmesi ve alerjik hastalıkların oluşumundan sorumludur. İki yolağın birbirleri ile olan zıt ilişkisi sitokinler aracılığı ile diğer yolağı baskılama şeklinde gerçekleşir (23). Çalışmalarda salgıladıkları sitokinlere ve özel transkripsiyon faktörlerine göre yardımcı T hücrelerinin aslında iki değil daha fazla alt gruba ayrıldığı göstermiştir. Bu grupların en önemlileri; Th1, Th2, Th17 ve düzenleyici T hücreleridir (Treg). Bu alt gruplar proenflamatuvar (Th1 ve Th17) ve antienflamatuvar (Treg) fonksiyon gösterir (21, 24-26).

Tüm bu bilgiler ışığında; Th1 ve Th2 arasındaki ilişkinin çok daha karmaşık olduğu düşünülmektedir. Bu ilişkiye duyulan merak, klinikte yansımaları olan otoimmün hastalıklar ve alerjik hastalıkların ilişkisine yönelik birçok çalışma yapılmasına neden olmuştur. Otoimmün hastalıklar ve alerjik hastalıkların birlikteliği çalışılmış, ancak farklı sonuçlar bulunmuştur. Ayrıca çalışmaların çoğu erişkinlerde yapılmış olup çocukluk çağı çalışmaları sınırlıdır (27-43).

Diğer bir önemli konu ise otoimmün hastalık ve alerjik hastalık beraberliğinde otoimmün hastalık seyrinin değerlendirilmesidir. Bu konuda da farklı görüşte yayınlar mevcuttur. Hastalığın seyrinin kötüleştiğini bildiren yayınlar kadar hastalık aktivitesinin baskılandığı veya değişmediğini bildiren yayınlar da mevcuttur (28, 31, 36, 40, 44, 45).

Bu çalışmada; JİA tanılı olgularda alerjik hastalık sıklığının topluma göre kıyaslanması ve alerjik hastalık varlığının hastalık ciddiyetine ve klinik seyrine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Jüvenil İdiyopatik Artrit

4.1.1. Klinik Bulgular ve Sınıflama

Jüvenil idiyopatik artrit on altı yaşından önce başlayan (jüvenil), nedeni bilinmeyen (idiyopatik), altı haftadan uzun süreli (kronik), bir veya daha fazla eklemde şişlik ve artmış yangısal yanıtın bulgularının görüldüğü (artrit) otoimmün bir hastalıktır. Çocukluk çağında kronik artrite neden olan diğer nedenlerin dışlanması gereklidir. Jüvenil idiyopatik artritin çok çeşitli klinik tabloların görüldüğü yedi alt tipi bulunmaktadır. Tüm alt gruplar düşünülürse hastalık tahmini prevalansı kabaca 1/1000'dir. Bu sıklık, genetik etkenler ve/veya çevresel tetikleyiciler nedeni ile dünyanın çeşitli bölgelerinde değişiklik göstermektedir (1-3).

Hastalığın sınıflamasında klinik ve laboratuvar özelliklerine göre homojen gruplar oluşturulmaya çalışılmıştır. Bu amaçla Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi (ILAR) sınıflama ölçütleri oluşturulmuştur (Tablo 1). İlk kez 1995'te Santiago, ardından 1998'de Durban sınıflama ölçütleri, son olarak da 2001'de düzeltmeler ile Edmonton düzenlemesi yayınlanmıştır (4, 5). Bu tanı ölçütlerinin ülkemizde de geçerliliği gösterilmiştir (46).

Farklı alt gruplardaki farklı immün mekanizmaları aydınlatmak adına yürütülen gen çalışmaları, genom düzeyinde bağlantı analizleri, immünolojik çalışmalar ve görüntüleme yöntemleri gelecekte hastalık sınıflama ölçütlerinin düzenlenmesine yardımcı olacaktır.

4.1.2. Epidemiyoloji

Jüvenil idiyopatik artrit ile ilgili yapılan çalışmalarda saptanan en önemli özellik hastalığın sıklığının, dağılımının ve alt grup özelliklerinin farklı etnik gruplar ve sosyoekonomik düzeylerde değişkenlik göstermesidir. Gelişmiş ülkelerde yıllık insidansı 1,6-23/100.000 ve prevalansı 3,8-400/100.000'dir (47).

Gelişmiş ülkelerde kızlarda daha sık görülmesine karşın gelişmekte olan ülkelere erkeklerde daha sık görülmektedir. Yine, gelişmiş ülkelere en sık oligoartrit görülür iken gelişmekte olan ülkelere sistemik tip, poliartrit ve entezit ilişkili artrit daha sıklıkla görülmektedir (1-3, 48, 49).

Tablo 1. Jüvenil idiyopatik artrit sınıflama ölçütleri (5)

Hastalık	Tanımlayıcı ölçütler	Dışlama ölçütleri*
Sistemik artrit	Artrit ile birlikte veya öncesinde, en az iki haftadır her gün olan, en az üç gündür gün içinde normale gelip tekrar yükselen ateş ve beraberinde aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının olması; 1. Eritematöz döküntü 2. Yaygın lenf bezi büyüklüğü 3. Hepatomegali ve/veya splenomegali 4. Serözit	a, b, c, d
Oligoartrit	Hastalığın ilk 6 ayında artritlen etkilenen eklem sayısının 1-4 arasında olması	a, b, c, d, e
Sürekli Uzamış	Hastalık boyunca 1-4 eklemden artrit Hastalığın 6.ayından sonra 4'ten fazla eklemden artrit	
RF negatif poliartrit	İlk 6 ayda 5 veya daha fazla eklemden artrit ve negatif RF	a, b, c, d, e
RF pozitif poliartrit	İlk 6 ayda 5 veya daha fazla eklemden artrit, en az 3 ay ara ile çalışılan ve en az 2 kez pozitif saptanan RF	a, b, c, e
Psöriatik artrit	Artrit ve psöriazis birlikteliği veya artrit ve aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı; 1. Daktilit 2. Tırnak bozuklukları (yeni veya onikoliz) 3. Birinci derece akrabada psöriazis	b, c, d, e
Entezit ilişkili artrit	Artrit ve entezit birlikteliği veya artrit veya entezit ile birlikte aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı; 1. Sakroiliyak eklem hassasiyeti öyküsü veya varlığı ve/veya yangısal lumbosakral ağrı 2. HLA-B27 antijen pozitifliği 3. 6 yaşından büyük erkek çocukta artrit başlangıcı 4. Akut (semptomatik) ön üveit 5. Birinci derece akrabada ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, sakroileit ve enflamatuvar barsak hastalığı birlikteliği, Reiter sendromu veya akut ön üveit öyküsünün olması	a, d, e
Sınıflandırılmayan	Yukarıdaki kategorilerden hiçbirini tam doldurmayan veya birden fazla kategoriye giren artrit varlığı	
*Dışlama ölçütleri:		
a. Hastada veya birinci derece akrabada psöriazis varlığı veya öyküsünün olması b. HLA-B27 pozitif erkek çocukta 6 yaşından sonra başlayan artrit c. Birinci derece akrabada ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, sakroileit ve enflamatuvar barsak hastalığı birlikteliği, Reiter sendromu veya akut ön üveit varlığı veya öyküsünün olması d. En az 3 ay ara ile en az 2 ölçümde pozitif bulunan romatoid faktör İgM varlığı e. Hastada sistemik JİA varlığı		
HLA: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni), İg: İmmünglobulin, JİA: Jüvenil İdiyopatik Artrit, RF: Romatoid Faktör		

4.1.3. Etiyopatogenez

Otoimmün hastalıkların etiyopatogenezinde en önemli sorulardan biri hastalık fenotipini ve organ özgüllüğünü neyin belirlediğidir. Örneğin üveit gelişimi ile hastalık başlangıç yaşı, anti-nükleer antikor pozitifliği (ANA) ve JİA alt tipi ilişkilendirilmiştir, ancak halen artrit ve üveit arasındaki ilişki net ortaya konulamamıştır (50). Bu açıdan immünolojik ve genetik altyapıyı belirlemek amacı ile birçok çalışma yürütülmektedir.

Jüvenil idiyopatik artrit heterojen kliniğine rağmen artrite neden olan ortak gen gruplarının olduğu düşünülmektedir (51-53). Tek yumurta ikizlerindeki hastalık fenotipinin benzerliği hastalık ve genetik ilişkisini şiddetle düşündürmektedir (54).

Çalışmalarda HLA ilişkili ve HLA ilişkili olmayan genler tespit edilmiştir. HLA ilişkili olmayan genler, sitokinler genleri ve diğer bağışıklık sistemi ile ilişkili genleri kapsamaktadır (20). Jüvenil idiyopatik artrit ile HLA sınıf 1 (HLA-A2, HLA-B27) ve HLA sınıf 2 (HLA DR-B1, HLA DP) ilişkisi gösterilmiş ve hastalık seyrinde T hücrelerinin önemi vurgulanmıştır. HLA ilişkili olmayan genlerden ise birçok sitokin geni, PTPN22, MİF, İL-2RA, SLC11A6, WISP3 ve TNF- α genleri tanımlanmıştır. Özel olarak şüpheli genlere bakmaktansa genom düzeyinde bağlantı analizi çalışmalarının daha fazla bilgi verici olduğu düşünülmektedir ve son yıllarda bu alanda yapılan çalışmalar artarak sürmektedir (53). Böylelikle yeni genler tespit edilebilecek ve otoimmün hastalıklardan sorumlu immünolojik yolların aydınlatılması sağlanabilecektir.

Hastalığın nedeni genetik yatkınlığı içeren birçok etkeni kapsamaktadır (54-55). Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel tetikleyiciler ile kendi antijenlerine karşı kontrolsüz bir yanıt ortaya çıkar. Doğal ve edinilmiş bağışıklık sistemi aktive olur ve doku hasarı yapar. Çevresel tetikleyicilerden en çok bilinenleri enfeksiyon ve aşılardır, ancak patogenezdaki etkileri kesin olarak kanıtlanamamıştır (11-14, 56-58). Çevresel tetikleyicilerin rolünü belirlemek için daha geniş kapsamlı genetik yatkınlığı ve immünolojik analizleri inceleyecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

İmmün sistemin otoimmünite gelişimini önlemeye yönelik temel mekanizması CD4+ yardımcı T hücrelerinin immün yanıtı düzenleme işlevidir. Bu sayede aktive edici hücreler ile baskılayıcı hücreler arasında bir denge kurulmuş olmaktadır. Bu dengenin bozulması ile otoimmün hastalıklar ortaya çıkar. Jüvenil idiyopatik artritteki eklem enflamasyonunda sinoviyumda

hafıza T hücreleri ve etrafında antijen sunan hücreler (dendritik hücreler) gösterilmiştir (59, 60). Başlangıçtaki immünolojik tetiklenme ile neredeyse tüm bağışıklık sisteminde yanıt gelişir. Bu nedenledir ki; tetikleyici etken bulunsa bile JİA tablosu gelişmiş ise yangısal yanıt çoktan yayılmış, doğal ve kazanılmış bağışıklık yanıt oluşmuş olacaktır.

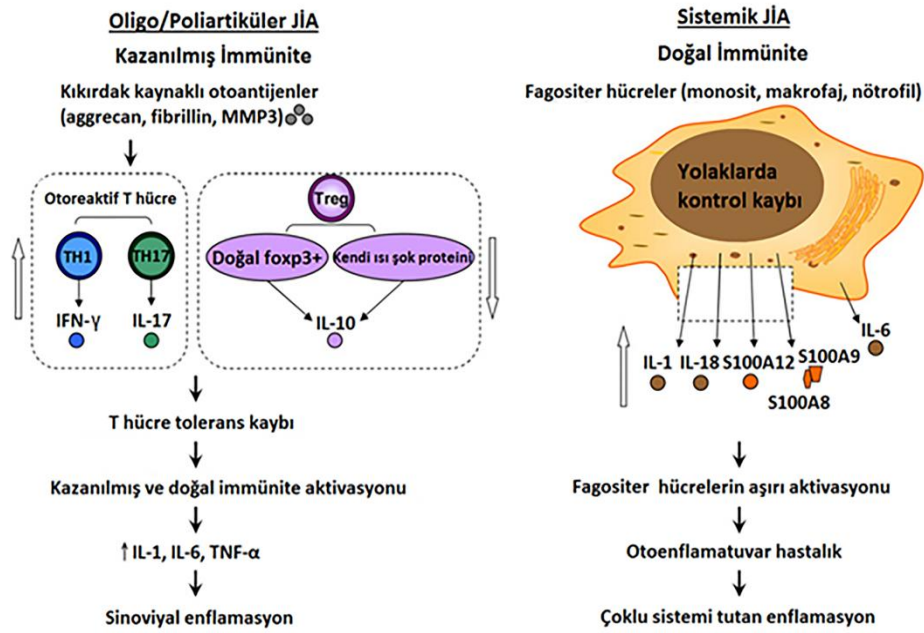
Jüvenil idiyopatik artrit diğer otoimmün hastalıklardan hem farklı alt grupları olması hem de alevlenme ve düzelme dönemlerinin olmasıyla ayrılır. Bu değişken seyirde Treg hücrelerinin rolü olduğu düşünülmektedir (61). Bu hücreler FoxP3 transkripsiyon faktörü salgılar ve yangısal yanıtın düzenlenmesinde ve immün toleransta önemlidirler. Hücresel temasla (yüzey proteini olan CTLA-4 ile) veya antienflamatuvar sitokinler (İL-10, TGF-beta) salgılayarak yardımcı CD4+ ve sitotoksik CD8+ hücrelerinin çoğalmasını ve aktivasyonunu baskırlar. Proenflamatuvar sitokin ve antikor oluşumunu önlerler ve hafıza T hücrelerini baskırlar (62, 63).

Jüvenil idiyopatik artritli hastaların aktif olan eklemlerinde yardımcı T hücrelerinden Th17'lerin arttığı gösterilmiştir (64). Bu hücreler RORc transkripsiyon faktörü taşır ve proenflamatuvar bir sitokin olan İL-17 salgılar (65). Düzenleyici T hücreleri için çok önemli olan FOXP3'ü baskıladıkları bilinmektedir (66). Birçok otoimmün hastalığın patogeneğinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu iki zıt özellikteki yardımcı T hücre grubu arasındaki dengenin bozulması ile otoimmünite (Th17 baskın) veya immün tolerans (Treg baskın) gelişebilir (67, 68). Birçok çalışma sonucuna göre, bu farklı T hücre tiplerini ayrı ayrı değerlendirmek yerine T hücre alt gruplarının bir topluluk olarak bulundukları ve aralarında dinamik bir ilişkinin var olduğu düşünülmektedir. Eğer ki bu hipotez doğru ise, gelecekteki tedaviler sadece sitokin, Treg veya Th17 ye yönelik olmayacak, bilakis tüm potansiyel hedefleri içerecek şekilde olacaktır.

Sistemik JİA sistemik klinik bulguların baskın olması, otoantikorların olmaması ve HLA genleri ile ilişkili bulunamaması nedeniyle gelişim mekanizması açısından diğer alt gruplardan farklıdır (Şekil 1). Otoimmün hastalıktan daha çok otoenflamatuvar bir hastalıktır (69, 70). Proenflamatuvar sitokinler ile sistemik yanıt oluşturulur. Sistemik yanıtta en önemli sitokinler İL-1 ve İL-6'dır. Bu nedenle TNF- α karşıtı tedavilere diğer tipler kadar iyi yanıt vermezken İL-1 ve İL-6 karşıtları ile tedavide başarı sağlanmaktadır. Plazma ve sinoviyumda asıl artan proenflamatuvar sitokin ise İL-18'dir. İnterlökin-1 ile aynı aileden gelir ve doğal katil hücrelerinin uyarılmasında elzemdir (71-73). Sistemik tipin diğer bir özelliği ise hayatı tehdit edici önemli bir komplikasyon olan makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ile kuvvetli

ilişkisinin olmasıdır ve hastaların yaklaşık %5-10'unda gelişir (74, 75). Başka bir önemli unsur fagosit spesifik S100 proteinlerinin sistemik JİA tanısı ve tedavi yanıtında kullanılmasıdır. Bu proteinler diğer bağışıklık sistemi elemanları üzerinde proenflamatuvar etkiye sahiptir ve toll-like reseptörleri aktive ederler. Birçok otoimmün hastalıkta, enfeksiyon ve malignitelerde tespit edilmiştir. Tedavi sonrası hastalığın tekrarlamasını öngörmek açısından kullanılabilir, hastalık aktivitesini gösterirler (76, 77).

Şekil 1. Oligo/Poliartiküler ve sistemik juvenil idiyopatik artrit patogenezi farklılığı*



*Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, Chiang BL. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. Autoimmunity Reviews 2011; 10: p.483'ten değiştirilerek alınmıştır (69).

4.1.4. Alt Gruplar ve Klinik Özellikleri

Jüvenil idiyopatik artrit tanısı tamamen klinik ölçütlere dayanılarak konulmaktadır (5). Tanımlayıcı klinik ölçütler ve dışlama ölçütleri ile yedi alt gruba ayrılmıştır (Tablo 1). Alt grupların sıklık, başlangıç yaşları ve cinsiyet dağılımları Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastalığın özgün bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Laboratuvar ayırıcı tanıda, alt grupların ayırımında ve izlemde yardımcıdır. Sınıflamada tanı yaşı, cinsiyet, eklem tutulumunun dağılımı, tutulan eklem sayısı ve hastalık seyri, romatoid faktör, anti-nükleer antikor, HLA-B27 doku grubu ve üveit varlığı tanımlayıcı olmuştur (78-82).

Tablo 2. Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi sınıflamasına göre juvenil idiyopatik artrit tanı grupları, sıklık, başlangıç yaşları ve cinsiyet dağılımları

Tanı grupları	Sıklık	Başlangıç yaşı	Cinsiyet dağılımı
Sistemik artrit	%5-15	Her yaş	Eşit
Oligoartrit	~%50	Erken çocukluk, sıklıkla 1-3 yaş	Kızlarda sık
RF negatif poliartrit	%15-20	Bifazik dağılım; 1-3 yaş ve geç çocukluk-ergenlik	Kızlarda sık
RF pozitif poliartrit	%2-5	Geç çocukluk veya ergenlik	Kızlarda sık
Psöriatik artrit	%0-11	Bifazik dağılım; okul öncesi ve orta-geç çocukluk	Kızlarda sık
Entezit ilişkili artrit	%8-18	Geç çocukluk veya ergenlik	Erkeklerde sık
Sınıflandırılmayan	%10-20		

RF: Romatoid Faktör

Sistemik artrit ateş, döküntü ve serözit gibi sistemik bulguların ön planda olduğu, yangısal yanıtın şiddetli görüldüğü ve diğerlerinden oldukça farklı bir alt gruptur (78). Hastalıkta doğal immün sistem aktive olur ve herhangi bir otoantikor veya HLA birlikteliği gösterilememiştir. Bu nedenle hastalığın bu sistemik alt grubunun polijenik otoenflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Önceki çalışmalarda en önemli patojenik mekanizmanın İL-6 aracılığı ile gerçekleştiği öne sürülmüş ve tosilizumab (İL-6 karşıtı) tedavisinin etkin olduğu görülmüştür. Ayrıca İL-1 karşıtlarının da etkin olduğu gösterilmiştir (70, 76).

Kız ve erkeklerde eşit sıklıkta ve çocukluk çağında her yaşta görülür. Etkilenen çocuklarda ateş tipik olarak günde 1-2 kez 39,5°C'ye kadar yükselir. Hastaların çoğunda ateş ile beraber vücutta, çoğunlukla gövde, kol ve bacakta somon pembesi renğinde, maküler, ortası soluk döküntüler ortaya çıkar, döküntüler ateşin düşmesi ile kaybolur. Artrit sıklıkla simetrik ve poliartrit şeklindedir. Hastalığın başlangıcında olmayıp seyrinde gelişebilir. Ayırıcı tanısında enfeksiyonlar, maligniteler ve diğer romatolojik hastalıklar düşünülmelidir (78).

Sistemik yangısal yanıtın şiddetli olduğu bu hastalıkta serözit, hepatomegali, splenomegali, yaygın lenfadenopati, miyokardit, santral sinir sistemi veya böbrek tutulumu görülebilir. Bazen yangısal yanıt o kadar şiddetlidir ki, ortaya çıkan yoğun sitokin fırtınası ile MAS gelişir (83). Ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Hastalığın erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir (84-86).

Oligoartrit çocukluk çağında ve kızlarda daha sık görülen HLA ilişkili alt gruptur. Hastalığın ilk altı ayında dört ve altında eklem tutulumu olur. Tipik olarak asimetrik artrit ile erken yaşta

(6 yaş altında) ortaya çıkar. Hastalarda yüksek titrede ANA pozitifliği saptanır ve ANA pozitifliği olan hastalar kronik ön üveit (kronik iridosiklit) açısından yüksek risk taşır. Hastaların çoğunluğunda romatoid faktör (RF) negatiftir. Sınıflama ölçütlerine göre, izlem süresinde yeni eklem tutulumu olup olmamasına göre iki gruba ayrılır. Sürekli (persistan) grup altıncı aydan sonra halen dört veya daha az eklemi tutarken, uzamış oligoartrit grubu altıncı aydan sonra dörtten fazla eklemi tutar. Her iki grupta da ANA pozitifliği olan hastalar benzer klinik seyir gösterdiğinden sadece hastalık şiddeti farklı olan aynı hastalık oldukları düşünülmüştür (79).

Üveit, oligoartritli hastaların yaklaşık %30'unda görülür. Tipik olarak sinsi seyirli ön üveit şeklinde görülür. Ayrıca artrit klinik seyriyle benzer seyir göstermez. En önemli risk etkeni ANA pozitifliğidir. Tedavide amaç hızlıca üveiti kontrol altına almak ve görme kaybına kadar giden ciddi komplikasyonları önlemektir. Yerel ve sistemik yolla immünsupresif tedavi verilir (87).

Romatoid faktör negatif poliartrit hastalığın ilk altı ayında dörtten fazla eklemi etkileyen ve RF İgM'nin negatif olduğu artrit tablosudur. Juvenil idiyopatik artrit en heterojen alt tipidir. Bir kısım hasta oligoartiküler tipe benzer, ancak hastalığın ilk altı ayında daha fazla sayıda eklem tutulumu yapar. Oligoartiküler tipe benzer şekilde asimetrik artrit ile erken yaşta başlar, kızlarda daha sık görülür, HLA ilişkilidir, sıklıkla ANA pozitifliği vardır ve üveit açısından risklidir. Bu grubun, oligoartrit ile aynı hastalık oldukları, sadece artrit daha hızlı yayıldığı bir tip olduğu iddia edilmiştir. Bu görüş ANA pozitif ve RF negatif poliartrit artrit nadir görüldüğü toplumlarda ANA pozitif oligoartritin de nadir görülmesiyle desteklenmiştir. İkinci kısım hasta ise erişkin başlangıçlı RF negatif romatoid artrit benzer şekilde büyük ve küçük eklemlerde simetrik sinovit, okul çağı başlangıç, EÇH'de artış ve ANA negatifliği ile seyreder (80).

Romatoid faktör pozitif poliartrit daha çok erişkin RF pozitif romatoid artrit benzer nadir bir alt tiptir. Üç ay aralıklarla bakılan en az iki ölçümde RF İgM pozitifliği görülür. Erişkindeki romatoid artrit farklı yönü büyümekte olan iskelet sistemini tutması nedeniyle tüm iskelet sisteminde veya etkilenen eklemlerde büyüme geriliği yapmasıdır. Sıklıkla ergenlik çağındaki kızlarda el ve ayakların küçük eklemlerini tutan simetrik poliartrit görülür. Diğer alt gruplarda nadir olarak görülen romatoid nodüller hastaların yaklaşık 1/3'ünde, sıklıkla hastalığın ilk yılında ortaya çıkar. Sıklıkla sitrülünli peptidlere karşı antikör (anti-CCP) gelişen tek alt gruptur. Romatoid faktör pozitifliği yanında anti-CCP pozitifliğinin olması eklem hasarını artırır (80).

Psöriatik artrit, artrit ile beraber tipik psöriazis döküntülerinin olması veya döküntü yoksa artrite ek olarak daktilit, tırnak bozuklukları (yenik veya onikoliz), birinci derece akrabada psöriazis varlığı ölçütlerinden en az ikisinin varlığıdır. Genellikle 9-12 yaşları arasında kızlarda daha sık görülür. Artriti tipik olarak küçük eklemleri tutar ve simetriktr. Distal interfalangeal eklem tutulumu psöriatik artriti düşündürür. Sakroileit veya spondilit görülebilir. Çocuklarda erişkinlere göre kalça tutulumu daha ağır, aksiyel tutulum daha azdır. Kronik ön üveit görülebilir ve ANA pozitifliği üveit açısından yüksek risk taşır (81).

Entezit ilişkili artrit spondiloartropatilerin tanımlanamayan bir formudur. Sıklıkla 6 yaş üzerinde erkek hastaları etkileyen entezit ile beraber görülen artrit tablosudur. Ağırlıklı olarak alt ekstremit eklemlerini tutar. Diğer tiplerden farklı olarak kalça tutulumu siktir. Çoğu hastada HLA-B27 pozitifliği görülür ve hastalığın gidişatını etkileyen en önemli parametredir. Pozitif olan olguların ankilozan spondilite dönüşme olasılığı oldukça yüksektir ve hastalık sık yinelenmeler ile sürer. Akut, tekrarlayıcı, bazen tek taraflı olabilen semptomatik üveit görülür ve HLA-B27 pozitifliği varsa görülme olasılığı daha yüksektir (82).

Sınıflandırılmayan artrit ayrı bir grubunu tanımlamamakla beraber diğer gruptaki hastaların tanı ölçütlerini karşılamayan veya birden fazla grubun özelliklerini taşıyan hasta grubudur. Bu gruba giren hasta sayısını azaltmak amacı ile dışlama ölçütleri oluşturulmuştur (1, 5).

4.1.5. Tedavi ve Klinik Seyir

Jüvenil idiyopatik artritin tedavisi farmakolojik tedavi, fizik tedavi, rehabilitasyon uygulamaları ve psikososyal desteği içeren çoklu tedavi yöntemlerini kapsar (3). Eklemlerde oluşan yangısal yanıtın süregenleşmesi ile hastanın hareketleri kısıtlanacağından hızlı bir şekilde etkin tedaviler başlanmalıdır. Son yıllarda farmakolojik tedavi protokolüne giren biyolojik tedaviler ile tedavi seçenekleri artmıştır. Biyolojik ilaçların tümü patogeneze yönelik olarak üretilmiş ilaçlardır. Uluslararası yürütülen randomize kontrollü çalışmaların artması ve ilaçların etkinliklerinin ortaya konulması ile alt gruplarda ilaçların seçimine dair bilgiler artmıştır (88).

Farmakolojik tedavide asıl amaç yangısal yanıtın baskılanmasıdır. Bu amaçla hastalık aktivitesi düzenli olarak izlenmeli ve izlemde geçerliliği gösterilmiş hastalık aktivite ölçüm araçları kullanılmalıdır. Yapısal ve işlevsel değişiklikler değerlendirilmelidir (1-3).

Hastalık aktivitesi ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde; aile ve çocuğun kendini nasıl hissettiği, aktif eklem sayısı, laboratuvar verileri (anemi, trombositoz, EÇH gibi) ve hekim

değerlendirme skorları ile hastalık aktivitesi ölçüm araçları kullanılmaktadır. Yapısal ve işlevsel değerlendirmede; Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ), Juvenile Arthritis Functional Assessment Report (JAFAR) ve Juvenile Arthritis Functional Assessment Scala (JAFAS) testleri uygulanmaktadır. Juvenil idiyopatik artritte sıklıkla CHAQ testi kullanılır. Hastalık aktivitesi ölçümünde; American Collage of Rheumatology Pediatric (ACR-pedi) altı çekirdekli yöntemde değerlendirme ölçütleri ve Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) gibi geçerliliği kanıtlanmış ölçüm yöntemleri kullanılmaktadır (3, 89-93).

Jüvenil idiyopatik artrit tedavisinde steroid olmayan enflamasyon karşıtı ilaçlar, sistemik ve eklem içi kortikosteroidler, hastalık modifiye edici ilaçlardan metotreksat, sülfasalazin, leflunomid, talidomid ve siklosporin kullanılmaktadır. Bu klasik tedavi yöntemlerinden en sık kullanılanları steroid olmayan enflamasyon karşıtı ilaç sistemik kortikosteroid ve metotreksattır. Günümüzde giderek artan sıklıkta hastalık aktivitesini hızlı ve etkin baskılamak, sekel sıklığını ve erişkin dönemdeki süregelen hastalığı azaltmak amacı ile biyolojik ilaçlar kullanılmaktadır. Biyolojik ilaç olarak TNF- α karşıtlarından etanersept, infliksimab, adalimumab; İL-1 ve İL-6 karşıtlarından anakinra, kanakinumab, rilonasept, tosilizumab; T ve B hücrelerini hedef alan tedavilerden abatasept ve rituksimab kullanılmaktadır (94, 95).

Çocuklarda kronik artritin en önemli özelliği büyümekte olan iskelet sistemini etkilemesidir. Jüvenil idiyopatik artrit en sık hasarı eklemde yaratmaktadır. Enflamasyonun olduğu bölgelerde büyümede yerel bozukluklar, kaslarda spazm ve eklem çevresinde fibroze bağlı düzensizlik görülür. Bacak uzunluk farkı, kalça gelişim bozuklukları ve mikrognati birkaç örnektir. Enflamasyonun yanı sıra hastalığın tedavisi de büyüme geriliği ve osteoporoza neden olur. Erken başlangıçlı osteoporozu olanlarda kırık riski yüksektir (1-3).

Kronik artriti olan hastalarda yorgunluk, kilo kaybı ve büyüme geriliği sık görülür. Kilo kaybı sıklıkla aktif hastalıkta veya hastalığa eşlik eden enflamatuvar barsak hastalığı veya çölyak hastalığı gibi hastalıklar varsa görülür. Büyüme geriliği aktif seyirli hastalıkla ilişkili görülmekle beraber uzun süreli kortikosteroid kullanımı nedeniyle de gelişebilir. Jüvenil idiyopatik artrit tanılı hastaların izleminde büyüme izlemi oldukça önemlidir. Büyüme duraklamasında tedavi ve beslenme durumu gözden geçirilmeli ve düzenlenmelidir (1-3).

Eklem dışı en sık komplikasyon üveittir ve artritin klinik seyriyle benzer seyir göstermez. Tipik olarak sinsi seyirli ön üveit şeklinde görülür. En önemli risk etkeni ANA pozitifliğidir. Erken yaşta başlayan artrit, oligoartrit tanısı, RF negatifliği ve kız cinsiyet üveit gelişimi açısından risk faktörleridir. Başlangıcında yakınma yaratmadığından her hastaya JİA tanı zamanında ve

sonrasında düzenli aralıklarla göz muayenesi yaptırılmalıdır. Göz muayenesi sıklığı; ANA pozitifliği, artrit başlangıcı ve JİA alt grubuna göre belirlenir (87). Topikal kortikosteroidler ve midriyatik ilaçlar sıklıkla yeterli olmakla birlikte dirençli hastalarda perioküler ve sistemik kortikosteroid tedavisine gereklilik duyulabilir. Dirençli üveitlerde metotreksat, siklosporin, mikofenolat mofetil ve alkileyici ilaçların etkinliği gösterilmiştir. Klasik tedavilere yanıtız ve sekel riski yüksek olan hastalara biyolojik tedavi uygulanmaktadır. Bu amaçla en sık kullanılan ilaçlar TNF- α karşıtlarından infliksimab ve adalimumabdır. Band keratopatisi, katarakt ve glokom gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir (95, 96).

Makrofaj aktivasyon sendromu hayatı tehdit edici, sistemik enflamatuvar aşırı yanıt durumudur. En sık olarak sistemik tipe eşlik eder. Sistemik JİA tanılı hastalarda prevalansı %10 civarında bulunmakla birlikte belirgin klinik oluşturmıyan hastaların %30-40 oranlarında olduğu tahmin edilmektedir (83). Tipik klinik bulguları; dirençli ve yüksek ateş, hepatosplenomegali, yaygın lenfadenopati, ensefalopati ve kanamadır. Laboratuvar bulguları; pansitopeni, ferritin, karaciğer enzimleri, trigliserit, D-dimer ve çözünebilir İL-2 düzeylerinde yükseklik, EÇH ve fibrinojen düzeylerinde düşüklüktür. Tipik histopatolojik bulgusu kemik iliğı aspirasyonunda hemofagositoz yapan makrofajların gösterilmesidir (84, 85). Erken tanı ve tedavi önemlidir. Erken tanısı zor olabildiğinden Ravelli ve ark. MAS tanı ölçütlerini yeniden düzenlemiştir. Bu ölçütlere göre; ferritin düzeyinin 684 ng/mL'den yüksek, trombosit sayısının 181.000/mm³ altında, trigliserit düzeyinin 156 mg/dL üzerinde, fibrinojenin 360 mg/dL altında ve aspartat aminotransferaz düzeyinin 48 U/L üzerinde olması hastalığın kuvvetli kanıtlarıdır. Tanı ölçütlerine ateş dışında klinik bulgu dahil edilmemiştir (86). Tanı konulduktan sonra hızlıca tedavisi başlanmalıdır. Tedavide yoğun yüksek dozda steroid ve siklosporin sıklıkla kullanılmaktadır. Yoğun sistemik yanıt geliştiğinden İL-1 karşıtı tedavilerin etkili olduğu gösterilmiştir. Çoklu organ tutulumu olan hastalarda sistemik glukokortikoid, siklosporin ve etoposid erken dönemden itibaren beraber kullanılır (84).

Kronik hastalık anemisi, süregelen enflamasyona bağılı olarak gelişebilir. Tüm JİA alt gruplarında görülebilmekle birlikte poliartrit ve sistemik artrit tiplerinde daha sık görülür. Kortikosteroid ve steroid olmayan enflamasyon karşıtı ilaç tedavilerine bağılı barsaklardan kan kaybına bağılı ikincil demir eksikliği gelişebilir ve demir tedavisine genellikle iyi yanıt verir. Kronik hastalık anemisi sıklıkla normositik hipokromik özelliktedir. Serum demir ve demir bağlama kapasitesi düşüktür. Serum ferritin düzeyi, pozitif akut faz yanıtı olduğundan, yüksek olabilir (97). Sistemik artritte çok yüksek ferritin düzeyleri görülebilir ve MAS'ın önemli bir bulgusudur (83). Kronik hastalık anemisinin tedavisi altta yatan hastalığın kontrol altına alınmasıdır.

İkincil renal amiloidoz oldukça nadir bir komplikasyondur. En sık sistemik artrit seyrinde görülür (78). Ailesel Akdeniz ateşi gen mutasyonu (MEFV) olan olgular amiloidoz gelişimi açısından daha yüksek riske sahiptir. Sıklıkla hastalığın geç dönemlerinde görülebilmekle birlikte herhangi bir zamanında ortaya çıkabilir ve böbrek yetersizliği riski yüksektir. Altta yatan hastalığın kontrolü amiloidoz tedavisinde önemlidir. Tedavide klorambusil, TNF- α karşıtları ve İL-6 reseptör karşıtı ilaçlar kullanılabilir (98).

Hastalığın kötü prognostik özelliklerinden bazıları; hastalık başlangıcında artrit ağır seyretmesi ve fazla eklemi tutması, simetrik artrit varlığı, erken el bileği ve kalça tutulumu, RF pozitifliği, süregelen aktif hastalık ve erken dönemde radyolojik bulguların gelişmesidir. En iyi prognoz genel olarak değerlendirildiğinde oligoartrit grubundadır. Poliartrit seyrinde eklem hasarı sıklıkla gözlenir. Sistemik artrit sıklıkla selim bir seyir izlese de klinik bulguları dirençli ve kontrol altına alınamayan hastalar genel olarak en ağır gruptur (1-3, 90). Makrofaj aktivasyon sendromu en ciddi ve ölümcül akut tablodur, hızlıca tanınmalı ve tedavi edilmelidir (75). Renal amiloidoz gelişimi ise oldukça nadirdir (98).

Jüvenil idiyopatik artrit; hastalığın eklemle ilgili veya eklem dışı komplikasyonları, ilaçların yan etkileri, özellikle erişkin çağda bulgu veren kalp ve damar hastalıkları, akciğer hastalıkları, böbrek hastalıkları gibi eşlik eden ve birçok sistemi ilgilendiren hastalıklar hastaların yaşam kalitesini ve sağkalımlarını etkilemektedir. Özellikle erişkin döneme gelen hastalarda eşlik edebilecek tüm bu durumları öngörmek ve izlemde dikkat edilecek unsurları belirlemek, ikincil etkilenmeleri önlemek için oldukça önemlidir.

4.2. Alerjik Hastalıklar

4.2.1. Astım, Alerjik Rinit, Atopik Dermatit

Alerji genellikle çocukluk çağında veya ergenlikte genetik zeminde ortaya çıkan, alerjene karşı duyarlılık kazanma ve İgE oluşumu ile başlayan yangısal yanıttır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel tetikleyiciler ile klinik olarak alerjik rinit, astım ve atopik dermatit gibi alerjik hastalıklar ortaya çıkar. Atopi ise astım, alerjik rinit ve atopik dermatit gelişimine bireysel yatkınlığı tanımlar (99).

Alerjik hastalıkların büyük bölümünde İgE aracılı mekanizmalar rol oynar. Atopinin gelişip gelişmeyeceğini belirleyen en önemli etken genetik etkenlerdir (100). Genetik etkenler hastalığın ciddiyeti ve alerjik enflamatuvar yanıtın süresini belirlemekle beraber, atopik bir

bireyde alerjinin gelişmesi çevresel tetikleyiciler ile olur. Astımla ilişkili genler bulunmuş ancak alerjik hastalık patogenezi aydınlatmaya yetmemiştir (101-104).

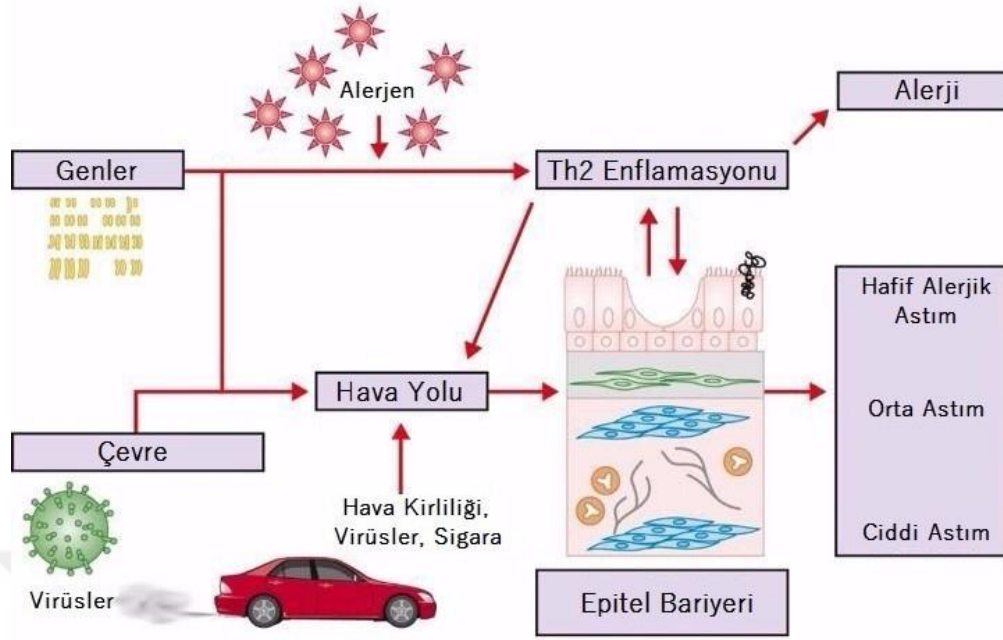
Alerjik yangısal yanıt; astım, alerjik rinit veya rinosinüzit ve atopik dermatit gibi çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkar. Yanıtın oluşum yeri ve şekli alerjik enflamasyonun hangi yapısal hücre üzerinde etki ettiğine göre değişir. Örneğin; alt solunum yolları düz kas hücreleri üzerinde etkisi olursa bronkokonstrüksiyon, üst havayollarında genişleme yaparsa burun tıkanıklığı ve akıntısı veya ciltteki keratinositlerin uyarılması ile kaşıntı ve kızarıklık gibi yanıt gelişebilir. Bu durumlar sıklıkla beraber bulunduğu ve benzer mekanizmalar ile oluştuğundan aynı tedavi yöntemleri etkili olabilmektedir (22).

Astım birçok fenotipi bulunan, ancak hava yolu hiperreaktivitesi, hava yolu enflamasyonu ve geri dönüşümlü hava yolu tıkanıklığı gibi ortak özellikleri olan karmaşık bir hastalık grubudur. Astım gelişiminde en önemli nedenler genetik yatkınlık ve çevresel tetikleyicilerdir (Şekil 2). Gerçekleşen immünolojik basamakların daha iyi anlaşılması ile gelecekte hastalığın önlenmesi ve özellikli tedavi uygulamaları söz konusu olacaktır (105).

Aralıklı solunumsal yakınmalar, geri dönüşümlü hava yolu tıkanıklığının gösterilmesi ve diğer nedenlerin dışlanması ile astım tanısı konulur. Klasik yakınmaları aralıklı solunum sıkıntısı, hışıltı, göğüste daralma hissi ve özellikle gece veya sabahın erken saatlerinde olan öksürüktür. Sadece kronik öksürük veya egzersizde güçlük başvuru sebebi olabilir. Yakınmalar genellikle gribal enfeksiyon, egzersiz veya solunum alerjenleri ile başlar (106-108).

Astım tanısı konulduğunda tıbbi öykü, risk etkenleri, yakınmalar, yakınmaları tetikleyen etkenler ayrıntılı değerlendirilmelidir. Hava yolu tıkanıklığının derecesi, bu tıkanıklığın geri dönüşümlü olması ve solunum yolu aşırı yanıtı objektif tetkikler ile gösterilmelidir, bu amaçla solunum fonksiyon testleri (SFT) uygulanmaktadır. Alerjik durumun değerlendirilmesi amacıyla cilt prik testleri (CPT) kullanılmakta ve böylelikle hastanın hangi alerjene duyarlı olduğu tespit edilmektedir. Bu amaçla serumda alerjene özgün İgE ölçümü ve radyoalergosorbent testi de kullanılabilir, ancak CPT daha ucuz, uygulanması daha kolay ve oldukça duyarlı olduğundan tercih edilmektedir. Total İgE düzeylerinde yükseklik atopik bir durumun habercisi olsa da astım tanısı koydurmaz (109).

Şekil 2. Astımda genetik ve çevresel etkenlerle alerjik yanıtın oluşumu*



* Holgate ST, Sly PD. Asthma Pathogenesis. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. Middleton’s Allergy Principles and Practice, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014: p.817’den değiştirilerek alınmıştır (105).

Alerjik rinit, solunum yolu alerjenlerine karşı üst havayollarında gelişen aşırı duyarlılık yanıtıdır. Klasik bulguları burun tıkanıklığı, burun akıntısı (şeffaf ve su gibi) ve burun, arka damak, boğaz ve kulaklarda kaşıntı hissidir. Hastaların çoğunda gözlerde kaşınma ve sulanma eşlik eder. Genellikle polen mevsiminde ve mevsim geçişlerinde yakınmalar alevlenir (110, 111).

Alerjik rinit tanısı astıma benzer şekilde klinik yakınmalar ve objektif testler ile konulur. Alerjene karşı özgün İgE varlığı tanıda önemlidir. Özgün İgE’nin CPT veya kanda tetkiki ile tespiti gereklidir. Nazal sitolojide eozinofilinin varlığı alerjik olmayan rinitlerden ayırımında yardımcıdır. Alerjik rinitte serum total İgE ve kanda eozinofil sayısında artış görülür. Nazal provokasyon testi tanıyı kesinleştirmek amacıyla gerekliyse de rutinde kullanılmamaktadır (109).

Atopik dermatit, cildin bariyer fonksiyonunun bozulduğu, kronik ve tekrarlayıcı enflamatuvar cilt hastalığıdır. Sıklıkla solunum alerjilerine eşlik eder. Ciddi morbidite nedenidir. Okulda başarısızlık, iş becerilerinde azalma ve duygusal stres yaratarak hastaların yaşam kalitelerini düşürür. Sıklıkla 5 yaş altında yakınmalar başlar. Özgün bir cilt lezyonu veya laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Kronik, tekrarlayıcı, tipik morfolojisi ve dağılımı olan ciddi kaşıntılı

cilt lezyonları şeklinde kendini gösterir. Kaşıntının varlığı ve hastada veya ailesinde atopik hastalık öyküsü tanıda çok önemlidir. Süt çocuğu döneminde ve çocukluk çağında döküntü sıklıkla yüz ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerindedir. Daha büyük çocuklarda kıvrım bölgelerinde likenifikasyon olarak kendini gösterir. Cilt sıklıkla kurudur. Atopik dermatit tanısı klinik olarak konulur. Cilt yama testi gecikmiş tipte aşırı duyarlılık yanıtını göstermede en önemli testtir. Hastanın sadece duyarlılığını gösterir ve tanı konulması için yapılması şart değildir (111).

4.2.2. Epidemiyoloji

Tüm dünyada astım, alerjik rinit ve atopik dermatit önemli bir toplum sağlığı problemidir. Geçmişte alerjik hastalıkların gelişmiş ülkelerde daha sık olduğu düşünülmüştür. Birçok ülkede geniş kapsamlı olarak yürütülen Uluslararası Çocukluk Çağı Astım ve Alerjik Hastalıklar Çalışması'nın (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC) ilk yayınlanan raporundan itibaren düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde alerjik hastalıklar gelişmiş ülkelerle aynı sıklıkta, hatta kimi yerlerde daha sık olarak saptanmıştır. Alerjik hastalıkların prevalansı aynı ülkede şehirlerarası, hatta aynı şehirde bölgeler arası bile değişkenlik göstermektedir. Alerjik hastalıkların prevalansı, ağırlığı, risk etkenleri ve birçok farklı yönden değerlendirilmesine olanak sağlayan bu uluslararası çalışma 1991-2012 yılları arasında üç fazlı olarak sürdürülmüştür. Tüm dünya genelinde yüzden fazla ülkede neredeyse iki milyon çocuğu kapsamıştır (112-117). Türkiye'den bir ekip bu çalışmanın ikinci fazına katılmıştır (115).

Son yapılan ve alerjik hastalıklarda en büyük çalışma olma özelliğini taşıyan ISAAC üçüncü fazına 98 ülkeden ve 233 merkezden yaklaşık 1.200.000 çocuk dahil edilmiştir. Yaklaşık 800.000 çocuk 13-14 yaş grubu ve 400.000 çocuk 6-7 yaş grubu olarak iki grupta incelenmiştir. Altı-7 yaş grubunda astım, rinokonjuktivit ve egzama prevalansı sırası ile %11,5, %8,5 ve %7,9 olarak bulunmuştur. On üç-14 yaş grubunda astım, rinokonjuktivit ve egzama prevalansı sırası ile %14,1, %14,6 ve %7,3 olarak bulunmuştur. İkinci faz çalışmasında Türkiye, Batı Avrupa grubuna dahil edildiğinden faz 3 çalışması Batı Avrupa grubu incelendiğinde astım, rinokonjuktivit ve egzama prevalansı sırasıyla 6-7 yaş grubunda %9,7, %7,5 ve %8,1; 13-14 yaş grubunda %14,4, %14,8 ve %8,2 olarak bildirilmiştir (117).

Ülkemizde farklı şehir ve bölgelerde ISAAC ile aynı yöntemle yapılan prevalans çalışmalarında astım prevalansı %5-15, alerjik rinit prevalansı %5-18, atopik dermatit prevalansı %3-10 olarak

farklı oranlarda bulunmuştur. Çalışmalarda aynı şehrin farklı bölgelerinde bile farklı oranlar tespit edilmiştir (118-126).

4.2.3. Etiyopatogenez

Alerji; mast hücreleri, bazofiller, lenfositler, dendritik hücreler ve eozinofiller gibi birçok enflamatuvar hücrenin olaya katıldığı yangısal bir yanıttır. Uyarılan bu hücrelerden birçok mediyatör salınarak epitelial hücreler, fibroblastlar, vasküler hücreler ve hava yolu düz kas hücreleri gibi hedef hücreler üzerinde alerjik yanıtı oluşturur. İmmünglobulin E aracılı yolağın aracılığı ile mast hücreleri uyarılır, eozinofillerin olay yerine göçü gerçekleşir. Tüm bu yanıtlar CD4+ tip 2 lenfositler tarafından yönetilir (22). Daha ciddi ve uzun hastalığı olanlarda nötrofiller, Th1 ve CD8+ sitotoksik lenfositler gibi çeşitli hücreler de katılır. Hatta kronikleşen bu alerjik yanıt bir çeşit otoimmün hastalığa dönüşür ve ekzojen alerjen yokluğunda bile otoantijenler Th1 yolağını uyararak yanıt oluşturur. Bu durumda tedavide T hücre karşıtı tedaviler klasik alerji tedavisinden daha fazla yarar gösterir (127).

Mast hücreleri havayollarındaki alerjik yanıtın başlatılmasında kritik öneme sahiptir. İmmünglobulin E aracılı yolağın alerjenler tarafından direkt uyarılır. Mediyatörlerini (histamin, lökotrien, prostaglandin-D2 gibi) ortama salarak bronkokonstrüksiyon, vazodilatasyon ve plazmanın dışarı kaçışına sebep olur. Hışiltı ve dispne gibi astım semptomlarına veya burun tıkanıklığı ve akıntısı gibi alerjik rinit semptomlarına neden olur (128).

Makrofajlar kandaki monositlerden kaynaklanır ve astımda havayollarında yoğunlaşır. Alerjenler tarafından uyarılır ve yangısal yanıtı etkileyen birçok sitokin ortama salınır. Alveolar makrofajlar normal şartlarda lenfosit fonksiyonu üzerine baskılayıcı etki gösterirken bu etkileri atopik bireyde alerjenle uyarılma sonrası bozulur. Makrofajlar tarafından salınan antienflamatuvar bir sitokin olan İL-10'un astımlı hastalarda azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca atopisi olmayanlarda makrofajlar T lenfositlerinden salınan İL-5'i baskılarken alerjik astımlı hastalarda bu mekanizma etkin olarak çalışmamaktadır. Ayrıca antijen sunucu hücreler olarak alerjeni T lenfositlere sunarlar (129).

Dendritik hücreler alerjik yanıtın gelişiminde önemli bir role sahiptir. Oldukça etkin antijen sunucu hücreler olarak bir ağ gibi havayollarından ve ciltte bulunurlar. Alerjeni alırlar, peptid antijen olarak işlerler, ilgili lenf noduna götürürler ve T lenfositlerini uyarırlar. Tip 2 yardımcı T hücreleri ve eozinofilinin oluşumunda kritik önemleri vardır (130).

Tip 2 yardımcı T hücreleri alerjik enflamasyonun yönetiminde salgıladıkları İL-4, İL-5, İL-9 ve İL-13 ile adeta bir orkestra şefi olarak görev alır. Dendritik hücreler T hücrelerinin en temel antijen sunucu hücreleridir, antijeni işleyerek naif T hücrelerine sunarlar ve salgıladıkları CCL17 ve CCL22 gibi kemokinler ile Th2 hücrelerini uyarırlar. İnterlökin-4 salınımı ile Th2 farklılaşması gerçekleşir. Tip 2 yardımcı T hücreleri alerjik hastalıklarda en önemli rolü oynamakla birlikte kronikleşen ve ciddi alerjik hastalığı olanlarda Th1, sitotoksik T hücreleri ve doğal katil hücreleri de olaya dâhil olur (131). Yardımcı tip 17 T hücreleri de ciddi astımla ilişkili bulunmuştur (132).

Düzenleyici T hücreleri ise alerjik yanıtın baskılanmasında önemlidir. FOXP3 transkripsiyon faktörüne sahiplerdir. İnterlökin-10 salgılayarak, salınımını uyararak veya dendritik hücreler gibi direk hücreleri engelleyerek yangısal yanıtı baskırlar. Alerjik hastalığı olanlarda Treg fonksiyonlarının bozuk olduğu ve özgün immünoterapi ile düzeltilebileceği düşünülmüştür (131, 133).

B hücreleri alerjik enflamasyonda İgE salgılar ve anahtar role sahiptir. İmmünglobulin E sentezi İL-4 ve İL-13 ile düzenlenir ve İL-9 ile artırılır. Ayrıca B hücreleri İL-10 salınımı üzerine düzenleyici etki gösterir (134).

Eozinofiller, Th2 hücrelerinden salgılanan İL-5 ile yönetilirler ve lökotrien salgılarıyla alerjik enflamasyonda yer alırlar. Ayrıca yüksek miktarlarda salgıladıkları TGF- β ile astımdaki subepitelyal fibrozise neden olur (135).

Nötrofil, bazofil ve trombositlerin de alerjik enflamasyonda rol oynadığı düşünülmekle beraber kesin olarak kanıtlanamamıştır. Ayrıca havayollarındaki epitel hücreleri, endotel hücreleri, düz kas hücreleri gibi yapısal hücreler de enflamatuvar mediyatörler salgılayarak alerjik yanıtta yerini almaktadır (22).

Alerjik yanıtta birçok mediyatör yer alır. Histamin, prostaglandin, lökotrien ve kininler gibi mediyatörler aracılığı ile hava yolu düz kasları kasılır, mikrovasküler kanlanma artar, mukus salgısı artar ve diğer enflamatuvar hücreler olay yerine çağrılır. Mediyatörlerin her biri farklı yerlerde farklı etki göstermektedir. Bu nedenle; antihistaminik ilaçlar alerjik rinitte işe yararken astım yakınmalarına faydası bulunmamaktadır. Benzer şekilde lökotrien karşıtları astımda klinik fayda sağlarken rinitte veya atopik dermatitte pek işe yaramazlar (22, 136).

Sitokinler, alerjik enflamasyonun oluşumunda anahtar role sahiptir, bu amaçla tedavide sitokin karşıtı tedaviler kullanılır. Alerjik enflamasyon temel olarak Th2 hücrelerinden salgılanan İL-4, İL-5, İL-9 ve İL-13 salınımı ile karakterizedir. İL-4 ve İL-13 B hücrelerinden İgE sentezini uyarırlar. İL-5 ise eozinofillerin uyarılmasında ve farklılaşmalarında önemlidir. Ayrıca çeşitli hücrelerden salgılanan İL-1 β , İL-6, TNF- α , GM-CSF ve İL-17 gibi proenflamatuvar sitokinlerin de ağır alerjik tablolarda arttığı gösterilmiştir (137).

Alerjik hastalık patogeneğinde yangısal yanıt sıklıkla ön plana çıkarılsa da tam çalışmayan antienflamatuvar mekanizmalar bir o kadar önemlidir. Bunlar; endojen kortizol, inhibitör sitokinler (İL-1 reseptör agonisti, İL-12, İL-10, İFN- γ) ve antienflamatuvar mediyatörlerdir (prostaglandin E₂, lipoksin, protektin) (138, 139).

4.2.4. Tanı Testleri

Radyolojik görüntüleme yöntemleri, tekrarlayan hışıltı gibi alerjik yakınmalar ile başvuran hastalarda anatomik bozukluklar, kitlesel lezyonlar ve enfeksiyonların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık olarak direk grafiler tercih edilir. Hafif astımda akciğer grafisi normal iken ağır astımda havalanma artışı, diyaframda düzleşme, göğüs ön-arka çapında artış ve kostalarda düzleşme gibi hava hapsi bulguları gözlenir. Ayrıca peribronşiyal enflamatuvar değişiklikler ve atelektaziler süregelen astımda görülmektedir. Direk grafiler dışında altta yatan başka bir hastalık düşünülüyorsa baryumlu özefagus grafileri ve akciğer tomografisi gibi ayrıntılı görüntüleme yöntemleri kullanılabilir (140).

Solunum fonksiyon testleri, astım tanı ve tedavi izleminde önemlidir. Hastanın öykü ve fizik bakışı ile tahmin edilenden daha ciddi solunum yolu obstrüksiyonu var olabilir, bu açıdan SFT'nin kullanımı elzemdir. Ayrıca hastalık ciddiyetinin belirlenmesi, tedavi seçimi ve hastanın izleminde önemlidir. Altı-7 yaşından küçük çocuklarda uygulanması zor olduğundan yapılamaz. Astım tanısı konulması ve ciddiyetinin belirlenmesinden ziyade, hastanın izleminde kolay ve çabuk uygulanabilirliği açısından pik ekspiratuvar akım (PEF) ölçümü önemlidir. Hışıltılı çocuğa yaklaşımda spirometri ile yapılan ölçümlerde geri dönüşümlü hava yolu tıkanıklığının gösterilmesi astım tanısında oldukça önemlidir. Spirometri aracılığı ile akciğer hacimleri, akciğer kapasiteleri, dinamik testler ve akım-hacim eğrileri değerlendirilir. Ağır astımda zorlu ekspirasyonda birinci saniyede atılan hacim (FEV₁) ve derin inspiryum sonrası zorlu ve hızlı bir ekspiryum ile dışarı atılan hava hacminin (FVC) birbirine oranı ve zorlu

ekspiryum ortası akım hızı (FEF₂₅₋₇₅) azalır. İn hale bronkodilatör tedavi sonrası FEV₁, FVC'de %12 ve FEF₂₅₋₇₅'te %25 ve üzerinde artış geri dönüşümlü hava yolu tıkanıklığını gösterir (140).

Bronş provokasyon testleri, süregelen astım yakınmaları olup öykü, fizik bakı ve solunum fonksiyon testleri ile astım tanısı net olmayan hastalarda kullanılmaktadır. Bu amaçla metakolin, mannitol, histamin, adenozin monofosfat, egzersiz ve soğuk hava kullanılabilir (140).

Laboratuvar çalışmaları tanı koyduraktan daha ziyade destekleyicidir. Eozinofili ve total serum İgE düzeyi normal sınırlarda bulunsa bile alerjik hastalık tanısını dışlatmaz. Sık enfeksiyon geçiren, atipik yakınmaları olan ve tedaviye zayıf yanıt veren hastalarda altta yatan immün yetersizlik hastalığı olabileceğinden bağışıklık sistemi değerlendirilmelidir. Kronik akciğer hastalığı olanlarda ter testinin yapılması gereklidir. Ayrıca tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde pürifiye protein derivatifi (PPD) testi yapılmalıdır (110, 140). **Nazal sitoloji** burundan alınan mukus örneğinin hücresel düzeyde incelenmesi şeklinde yapılır. Nazal eozinofili alerjik rinit varlığına işaret eder (110). **Alerjene özgün İgE antikorları** ev içi ve dışı alerjenlere olan duyarlılığın belirlenmesinde önemlidir. Bu amaçla ELİSA yöntemi ile serumda özgün İgE düzeylerinin ölçümü, radyoalergosorbent testi veya CPT kullanılmaktadır. Cilt prik testi duyarlı, ucuz ve uygulanma kolaylığı nedeniyle sıklıkla kullanılır. Ancak in vitro yolla yapılan İgE ölçümlerinde sistemik yanıt riskinin olmaması, ciddi egzaması olanlarda ve histamin karşıtı tedavi alanlarda uygulanabilirliği nedeniyle tercih edilmektedir. Ayrıca atopik dermatit tanısında gecikmiş tipte alerjik yanıtı göstermekte etkin ve önemli bir yöntem de yama testidir. Bu testin en önemli özelliği dördüncü ve yedinci günlerde değerlendirme yapılarak gecikmiş tipte yanıtın değerlendirilmesidir (109, 141).

4.2.5. Tedavi ve Klinik Seyir

Alerjiden korunma en temel basamaktır. Bu amaçla ev akarları ve ev içinde bakılan hayvanlar gibi özellikle ev içi alerjenlerin kontrolü önemlidir. Ev dışı alerjenlerin kontrolü ise oldukça zordur. Yakınmaları olan hastalara ilaç tedavisi ve bazı durumlarda gerekirse immünoterapi uygulanır (142).

Astımda tüm yaşlarda ihtiyaç duydukça kullanılabilen ve bronkodilatasyon yapan tedavi β_2 -agonistlerdir, ancak uygulandığı anda yakınmaları azaltmasına rağmen altta yatan yangısal yanıtı baskılamaz. Tedavide tercih edilen uygulama yöntemi inhalasyondur. Astımda basamak

tedavi uygulanır. Yakınmaların baskılanması ve hastalığın kontrolü hedeflenir. Uzun süreli hastalık kontrolünü sağlayan ilaçlar inhale kortikosteroidler, uzun etkili β_2 -agonistler, lökotrien karşıtları, mast hücre stabilizatörleri, metilksantinler ve biyolojik ilaçlardır. Tespit edilen alerjenlere karşı özgün immünoterapi uygulaması, var olan alerjik duyarlılığı azaltan ve böylece alerjik astımı baskılayan yegâne tedavi yöntemidir. Özellikle astımı durağan olan ve belirli bir alerjene duyarlı hastalarda oldukça etkindir (142-145).

Birçok çalışmada kötü kontrollü astım ile stres ve depresyon ilişkisi gösterilmiştir. Astımı olanlarda anksiyete bozuklukları topluma göre daha sık olarak gözlenmektedir. Bu açıdan her hastanın psikososyal açıdan değerlendirilmesi ve destek verilmesi önemlidir (140). Ayrıca astımlı hastalara astımla başa çıkma yöntemleri, kullanılan ilaçlar, atak dönemleri ve tedavisi hakkında eğitim verilmelidir.

Alerjik rinit tedavisinde astım gibi basamak tedavisi kullanılmaktadır. Alerjenlerden korunma oldukça önemlidir. İlaç tedavilerinden histamin karşıtı ilaçlar, dekonjestan ilaçlar, burun içi veya sistemik kortikosteroid tedavileri, lökotrien karşıtları, nadir olarak da burun içi kromolin sodyum veya antikolinergik ilaçlar kullanılmaktadır. Kombinasyon tedavisi sıklıkla tercih edilir. Gözle ilgili yakınmalar (rinokonjunktivit) genellikle eşlik edebildiğinden bu tedaviler yetersiz kaldığında topikal oküler antihistaminikler veya kortikosteroidler kullanılabilir (110). Alerjene karşı özgün immünoterapi mevsimsel süreğen alerjik rinit tedavisinde oldukça etkin olarak kullanılmaktadır. Sublingual veya subkutan yolla seyreltilmiş alerjenlerin belli aralıklarla verilmesi şeklinde uygulanır. İlaç tedavisinden daha etkindir ve 2 yıllık tedavi ile kalıcı tolerans bırakır. Özellikle tek bir alerjene karşı aşırı duyarlılık varsa oldukça etkindir (146, 147).

Atopik dermatit tedavisinde en önemli basamak; alerjik yanıtı yol açan alerjen, enfeksiyon, tahriş edici madde, fiziksel koşullar ve duygusal nedenlerin belirlenmesi ve bunlardan uzak durulmasıdır. Uygulanan tedavinin kalıcı bir tedavi olmadığı, tetikleyici etkenlerden kaçınma ve günlük cilt bakımının uygulanma gerekliliği hastaya anlatılmalıdır. Atopik ciltlerde cildin bariyer görevi bozularak transepidermal su kaybıyla ciltte kuruluk belirgin olarak görülür, bu nedenle cildin nemlendirilmesi tedavide çok önemlidir. İlaç tedavilerinden topikal kortikosteroidler, topikal kalsinörin karşıtları, enfeksiyon şüphesinde (özellikle *Staphylococcus aureus* enfeksiyonları) antibiyotik tedavisi ve kaşınma karşıtı ilaçlar ilk basamak tedavi yöntemleridir. Dirençli hastalarda sistemik kortikosteroidler, immünmodülatör ilaçlar (siklosporin, mikofenolat mofetil, azatiopurin, metotreksat vb.), fototerapi ve fotokemoterapi uygulanabilir. İmmünoterapi solunum alerjenlerine karşı duyarlılığı olanlarda etkili olabilse de

tam etkinliği kanıtlanmadığından sıklıkla tercih edilmemektedir. Deneysel ve etkinliği kanıtlanmamış tedavi yöntemleri intravenöz immünglobulin, omalizumab, insan rekombinan IFN- γ , probiyotikler, ritüksimab ve diğer nadir tedavi yöntemleridir (111).

Çocukluk çağında atopik bir hastalığın olması ilerleyen yaşlarda astım gelişim riskini artırır. Benzer şekilde, çocukluk çağında ciddi astımı olanlarda ilerleyen dönemlerde atopik egzama ve alerjik rinit görölme riski yüksektir (148). Bu nedenle atopik hastaların takibinde farklı kliniklerin gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Alerjik hastalıkların yönetiminde en önemli hedef hastalığın önlenmesidir. Bu nedenle hastalık fenotipini ve ilişkili risk etkenlerini belirlemek amacı ile çalışmalar sürdürölmektedir (149-150).

4.3. Otoimmün Hastalık ve Alerji İlişkisi

Otoimmün hastalıklar ve alerjik hastalıklar immün aracılı yangısal yanıtın geliştiği kronik hastalıklardır. Farklı immünolojik mekanizmalarla gelişmelerine rağmen benzer epidemiyolojik özellikler göstermektedirler. Her iki hastalıkta genetik ve çevresel etkenler benzerdir, prevalanslarında artış görölmektedir ve benzer coğrafik dağılıma sahiptirler (1, 47, 112-117).

Otoimmün ve alerjik hastalıklar bozulmuş immün sistemin farklı birer sonucudurlar. Otoimmün hastalıklarda kendi antijenine karşı, alerjik hastalıklarda dışardan gelen alerjene karşı yanıt gelişir. İki hastalık grubunda zıt çalışan iki farklı yardımcı T hücre baskınlığı görölür. Otoimmün hastalıklarda Th1, alerjik hastalıklarda ise Th2 hücreleri baskındır. İki hücre grubundan salgılanan sitokinler diğerü üzerinde baskılayıcı etki gösterir (21). Bu nedenle her iki hastalık grubunda diğerinin daha düşük ihtimalle gelişebileceği düşünölmüştür (27). Ancak çalışmalarda her iki hastalığın beraber bulunabileceği gösterilmiş, yine de toplumla kıyaslandığında sıklıkla daha düşük oranlar bulunmuştur. Romatoid artrit, ailesel Akdeniz ateşı, tip 1 diyabetes mellitus, multipl skleroz gibi otoimmün hastalıkların alerjik hastalıklar ile ilişkisinin incelendiği bazı klinik çalışmalar tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Otoimmün ve alerjik hastalıkların insidans ve prevalanslarının karşılaştırıldığı çalışmalar*

Makale	Otoimmün hastalık	Kontrol	Otoimmün hastalık/ Kontrol grubu sayıları (n)	Yöntem	Sonuç
Verhoef (28)	RA	RA dışı romatizmal hastalıklar	304/339	Anket, Anket (+) ise CPT	RA'da alerjik rinit sıklığı azalmış, beraberliğinde RA daha hafif seyirli
Hilliquin (29)	RA	Vaka-kontrol	173/173	Anket	RA'da atopi sıklığı azalmış
Kero (30)	ÇH, T1DM, RA	1987 doğumlu diğer tüm çocuklar	5790, 250, 714/ 59.867	Kohort Çalışması	ÇH ve RA'da astım sıklığı artmış
Rudwaleit (31)	RA, AS	Hastane çalışanları	487, 248/536	Anket	RA'da atopi sıklığı azalmış, RA öncesi atopi varsa RA daha hafif seyirli
Sheikh (32)	Th1 ilişkili otoimmün hastalıklar	İngiltere sağlık taramasına katılan popülasyon	1.938/18.071	Anket, CPT, kohort çalışması	Fark bulunmamış
Tremlett (33)	MS	Medikal kayıtlardan yaş-cinsiyet uyumlu bireyler	320/320	Kohort çalışması	MS'de astım sıklığı azalmış
Saçkesen (34)	AAA	İSAAC 2.faz çalışması (aynı bölge)	60/3.041	Anket, CPT, total İgE, eozinofil sayısı	AAA'nde atopi ve alerjik rinit sıklığı azalmış
Heinzmann (35)	JİA, astım, atopik hastalık	Vaka-kontrol	86, 228, 321/270	CPT, SFT, total ve spesifik İgE, Arg110Gln genotipleme	İL-13 geninde (Th2 sitokini) Arg110Gln polimorfizmi atopik hastalıklarda yüksek, JİA'da düşük bulunmuş; aynı gen Th2 ilişkili hastalık riskini artırırken Th1 ilişkili hastalıklardan korumuş
Chang (36)	BH	Sağlık çalışanları ve sağlık kontrolüne gelen hastalar	70/113	Anket, CPT, total İgE, eozinofil sayısı	BH'da atopi ve atopik hastalık sıklığı azalmış, BH ve atopi beraberliğinde klinik seyrinde anlamlı değişiklik bulunmamış
Cardwell (37)	T1DM	Vaka-kontrol	Astım çalışması: 3.930/126.155 Egzama çalışması: 3.134/62.698 Rinit çalışması: 3.112/64.383	Meta analiz (2003 öncesi aynı konudaki yayınlar)	T1DM'de astım riski azalmış, diğer atopik hastalıklar benzer sıklıkta bulunmuş
Kaptanoğlu (38)	RA	OA	62/61	Anket, anket (+) ise CPT, SFT, akciğer grafisi, total	RA'da atopi sıklığı benzer bulunmuş, RF titresi ile total İgE ilişkili bulunmuş, RA'da total İgE

				İgE, eozinofil sayısı	anlamli yüksekliği hastalık aktivitesine bağlanmış
Tirosh (39)	Otoimmün hastalıklar	1980-2003 arasında çalışan askeri personel	488.841	Kohort alışması	Astım, otoimmün hastalık gelişimine karşı koruyucu
Hajdarbegovic (40)	RA	Vaka-kontrol	133/124	Anket, total İgE, spesifik İgE	RA'da atopi sıklığı azalmış, atopi varlığında klinik seyir benzer bulunmuş
Lin (41)	JİA	Vaka-kontrol	329/1.316	Kohort alışması	Alerjik hastalığı olan ocuklarda JİA gelişme riski yüksek bulunmuş

AAA: Ailesel Akdeniz Ateşi, AS: Ankilozan Spondilit, BH: Behçet Hastalığı, CPT: Cilt Prik Testi, H: Çölyak Hastalığı, İgE: İmmüoglobulin E, JİA: Jüvenil İdiyopatik Artrit, MS: Multipl Skleroz, OA: Osteoartrit, RA: Romatoid Artrit, RF: Romatoid Faktör, SFT: Solunum Fonksiyon Testi, T1DM: Tip 1 Diyabetes Mellitus

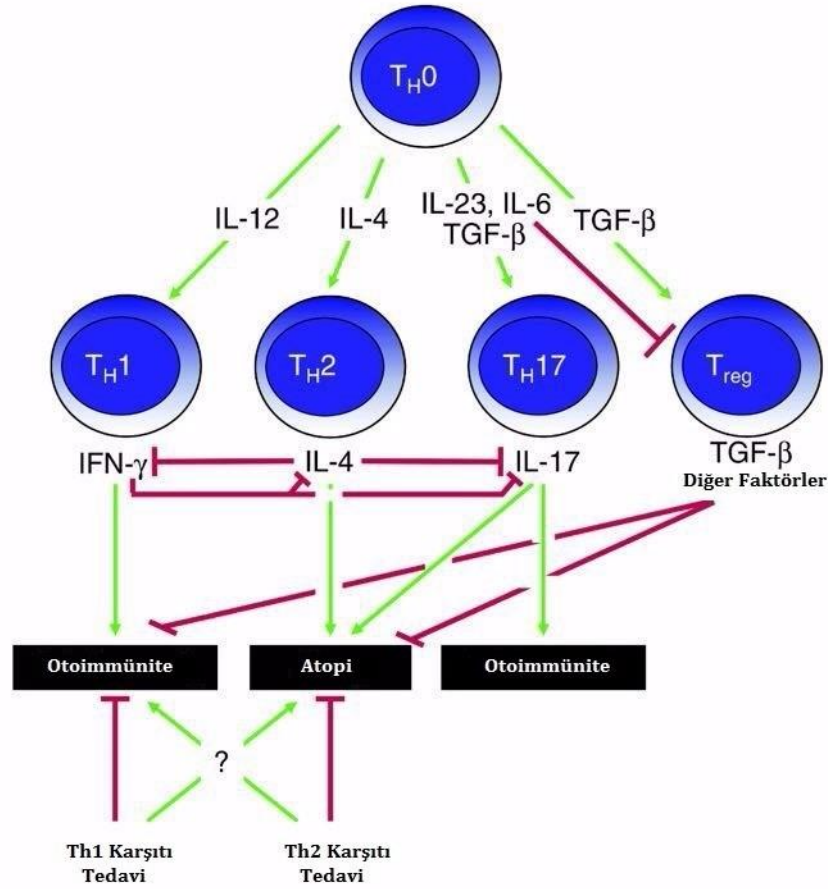
*Yıllara göre (geçmişten günümüze)

Otoimmün hastalıklar ile alerjik hastalıkların ortak prevalans çalışmalarının yanı sıra hastalıkların beraberliğinde seyirleri de değerlendirilmiştir. Tablo 3'te belirtildiği gibi birçok çalışmada otoimmün hastalıkların seyrinin değişmediği veya hafiflediği görölmüştür. Bu mekanizmanın yeni tedavi yöntemi olarak uygulanabilirliği sorgulanmaktadır (şekil 3).

Tip 1 yardımcı T hücreleri esas olarak İFN-γ, İL-12, İL-1 ve TNF-α salgılar ve hücre içi enfeksiyonlara karşı savaşta ve otoimmün hastalık gelişiminde önemlidirler. Tip 2 yardımcı T hücreleri ise İL-4, İL-5, İL-10 ve İL-13 salgılayarak hücre dışı enfeksiyonlarla savaşta ve atopik hastalıkların gelişiminde önemlidir. Bu iki farklı hücre grubu salgıladıkları sitokinler ile diğerini baskılar (21, 22).

Diğer iki yardımcı T hücre ise Treg ve Th17 hücreleridir. CD4+ T hücrelerinden TGF-β sitokini ile farklılaşırlar. Düzenleyici T hücreleri, yardımcı CD4+ ve sitotoksik CD8+ T lenfositlerin uyarılmasını ve fonksiyonlarını baskılar. Bu hücreler immünite ve tolerans arasında bir denge kurarak vücudu korurlar. Bu hücrelerin büyük çoğunluğu yüksek düzeyde İL-2 reseptörü alfa zinciri (CD25) sunumu yapar. Özgöl belirteçleri henüz net olmamakla birlikte FOXP3 transkripsiyon faktörü nedeni ile CD4+ CD25+ FOXP3+ tanımlanan en özgöl belirteçtir. Hem otoimmün hastalıklarda hem de alerjik hastalıklarda yangısal yanıtın baskılanmasında önemlidirler. Her iki hastalık grubunda Treg fonksiyonlarının bozuk olduğu ve immünoterapi ile düzelebileceği düşünölmüştür, buna yönelik tedavi geliştirme çabaları sürmektedir (21-25, 66).

Şekil 3. CD4+ yardımcı T hücreleri alt gruplarının farklılaşması ve aralarındaki ilişki*



Yeşil çizgiler pozitif etkiyi, kırmızı çizgiler negatif etkiyi göstermektedir. Soru işareti olan yeşil çizgi ise Th1 karşıtı tedavinin Th2 ilişkili hastalıklar üzerinde azaltıcı/artırıcı etkisini veya tam zıttını sorgulamaktadır.

(İFN: İnterferon, İL: İnterlökin, TGF: Transforme edici Büyüme Faktörü)

*Rabin RL, Levinson AI. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. Clinical and Experimental Immunology.2008; 153: p.26'dan değiştirilerek alınmıştır (27).

Th17 hücrelerinin farklılaşması İL-1, İL-6, TGF-β, RORα, RORγ, STAT3 gibi sitokinler ile gerçekleşir. Klonal genişlemede İL-23 yer alır. Başlıca salgıladıkları sitokinler İL-17, İL-21, İL-22, İL-25 ve TNF-α'dır. Proenflamatuvar sitokin ve kemokinlerin salınımını uyarırlar. Çeşitli lökosit tiplerinin olay yerine toplanmasına ve doku zedelenmesine neden olurlar. Enflamatuvar ve otoimmün hastalıkların gelişiminde Th1 ile beraber rol oynadıkları kanıtlanmıştır (64-68). Ayrıca Th17 hücrelerinin ciddi astımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (132).

Ortamda sadece TGF-β varsa FOXP3 artırılarak Treg oluşumu ve immünregülasyon sağlanır. Ortamda İL-6 da varsa Th17 yönünde farklılaşma olur ve Treg yolağı baskılanır. Böylelikle Treg ve Th17 arasında Th1 ve Th2 arasındakine benzer şekilde zıt bir ilişki vardır. Düzenleyici T hücreleri yoğunlukta ise yangısal yanıt baskılanır ve hem otoimmün hem alerjik hastalıklar

daha nadir gelişir veya daha hafif seyreder. Th17 hücreleri yoğunlukta ise yangısal yanıt artar, hem otoimmün hastalıklar hem alerjik hastalıklar gelişir ve ağır seyreder (64-68).



5. AMAÇ

Jüvenil idiyopatik artrit tanılı hastalarda alerjik hastalık sıklığının topluma göre kıyaslanması ve ek olarak alerjik hastalık varlığının hastalığın klinik seyrine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



6. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji Bilim Dalı tarafından ILAR tanı ölçütlerine göre JİA tanısı almış, 2-16 yaş grubundaki toplam 113 hasta JİA grubu olarak çalışmaya alındı. Genel poliklinik ve adolesan polikliniğine başvuran, yaş ve cinsiyet dağılımları hasta grubuna benzer, aralarında akrabalık bağı bulunmayan, kronik alerjik hastalık tanısı olmayan, herhangi başka bir kronik hastalığı veya akut enflamatuvar hastalığı olmayan toplam 128 çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Tüm olgular çalışmaya dahil edilmek üzere polikliniklerden rastgele yönlendirildi.

Çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 09.01.2015 tarih ve 83045809/604.01/02-6599 sayılı etik kurul onayını takiben başlatıldı. Çalışmaya katılan tüm hasta ebeveynlerinden yazılı gönüllü olur formu alındı.

Çalışma, mevsim geçişi olması ve alerjik yakınmaların artması sebebi ile sonbahar aylarında (Eylül-Kasım 2015) yürütüldü. Tüm görüşmeler ve alerji testleri aynı çocuk hekimi tarafından (PÖAA) gerçekleştirildi.

6.1. Alerji Sorgulama Anketi

Her iki grup hasta ve ebeveynleri alerjik astım, alerjik rinit ve atopik dermatit varlığını belirlemek amacı ile ISAAC ikinci faz anketi ile sorgulandı. Bu anket, birçok ülkede ve geniş katılımlı uluslararası atopik hastalık prevalans çalışmalarında ek başka bir yöntem gereke kalmaksızın uygulanması ve geçerliliğinin gösterilmesi nedeniyle tercih edildi (112-117).

Çocuğun adı ve soyadı, ebeveynin adı, telefon numarası, ikamet yeri, çocuğun cinsiyeti, doğum tarihi, doğum yeri, anne ve babanın doğum tarihleri, doğum yerleri, eğitim durumları, anketi cevaplayan kişi ve anketi doldurma tarihi kaydedildi. Ankette belli sorulara verilen müspet yanıtlar ile alerjik hastalık belirlendi. Astıma yönelik: 'Şimdiye kadar hiç çocuğunuzun göğsünden gelen bir ıslık sesi veya hırıltı duydunuz mu?' sorusu soruldu. Cevap evet ise: 'Son bir yıl içinde çocuğunuzun göğsünden gelen bir ıslık sesi veya hırıltı duydunuz mu?', 'Kaç kez göğüsten gelen ıslık sesi veya hırıltı atağı oldu?', 'Kaç kez bu nedenle uykudan uyandı?', 'Hiç konuşmayı engelleyecek kadar şiddetli oldu mu?' soruları soruldu. Devamında veya cevap hayır ise: 'Çocuğunuza şimdiye kadar bir doktor tarafından astım, alerjik bronşit, bronşit veya astım bronşit teşhislerinden biri konuldu mu?', 'Son bir yıl içinde koşup oynama veya egzersiz sırasında veya sonrasında çocuğunuzun göğsünde bir ıslık sesi veya hırıltı duydunuz mu?', 'Son bir yıl içinde soğuk algınlığı veya zatürre gibi bir nedenle olan öksürük dışında çocuğunuzun

geceleri kuru öksürüğü oldu mu?’ soruları soruldu. Alerjik nezleeye yönelik: ‘Çocuğunuzun şimdiye kadar soğuk algınlığı ve grip dönemleri dışında hiç aksırık, burun akıntısı veya burun tıkanıklığı problemi oldu mu?’ sorusu soruldu. Cevap evet ise: ‘Son bir yıl içinde çocuğunuzun soğuk algınlığı ve grip dönemleri dışında hiç aksırık, burun akıntısı veya burun tıkanıklığı problemi oldu mu?’, ‘Son bir yıl içinde burun problemine gözlerde kaşıntı ve sulanma eşlik etti mi?’, ‘Geçtiğimiz on iki ayın hangisi veya hangilerinde bu burun problemi mevcuttu?’, ‘Son bir yıl içinde bu burun problemi çocuğunuzun günlük yaşantısını ne kadar etkiledi?’ soruları soruldu. Devamında veya cevap hayır ise: ‘Çocuğunuza hiç saman nezlesi veya bahar nezlesi teşhisi konuldu mu?’ sorusu soruldu. Egzamaya yönelik: ‘Şimdiye kadar çocuğunuzda en az altı ay süresince zaman zaman çıkıp zaman zaman düzelen kaşıntılı bir cilt döküntüsü oldu mu?’ sorusu soruldu. Cevap evet ise: ‘Son bir yıl içinde herhangi bir zamanda çocuğunuzda böyle bir kaşıntılı cilt döküntüsü oldu mu?’, ‘Bu kaşıntılı döküntü hiç dirsek kıvrım yerleri, dizlerin arkası, kalçaların alt kısmı, ayak bileklerinin önü, boyun, kulak veya göz çevresinde ortaya çıktı mı?’, ‘Bu kaşıntılı döküntü ilk kez hangi yaşta ortaya çıktı?’, ‘Bu döküntü herhangi bir zamanda tamamen düzelme gösterdi mi?’, ‘Son bir yıl içinde çocuğunuz bu kaşıntılı döküntü nedeniyle yaklaşık kaç gece uykusuz kaldı?’ soruları soruldu. Devamında veya cevap hayır ise: ‘Çocuğunuza hiç egzama tanısı konuldu mu?’ sorusu soruldu. Bu sorulara verilen müspet cevaplar ile astım, alerjik rinit veya atopik dermatit tanıları düşünüldü. Bu tanılara yönelik ilaç kullanımı sorgulandı.

Anketin devamında risk etkenleri sorgulandı. Bebeklik dönemine yönelik; çocuğun doğum ağırlığı, doğum zamanı, ikiz eşi olup olmadığı, anne sütü alımı, kardeşleri ve yuva veya kreşe gitmesi soruldu. Hastalıklar ve aşılama yönelik; anne ve babada herhangi bir alerjik hastalık varlığı, çocukluk çağı aşıları ve döküntülü hastalıkları, verem, zatürre, barsak paraziti geçirip geçirmediği soruldu. Ev koşullarına yönelik; odanın paylaşımı, evdeki oda sayısı, ev içinde ve dışında hayvan teması, annenin gebelik, ilk bir yaş ve sonrasında sigara kullanımı, evin içinde sigara kullanımı, ısınma ve yemek pişme koşulları, klima varlığı, rutubet ve küf varlığı, yer döşemesi, pencerelerin özellikleri, yastık, yorgan ve yatak örtüsünün özellikleri, varsa alerjik problemler nedeniyle evde yapılan değişiklikler ve evin bulunduğu alan soruldu. Günlük aktivite ve beslenme tarzları sorgulandı.

6.2. Laboratuvar Testleri

Laboratuvar testi olarak; tüm olgularda tam kan sayımı ve serum total İgE düzeyleri çalışıldı. Total İgE düzeylerinin ölçümü için floresan enzim değerlendirme yöntemi kullanıldı (UniCAP, Phadia).

Jüvenil idiyopatik artrit tanılı hastalarda yukarıda belirtilen laboratuvar çalışmalarına ek olarak, hastalık aktivitesini belirlemek amacı ile EÇH ve CRP çalışıldı. Bağışıklık sistemi temel olarak tam kan sayımı ve serum immünglobulin düzeyleri ile değerlendirildi. Serum immünglobulin G, A ve M düzeyleri turbidimetrik yöntem ile (Roche Hitachi Cobas 8000 modular analyzer) çalışıldı.

Anket çalışmasına verilen müspet yanıtlar ile klinik yakınmaları tespit edilen tüm olgulara CPT ve 6 yaş üzerindekiilere SFT (6 yaş ve üzerine) uygulandı.

6.3. Cilt Prik ve Solunum Fonksiyon Testleri

Cilt prik testi için ALK-Abelló firmasının standart alerjen paneli kullanıldı (Şekil 4). Jüvenil idiyopatik artrit tanısında bakılmış olan immünolojik belirteçler a da kullanılmıştı. Pozitif kontrol (histamin) ve negatif kontrol (serum fizyolojik), mantar (*Aspergillus fumigatus*), hayvan alerjenleri (kedi tüyü, köpek tüyü), ev tozu akarları (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*), çavdar, ağaç polenleri ve yabani ot polenleri epidermal olarak uygulandı. Pozitif, negatif kontrol ve her alerjenden birer damla ön kolun volar yüzüne damlatıldı ve bir milimetrelik lanset ile cilt delindi. Yirmi dakika sonra test yanıtları değerlendirildi. Ciltten kabarıklık lezyonları kalem ile çizildi. En uzun çap ölçümü alındı. Negatif kontrolün üç milimetre ve üzerinde olan yanıtlar pozitif yanıt olarak değerlendirildi ve hastalarda alerjen duyarlılığı var olarak kabul edildi (151-153). Hasta CPT'yi etkileyen ilaçlar kullanıyorsa belli süre önceden ilaçların kesilmesi önerildi. Bu süre antihistaminikler için en az on gün idi (109, 153). Jüvenil idiyopatik artrit tanılı hastaların kullanmakta olduğu kortikosteroid tedavisi hastalık kontrolünde önemli olduğundan ve düşük dozda uzun süreli kullanılan steroidin test yanıtını etkilemediği gösterildiğinden tedaviler kesilmedi (109, 153-155). Alerjik yakınmaları olan JİA hastalarının kullanmakta oldukları tedavilere devam edilerek testler uygulandı.

Şekil 4. Cilt prik testinde kullanılan standart alerjen paneli



Hastalara Jaeger Master Scope Body ile vücut pletismografisi uygulandı. İşlem hasta uyumu gerektirdiğinden altı yaş ve üzerine uygulandı. İşlem öncesi cihazın ısı, basınç ve nem kontrolü, hacim ve kabin basınç kalibrasyonu yapıldı. İşlem öncesinde işlem hakkında bilgi verildi. Hastalar kabine oturtularak burun bir mandal yardımı ile kapatıldı. Zorlu ve hızlı inspirasyonu takiben zorlu ve hızlı ekspirasyon yaptırıldı. Bu şekilde FVC (%), FEV1 (%), FEV1/FVC (%), FEF25-75 (%), total akciğer kapasitesi, vital kapasite, rezidüel hacim, fonksiyonel rezidüel hacim ve hava yolu direnç ölçümleri yapıldı. Yaş, boy ve kiloya göre beklenen (%) değerleri değerlendirmeye alındı. İşlem en az üç kez tekrarlanarak en iyi sonuç kabul edildi.

Şekil 5. Vücut pletismografisi



6.4. Jüvenil İdiyopatik Artrit Hastalık Değerlendirmesi

Jüvenil idiyopatik artrit tanısında bakılmış olan immünolojik belirteçler (RF, anti-CCP, ANA, HLA B27) poliklinik dosyalarından geriye dönük olarak taranarak kaydedildi. Ayrıca hastalık başlangıç yaşı, tanı yaşı, izlem başlangıcı ve izlem süresi, eşlik eden hastalık varlığı, hastalık komplikasyonları, kullanılan ilaçlar ve kullanım süreleri, ilaç yan etkileri poliklinik dosyalarından kaydedildi. Aneminin değerlendirilmesinde Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş hemoglobin değerlerinin alt sınırları kullanıldı (Tablo 4, 156).

Tablo 4. Dünya Sağlık Örgütü'nün yaşa ve cinsiyete göre hemoglobin ve hematokrit alt sınırları (156)

Yaş ve cinsiyete göre gruplar	Hemoglobin (g/dL)	Hematokrit (%)
6-59 ay arası çocuklar	11	33
5-11 yaş arası çocuklar	11,5	34
12-14 yaş arası çocuklar	12	36
15 yaş üzeri kız çocuklar	12	36
15 yaş üzeri erkek çocuklar	13	39

Son vücut ölçümleri kaydedilerek vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı ve Türk çocukları büyüme eğrilerine göre değerlendirildi (157). Vücut ölçümleri yaş ve cinsiyete göre incelendiğinde eksi iki standart sapma skoru (SSS) altında kalan olgulara büyüme geriliği tanısı konuldu (158). Hastalık aktivasyonunu belirlemek amacıyla olgular JADAS ile değerlendirildi.

6.5. İstatistiksel Çalışma

Çalışmada yer alan yaş, CRP, EÇH, hemoglobin değerleri gibi sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tüm sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma ile ortanca değerler (min-maks: minimum-maksimum) ile ifade edildi. Tüm kategorik değişkenler ise sayı (%) ile ifade edildi.

Sağlıklı çocuklar ile JİA tanılı hastalar, alerjisi olan ile olmayan çocuklar vb. iki grubun sürekli ve kategorik değişkenler açısından incelenmesinde sırasıyla Mann-Whitney U testi ve Ki-kare testleri kullanıldı. Jüvenil idiyopatik artrit grubunda yaş grupları, immünglobulin G, A, M ve bunların toplamı Kruskal-Wallis analizi ile karşılaştırıldı. İkili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi uygulandı. Jüvenil artrit hastalık aktivite skora puanı ile bazı klinik bulgular arasındaki ilişkiler Spearman rho korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p \leq 0,05$ kabul edildi.

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı.

7. BULGULAR

7.1. Olguların Demografik Özellikleri

Jüvenil idiyopatik artrit grubu olarak 113 olgu ve kontrol grubu olarak 128 olgu, toplamda 241 olgu çalışmaya alındı. Yaş ortalamaları sırası ile $9,95 \pm 3,96$ (1,91-16,72) ve $8,96 \pm 4,81$ (1,84–16,90) yıl olarak hesaplandı (Tablo 5). Jüvenil idiyopatik artrit grubunun %55,8'i (n=63) ve kontrol grubunun %56,3'ü (n=72) kız idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet bakımından farklılık bulunmadı ($p>0,05$). Jüvenil idiyopatik artrit grubunun %71,7'sinin (n=81) ve kontrol grubunun %90,6'sının (n=116) doğum yerinin İstanbul olduğu görüldü. Kontrol grubunda İstanbul'da doğanların oranı JİA grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek idi ($p=0,0001$). Anne ve baba yaşı, eğitim durumları bakımından iki grubun benzer olduğu tespit edildi ($p>0,05$). Alerji sorgulama anketini cevaplayan kişi JİA grubunda daha yüksek oranda baba iken kontrol grubunda anne idi ($p=0,0001$).

Tablo 5. Jüvenil idiyopatik artrit ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin dağılımı[^]

	JİA grubu (N=113)	Kontrol grubu (N=128)	<i>p değeri</i>
Yaş [yıl]	9,95 ± 3,96	8,96 ± 4,81	0,086
Ortanca	10,07	8,62	
Min-Maks	1,91-16,72	1,84-16,90	
Cinsiyet			0,938
Kız	63 (55,8)	72 (56,3)	
Erkek	50 (44,2)	56 (43,8)	
Doğum yeri			0,0001
İstanbul	81 (71,7)	116 (90,6)	
Diğer şehirler	32 (28,3)	12 (9,4)	
Anne yaşı [yıl]	37,22 ± 6,95	35,88 ± 6,80	0,210
Ortanca	36,00	35,00	
Min-Maks	26,00-54,00	19,00-52,00	
Baba yaşı [yıl]	41,14 ± 7,12	40,28 ± 7,39	0,476
Ortanca	40,00	40,00	
Min-Maks	27,00-64,00	21,00-65,00	
Annenin eğitim durumu			0,213
İlkokul	63 (55,8)	66 (51,6)	
Ortaokul	22 (19,5)	16 (12,4)	
Lise	21 (18,6)	34 (26,6)	
Üniversite	7 (6,1)	12 (9,4)	
Babanın eğitim durumu			0,266
İlkokul	39 (34,5)	43 (33,7)	
Ortaokul	33 (29,2)	25 (19,5)	
Lise	28 (24,8)	41 (32,0)	
Üniversite	13 (11,5)	19 (14,8)	
Anketi cevaplayan kişi			0,0001
Anne	62 (54,9) ¹	98 (76,6) ¹	
Baba	43 (38,1) ²	16 (12,5) ²	
Diğer	8 (7,0)	14 (10,9)	

[^]ortalama ± SS veya n (N'in %'si)

7.2. Jüvenil İdiyopatik Artrit Tanılı Hastaların Demografik, Laboratuvar ve Klinik Özellikleri

Jüvenil idiyopatik artrit tanılı hastaların özellikleri Tablo 6’da sunulmuştur. Yakınmaların ortalama başlangıç yaşı $5,13 \pm 3,35$ yıl ve hastalık tanı yaşı $5,70 \pm 3,81$ yıldır. Olguların %58,4’ü (n=66) oligoartrit, %29,2’si (n=33) poliartrit, %8,8’i (n=10) sistemik artrit ve %3,5’i (n=4) entezit ilişkili artrit tanılıydı. Olguların ortalama izlem süresi $3,90 \pm 3,22$ yıldır (0–15,15 yıl). Romatoid faktör pozitifliği 4 olguda, ANA pozitifliği 71 olguda, HLA-B27 pozitifliği 3 olguda mevcuttu; anti-CCP pozitifliği ise saptanmamıştı. Olguların ortalama lökosit sayısı $8687 \pm 2671/\text{mm}^3$, hemoglobin düzeyi $12,06 \pm 1,29$ g/dL, trombosit sayısı $306 \pm 85 \times 10^3/\text{mm}^3$, CRP düzeyi $0,88 \pm 1,85$ mg/dL ve EÇH $18,43 \pm 17,99$ mm/sa bulundu. Ortalama tartı SSS $-0,38 \pm 1,34$, boy SSS $-0,16 \pm 1,48$ ve VKİ $17,29 \pm 3,35$ kg/m² bulundu. Olguların %43,4’ü (n=49) steroid tedavisi almaktaydı ($0,24 \pm 0,13$ mg/kg/gün).

Tablo 6. Jüvenil idiyopatik artrit tanılı olguların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri[^]

Demografik özellikler		
Cinsiyet	Kız	63 (55,8)
	Erkek	50 (44,2)
Yaş [yıl]		9,95 ± 3,96
	Ortanca	10,07
	Min-Maks	1,91-16,72
Klinik özellikler		
Yakınmaların başlangıç yaşı [yıl]		5,13 ± 3,35
	Ortanca	4,20
	Min-Maks	0,20-14,00
Tanı yaşı [yıl]		5,70 ± 3,81
	Ortanca	4,70
	Min-Maks	0,70-14,50
Tanı grupları	Sistemik artrit	10 (8,8)
	Oligoartrit	66 (58,4)
	RF negatif poliartrit	32 (28,3)
	RF pozitif poliartrit	1 (0,9)
	Entezit ilişkili artrit	4 (3,5)
İzlem süresi [yıl]		3,90 ± 3,22
	Ortanca	3,12
	Min-Maks	0,00-15,15
Jüvenil artrit hastalık aktivite skorlaması		3,74 ± 5,77
	Ortanca	1,30
	Min-Maks	0,00-28,60
Antropometrik ölçümler		
Tartı [standart sapma skoru]		-0,38 ± 1,34
Boy [standart sapma skoru]		-0,16 ± 1,48
Vücut kitle indeksi [kg/m ²]		17,29 ± 3,35
Laboratuvar özellikleri		
Lökosit sayısı [/mm ³]		8687 ± 2671
Hemoglobin [g/dL]		12,06 ± 1,29
Trombosit sayısı [x10 ³ /mm ³]		306 ± 85
CRP [mg/dL]		0,88 ± 1,85
EÇH [mm/sa]		18,43 ± 17,99
İg G [mg/dL]		1131,00 ± 365,07
İg A [mg/dL]		139,82 ± 86,36
İg M [mg/dL]		132,82 ± 86,34
RF	Negatif	77 (95,1)
	Pozitif	4 (4,9)
ANA	Negatif	24 (25,3)
	Pozitif	71 (74,7)
HLA-B27	Negatif	19 (86,4)
	Pozitif	3 (13,6)
Anti-CCP	Negatif	5 (100,0)
	Pozitif	0 (0,0)
Kullanılan ilaçlar		
Kortikosteroid		49 (43,4)
Steroid dozu (ort±s, mg/kg/gün)		0,24 ± 0,13
	Min-Maks	0,06-0,58
Metotreksat		62 (54,9)
Etanersept		33 (29,2)
Diğer biyolojik ilaçlar*		12 (16,2)

ANA: Anti-Nükleer Antikor, anti-CCP: Siklik Sitrülinli Peptid Karşıtı Antikor, CRP: C-Reaktif Protein, EÇH: Eritrosit Çökme Hızı, HLA: Human Leukocyte Antigen, İg: İmmünglobulin, RF: Romatoid Faktör

[^]ortalama ± SS veya n (N'in %'si)

*Kanakinumab, Adalimumab, Tosilizumab

7.3. Alerji Sorgulama Anketi Sonuçları

Alerjik yakınma sıklığı %10,4 (n=25), astım sıklığı %8,3 (n=20), alerjik rinit sıklığı %5,4 (n=13) ve atopik dermatit sıklığı %2,1 (n=5) olarak bulundu. Jüvenil idiyopatik artritis ve kontrol grubu kıyaslandığında alerji sorgulama anketi aracılığı ile saptanan alerji yakınma sıklıkları sırasıyla %6,2 (n=7) ve %14,1 (n=18) tespit edildi (p=0,046, Tablo 7). Kontrol grubunda astım sıklığı %12,5 (n=16), alerjik rinit sıklığı %7,8 (n=10) ve atopik dermatit sıklığı %0,8 (n=1) bulundu. Bu sıklıklar JİA grubundaki oranlardan yüksekti (astım p=0,012; alerjik rinit p=0,078; atopik dermatit p=0,135).

Tablo 7. Jüvenil idiyopatik artritis ve kontrol grubunda alerji dağılımı[^]

	JİA grubu (N=113)	Kontrol grubu (N=128)	p değeri
Alerjik yakınma	7 (6,2)	18 (14,1)	0,046
Astım	4 (3,5)	16 (12,5)	0,012
Alerjik rinit	3 (2,7)	10 (7,8)	0,078
Atopik dermatit	4 (3,5)	1(0,8)	0,135

[^]ortalama $\pm$ SS veya n (N'in %'si)

Jüvenil idiyopatik artritis ve kontrol grubunun doğum ve sonrası özellikleri, yaşam koşulları, ailede alerji hikayesi ve alerji açısından risk etkenleri tablo 8'de sunulmuştur. Kontrol grubunda doğalgaz ile ısınma (p=0,010) ve sentetik yapıda yastık-yorgan kullanma (p=0,001) daha sık gözlenmesi dışında iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi (p>0,05).

Tablo 8. Jüvenil idiyopatik artrit ve kontrol grubunun alerji sorgulama anketi sonuçlarının kıyaslanması[^]

	JİA grubu (N=113)	Kontrol grubu (N=128)	p değeri
Yaşam yeri: şehir merkezi	108 (%95,6)	127 (%99,2)	0,071
Annede alerjik hastalık hikayesi	21 (%18,6)	24 (%18,8)	0,974
Babada alerjik hastalık hikayesi	11 (%9,7)	13 (%10,2)	0,913
Doğum kilosu: >3500 g	45 (%39,8)	40 (%31,3)	0,152
Miad doğum	111 (%98,2)	117 (%91,4)	0,156
Anne sütü ile beslenme	111 (%98,2)	127 (%99,2)	0,491
Anne sütü ile beslenme süresi: >1 yıl	80 (%70,8)	81 (%63,3)	0,358
Kardeş varlığı	65 (%57,5)	62 (%48,4)	0,160
Yuvaya gitme	53 (%46,9)	56 (%43,8)	0,624
Annenin hamileyken sigara içmesi	8 (%7,1)	16 (%12,5)	0,162
Annenin ilk bir yaşta sigara içmesi	11 (%9,7)	23 (%18)	0,067
Annenin sigara içmesi	23 (%20,4)	38 (%29,7)	0,097
Evde sigara içimi	42 (%62,8)	48 (%37,5)	0,958
Evde hayvan besleme	11 (%9,7)	13 (%10,2)	0,913
Ev koşulları			
Isınma: doğalgaz	66 (%58,4)	93 (%72,7)	0,010
Nem ve rutubet	16 (%14,2)	13 (%10,2)	0,378
Yer döşemesi: zemin üzeri halı	110 (%97,3)	124 (%96,9)	0,308
Camların yapısı: çift cam	96 (%85)	108 (%84,4)	0,886
Kullanılan yastık-yorgan yapısı			0,001
Sentetik-elyaf	51 (%45,1)	89 (%69,5)	
Yün	44 (%38,9)	25 (%19,5)	
Çocukluk çağı aşıları: tam	106 (%93,8)	126 (%98,4)	0,059
Geçirilmiş enfeksiyonlar			
Pnömoni	5 (%4,4)	9 (%7,0)	0,389
Paraziter enfeksiyon	15 (%13,3)	16 (%12,5)	0,858
Tüberküloz	0 (%0)	0 (%0)	1,000
Kızamık	0 (%0)	2 (%1,6)	0,183
Boğmaca	1 (%0,9)	0 (%0)	0,287

[^]n (N'in %'si)

Alerji yakınmaları olan ve olmayan olgularda alerjiye yatkınlık yaratan etkenlerin dağılımı tablo 9 ve tablo 10'da sunulmuş olup sadece annede alerjik hastalık varlığı açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,034$). Diğer ikili karşılaştırmalar sonucunda anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ev ve yaşam koşulları, kardeş sayıları, ebeveynlerin sigara içme durumları, beslenme ve egzersiz durumları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 9. Alerji yakınması olan ve olmayan gruplarda doğum, doğum sonrası ve aile özellikleri[^]

	Alerji yakınması olan grup (N=25)	Alerji yakınması olmayan grup (N=216)	<i>p değeri</i>
Doğum kilosu			0,084
1500 – 1999 gr	2 (8,0)	4 (1,9)	
2000 – 2499 gr	2 (8,0)	5 (2,3)	
2500 – 3499 gr	7 (28,0)	107 (49,5)	
3500 gr ve üzeri	12 (48,0)	73 (33,8)	
Bilinmiyor	2 (8,0)	27 (12,5)	
Doğum zamanı			0,099
Zamanında	22 (88,0)	206 (95,4)	
3 hafta daha erken	3 (12,0)	7 (3,2)	
3 hafta daha geç	0 (0,0)	3 (1,4)	
İkiz eşi olma	1 (4,0)	4 (1,9)	0,424
Anne sütü ile beslenme	25 (100,0)	213 (98,6)	1,000
Anne sütü ile beslenme süresi			0,729
6 aydan az	5 (20,0)	38 (17,6)	
6 – 12 ay	5 (20,0)	32 (14,8)	
12 aydan fazla	15 (60,0)	146 (67,6)	
Sadece anne sütü alma süresi			0,504
2 aydan az	5 (20,0)	32 (14,8)	
2-4 ay	2 (8,0)	15 (3,9)	
5-6 ay	11 (44,0)	75 (34,7)	
6 aydan fazla	7 (28,0)	94 (43,5)	
Büyük kardeş varlığı	11 (44,0)	116 (53,7)	0,479
Küçük kardeş varlığı	9 (36,0)	112 (51,9)	0,197
Annede alerji varlığı ve tipi			0,034
Astım	3 (12,0)	17 (7,9)	
Bahar nezlesi	4 (16,0)	13 (6,0)	
Egzama	3 (12,0)	5 (2,3)	
Babada alerji varlığı ve tipi			0,571
Astım	1 (4,0)	11 (5,1)	
Bahar nezlesi	0 (0,0)	7 (3,2)	
Egzama	1 (4,0)	4 (1,9)	

[^]n (N'in %'si)

Tablo 10. Alerji yakınması olan ve olmayan gruplarda yaşam koşulları, aşılar ve geçirilen enfeksiyonlar[^]

	Alerji yakınması olan grup (N=25)	Alerji yakınması olmayan grup (N=216)	<i>p değeri</i>
Yuva ve kreşe gitme öyküsü	15 (60,0)	94 (43,5)	0,117
Aşıları tam/eksik			0,603
Tam	25 (100,0)	207 (95,8)	
Eksik	0 (0,0)	9 (4,2)	
Kızamık geçirme öyküsü	0 (0,0)	2 (0,9)	1,000
Boğmaca geçirme öyküsü	0 (0,0)	1 (0,5)	1,000
Verem geçirme öyküsü	0 (0,0)	0 (0,0)	—
Barsak paraziti öyküsü	1 (4,0)	30 (13,9)	0,217
Zatürre geçirme öyküsü	1 (4,0)	13 (6,0)	1,000
Evin yerleşim yeri			0,326
Kırsal alan	0 (0,0)	6 (2,8)	
Park bahçeli şehir kıyısı	0 (0,0)	4 (1,9)	
Kent merkezi	25 (100,0)	206 (65,4)	

[^]n (N'in %'si)

7.4. Alerji Yakınmaları Olan ve Olmayan Olguların Laboratuvar Özellikleri

Alerjik yakınmaları olan 25 olgu ile olmayan 216 olgunun laboratuvar sonuçları Tablo 11’de verilmiştir. Ortalama eozinofil sayısı alerji yakınması olan ve olmayan olgular için sırasıyla $292,00 \pm 239,65/\text{mm}^3$ (0,0–800,0) ve $195,93 \pm 179,75/\text{mm}^3$ (0,0–1100,0) olarak bulundu. Alerji yakınması olan çocukların eozinofil sayısının olmayanlara göre daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,043$). Ortalama total İgE düzeyleri sırasıyla $492,03 \pm 984,76$ IU/mL (0,0–5000,0) ve $103,13 \pm 216,03$ IU/mL (0,0–1670,0) hesaplandı. Total İgE düzeyi alerji yakınması olan çocuklarda olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0,0001$). Diğer laboratuvar bulguları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 11. Alerji yakınması olan ve olmayan grupların laboratuvar bulgularının dağılımı[^]

	Alerji yakınması olan grup (n=25)	Alerji yakınması olmayan grup (n=216)	<i>p değeri</i>
Eozinofil sayısı [/mm ³]	292,00 ± 239,65	195,93 ± 179,75	0,043
Ortanca	200,0	100,0	
Min-Maks	0,0–800,0	0,0–1100,0	
Total İgE düzeyi [IU/mL]	492,03 ± 984,76	103,13 ± 216,03	0,0001
Ortanca	241,0	36,8	
Min-Maks	0,0–5000,0	0,0–1670,0	
Lökosit sayısı [/mm ³]	9036,00 ± 2175,41	8971,44 ± 2567,87	0,685
Ortanca	8500,0	8750,0	
Min-Maks	5000,0–13200,0	4400,0–16200,0	
Lenfosit sayısı [/mm ³]	2912,00 ± 1374,26	3011,12 ± 1568,73	0,955
Ortanca	2900,0	2600,0	
Min-Maks	700,0–5600,0	2,7–9500,0	
Nötrofil sayısı [/mm ³]	5060,00 ± 2091,25	5020,83 ± 2269,67	0,778
Ortanca	4400,0	4600,0	
Min-Maks	1900,0–10600,0	1200,0–13000,0	
Hemoglobin [g/dL]	12,05 ± 1,17	12,25 ± 1,21	0,672
Ortanca	12,2	12,3	
Min-Maks	7,5–13,4	9,1–15,5	
MCV [fL]	81,40 ± 5,97	80,35 ± 5,83	0,717
Ortanca	81,6	81,0	
Min-Maks	73,6–103,1	61,7–97,2	
Eritrosit sayısı [x10 ⁶ /mm ³]	4,56 ± 0,53	4,68 ± 0,41	0,380
Ortanca	4,7	4,7	
Min-Maks	2,4–5,3	3,1–5,8	
RDW [%]	14,47 ± 2,22	14,74 ± 1,89	0,286
Ortanca	14,0	14,1	
Min-Maks	12,4–23,2	11,8 – 21,8	
Trombosit sayısı [x10 ³ /mm ³]	323,68 ± 89,89	301,35 ± 78,05	0,308
Ortanca	295,0	294,5	
Min-Maks	174,0–555,0	121,0–528,0	

İg: İmmünglobulin, MCV: Mean Corpuscular Volume, RDW: Red Cell Distrubition Width

[^]ortalama ± SS

7.5. Jüvenil İdiyopatik Artrit ve Alerjik Hastalığı Olan Olgularda Hastalık Seyirleri

Jüvenil idiyopatik artrit alt gruplarına göre alerjik hastalıkların dağılımı Tablo 12’de verilmiştir. Sistemik artrit, poliartrit ve entezit ilişkili artrit gruplarında birer olguda alerji görüldü. Oligoartrit grubunun %6,1’inde (n=4) alerji varlığına rastlandı. Astım tanılı olguların üçü oligoartrit grubunda, biri poliartrit grubunda idi. Sistemik artrit, oligoartrit ve entezit ilişkili artrit gruplarında birer olguda alerjik rinit tespit edildi. Atopik dermatit ise oligoartrit ve entezit

ilişkili artrit grubunda gözlemlendi. Juvenil idiyopatik artrit tanılı ve alerjik yakınmaları olan olguların tümünün alerjik yakınmalarının artrit tanısı konulmadan önce var olduğu öğrenildi. Ayrıca dört olgunun artrit tanısından sonra alerjik yakınmalarının kaybolduğu ve farklı alerjik yakınmalarının gelişmediği ifade edildi. Juvenil idiyopatik artrit ve astım tanısı olan iki olgunun ise artrit tanısından sonra yakınmalarının, atak sıklığının ve inhale tedavi ihtiyacının azaldığı öğrenildi.

Tablo 12. Juvenil idiyopatik artrit tanı gruplarına göre alerji dağılımı

Tanı grupları (n (%))	Sistemik artrit	Oligoartrit	Poliartrit	Entezit ilişkili artrit
Alerjik hastalık	1 (10,0)	4 (6,1)	1 (3,0)	1 (25,0)
Astım	0 (0,0)	3 (4,5)	1 (3,0)	0 (0,0)
Alerjik rinit	1 (10,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (25,0)
Atopik dermatit	0 (0,0)	3 (4,5)	0 (0,0)	1 (25,0)

Juvenil idiyopatik artrit tanılı alerjisi olan ve olmayan olgular hastalık aktivasyonu açısından değerlendirildiğinde (CRP, EÇH, JADAS) iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0,05$, tablo 13). Kullanılan ilaç türü ve ilaç kullanım süreleri bakımından da gruplar benzer idi ($p>0,05$).

Tablo 13. Alerjisi olan ve olmayan juvenil idiyopatik artrit olgularının hastalık aktivasyon belirteçleri[^]

	Alerjisi olan JİA grubu (n=7)	Alerji olmayan JİA grubu (n=106)	<i>p değeri</i>
CRP [mg/dL]	0,83 ± 1,14	0,88 ± 1,90	0,189
Ortanca	0,40	0,10	
Min-Maks	0,10–3,30	0,01–12,10	
EÇH [mm/sa]	25,14 ± 34,10	17,99 ± 16,60	0,802
Ortanca	12,00	12,00	
Min-Maks	5,00–101,0	1,00–76,00	
JADAS	3,66 ± 8,12	3,75 ± 5,64	0,535
Ortanca	0,60	2,00	
Min-Maks	0,00–22,00	0,00–28,60	

CRP: C-Reaktif Protein, EÇH: Eritrosit Çökme Hızı, JADAS: Juvenil Artrit Hastalık Aktivite Skalması

[^]ortalama ± SS

7.6. Cilt Prik ve Solunum Fonksiyon Testi Sonuçları

Alerji sorgulama anketine göre alerjik yakınması olan olgulara CPT ve SFT uygulandı (Tablo 14 ve 15). Cilt prik testinde en fazla duyarlanma ev tozu ve akarlarına karşı bulundu. Juvenil idiyopatik artrit grubunda alerjisi olan olgulardan dördü test esnasında düşük dozda kortikosteroid kullanmaktaydı ($0,24 \pm 0,14$ mg/kg/gün). Steroid kullanan olguların CPT'ye verdikleri yanıtlarda azalma görülmedi ($p>0,05$). Solunum testi sonuçları incelendiğinde; ortalama FEV1/FVC oranı JİA grubunda $82,50 \pm 9,47$ (74,0–93,0), kontrol grubunda $98,60 \pm 4,27$ (91,0–108,0) olarak hesaplandı ($p=0,0001$). Benzer şekilde PEF ve FEF25-75 sonuçlarının JİA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0,005$; $p=0,011$).

Tablo 14. Alerjisi olan juvenil idiyopatik artrit ve kontrol gruplarında cilt prik testi sonuçları[^]

	JİA grubu (N=7)	Kontrol grubu (N=18)	<i>p değeri</i>
Steroid tedavisi [n (%)]	4 (57,1)	0 (0)	
Steroid dozu (mg/kg/gün)	$0,24 \pm 0,14$		
Pozitif kontrol [mm]	$8,29 \pm 1,11$	$7,83 \pm 1,92$	0,352
Ortanca (Min-Maks)	8,0 (7,0–10,0)	8,0 (4,0–12,0)	
Negatif kontrol [mm]	$2,00 \pm 3,83$	$0,50 \pm 1,47$	0,006
Ortanca (Min-Maks)	0,0 (0,0–10,0)	0,0 (0,0–5,0)	
Aspergillus [mm]	$1,14 \pm 3,02$	$0,31 \pm 1,25$	0,042
Ortanca (Min-Maks)	0,0 (0,0–8,0)	0,0 (0,0–5,0)	
Kedi Tüyü [mm]	$1,86 \pm 3,48$	$2,56 \pm 6,02$	0,647
Ortanca (Min-Maks)	0,0 (0,0–9,0)	0,0 (0,0–24,0)	
Köpek Tüyü [mm]	$1,14 \pm 3,02$	$0,94 \pm 2,11$	0,502
Ortanca (Min-Maks)	0,0 (0,0–8,0)	0,0 (0,0–7,0)	
Ev tozu [mm]	$2,86 \pm 3,98$	$6,78 \pm 5,58$	0,066
Ortanca (Min-Maks)	0,0 (0,0–10,0)	0,0 (0,0–15,0)	
Ev akarı [mm]	$2,86 \pm 3,98$	$6,50 \pm 5,84$	0,085
Ortanca (Min-Maks)	0,0 (0,0–10,0)	0,0 (0,0–10,0)	
Çavdar [mm]	$2,14 \pm 2,85$	$2,00 \pm 4,21$	0,704
Ortanca (Min-Maks)	0,0 (0,0–7,0)	0,0 (0,0–15,0)	
Yabani ot poleni [mm]	$2,00 \pm 2,77$	$1,63 \pm 3,34$	0,953
Ortanca (Min-Maks)	0,0 (0,0–7,0)	0,0 (0,0–12,0)	
Ağaç poleni [mm]	$1,29 \pm 2,36$	$0,94 \pm 2,05$	0,521
Ortanca (Min-Maks)	0,0 (0,0–6,0)	0,0 (0,0–6,0)	

[^]ortalama $\pm$ SS

Tablo 15. Alerjisi olan jüvenil idiyopatik artrit ve kontrol gruplarında solunum fonksiyon testi sonuçları[^]

	JİA grubu (n=4)	Kontrol grubu (n=11)	p değeri
FEV ₁ [%]	88,50 ± 16,44	102,80 ± 12,50	0,142
Ortanca (Min-Maks)	90,0 (67,0–107,0)	103,5 (74,0–120,0)	
FVC [%]	108,00 ± 24,70	105,00 ± 12,71	0,635
Ortanca (Min-Maks)	119,5 (71,0–122,0)	104,0 (79,0–124,0)	
FEV ₁ /FVC	82,50 ± 9,47	98,60 ± 4,27	0,004
Ortanca (Min-Maks)	81,5 (74,0–93,0)	98,5 (91,0–108,0)	
PEF [%]	45,75 ± 9,84	74,50 ± 16,96	0,014
Ortanca (Min-Maks)	44,5 (37,0–57,0)	80,0 (47,0–100,0)	
FEF ₂₅₋₇₅ [%]	58,75 ± 10,37	86,80 ± 18,82	0,024
Ortanca (Min-Maks)	58,0 (47,0–72,0)	93,0 (52,0–121,0)	

FEF₂₅₋₇₅: Zorlu Ekspiryum Ortası Akım Hızı, FEV₁: Zorlu Ekspirasyonda Birinci Saniyede Atılan Hacim, FVC: Derin İnspiryum Sonrası Zorlu ve Hızlı Bir Ekspiryumla Dışarı Atılan Hava Hacmi, PEF: Pik Ekspiratuvar Akım

[^]ortalama ± SS

7.7. Jüvenil İdiyopatik Artrit ve Kontrol Grubunun Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Jüvenil idiyopatik artrit ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularının karşılaştırılmasıyla elde edilen sonuçlar Tablo 16'da verilmiştir. Ortalama hemoglobin değerleri JİA ve kontrol grubunda sırasıyla 12,06 ± 1,29 g/dL ve 12,37 ± 1,12 g/dL bulundu. Jüvenil idiyopatik artrit grubunun kontrol grubuna göre hemoglobin düzeylerinin daha düşük olduğu ve istatistiksel anlamlılık düzeyinin sınırda olduğu tespit edildi (p=0,050). Kırmızı küre dağılım genişliği (RDW) ortalaması JİA grubunda yüzde 15,43 ± 2,22 (11,8–23,2) ve kontrol grubunda 14,07 ± 1,32 (12,0–19,3) bulundu. Jüvenil idiyopatik artrit grubunda RDW düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p=0,0001). Diğer laboratuvar bulguları benzerdi (p>0,05).

Tablo 16. Jüvenil idiyopatik artrit ve kontrol grubunda laboratuvar bulgularının dağılımı[^]

	JİA grubu (n=113)	Kontrol grubu (n=128)	<i>p değeri</i>
Lökosit sayısı [/mm ³]	8687,88 ± 2671,37	9234,38 ± 2371,40	0,051
Ortanca	8000,0	9100,0	
Min-Maks	4400,0-16200,0	4800,0-15200,0	
Lenfosit sayısı [/mm ³]	2954,87 ± 1288,89	3041,43 ± 1748,19	0,867
Ortanca	2600,0	2600,0	
Min-Maks	700,0-7700,0	2700,0-9500,0	
Nötrofil sayısı [/mm ³]	4826,55 ± 2152,41	5200,00 ± 2322,94	0,205
Ortanca	4400,0	4700,0	
Min-Maks	1700,0-12500,0	1200,0-13000,0	
Eozinofil sayısı [/mm ³]	217,70 ± 190,03	195,47 ± 187,35	0,195
Ortanca	200,0	100,0	
Min-Maks	0,0-1100,0	0,0-900,0	
Eritrosit sayısı [x10 ⁶ /mm ³]	4,65 ± 0,46	4,68 ± 0,40	0,628
Ortanca	4,7	4,7	
Min-Maks	2,4-5,8	3,1-5,6	
Hemoglobin [g/dL]	12,06 ± 1,29	12,37 ± 1,12	0,050
Ortanca	12,0	12,5	
Min-Maks	7,5-15,5	9,4-15,4	
MCV [fL]	80,43 ± 6,19	80,48 ± 5,54	0,735
Ortanca	81,2	80,9	
Min-Maks	61,7-103,1	62,5-97,2	
RDW [%]	15,43 ± 2,22	14,07 ± 1,32	<0,001
Ortanca	14,9	13,8	
Min-Maks	11,8-23,2	12,0-19,3	
Trombosit sayısı [x10 ³ /mm ³]	306,73 ± 85,56	300,97 ± 73,86	0,931
Ortanca	294,0	295,5	
Min-Maks	121,0-555,0	146,0-484,0	
Total İgE düzeyi [IU/mL]	188,96 ± 536,33	103,32 ± 178,35	0,934
Ortanca	40,8	40,8	
Min-Maks	0,0-5000,0	0,0-1203,0	

İg: İmmünglobulin, MCV: Mean Corpuscular Volume, RDW: Red Cell Distrubition Width

[^]ortalama ± SS

7.8. Jüvenil İdiyopatik Artrit Olgularının Diğer Klinik Özellikleri ve İmmünglobulin Değerleri

Ortalama JADAS 3,74 ± 5,77 (0-28,6) olarak hesaplandı. Bazı değişkenler ile JADAS arasındaki ilişkiler incelendiğinde boy SSS değerleriyle negatif yönlü anlamlı ilişkide olduğu bulundu (rho=-0,321; p=0,001, Tablo 17). İmmünglobulin G, A ve M toplamı ile aralarında

negatif yönlü anlamlı bir ilişki ($\rho=0,289$; $p=0,045$); özellikle 16 yaş ve üzeri çocuklarda negatif yönlü güçlü bir ilişki ($\rho=-0,899$; $p=0,015$) olduğu görüldü.

Anti-nükleer antikor pozitifliği ile JADAS ilişkisi incelendiğinde; antikor pozitifliği olan 24 olgu ile negatif olan 71 olgunun JADAS ortancaları sırasıyla 4,4 (0,0–22,0) ve 1,0 (0,0–28,6) hesaplandı. JADAS ortalamaları sırasıyla $5,61 \pm 6,11$ ve $3,37 \pm 5,67$ idi. Antinükleer antikoru pozitif olan olguların negatif olan olgulara göre JADAS puanlarının daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,022$).

Tablo 17. Juvenil artrit hastalık aktivite ortalama skoru ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiler

	JADAS	
	<i>Spearman rho</i>	<i>p değeri</i>
Başlangıç yaşı	-0,056	0,055
Tartı standart sapma skoru	-0,178	0,060
Boy standart sapma skoru	-0,321	0,001
Vücut kitle indeksi standart sapma skoru	0,056	0,553
İmmünglobulin G	0,130	0,169
İmmünglobulin A	0,263	0,005
İmmünglobulin M	0,251	0,007
İmmünglobulin G, A, M toplamı	0,289	0,045
6 yaş ve altı	-0,159	0,514
6-8 yaş	0,441	0,059
8-10 yaş	0,058	0,815
10-12 yaş	0,357	0,133
12-14 yaş	0,221	0,411
14-16 yaş	0,476	0,073
16 yaş üstü	-0,899	0,015

Hastalık başlangıcından beri olguların %97,3'ünde ($n=110$) kortikosteroid, %96,5'ünde ($n=109$) hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç ve %44,2'sinde ($n=50$) biyolojik ilaç kullanılmıştı (Tablo 18). En sık görülen yan etki transaminaz yüksekliği (%9,7, $n=11$) idi. Çalışma esnasında kullanmakta oldukları ilaçlar ise tablo 19'da sunulmuştur.

Tablo 18. Juvenil idiyopatik artrit tanılı olguların hastalık başlangıcından beri kullandığı ilaçlar ve gözlenen yan etkiler

	n (%)
Hastalık başlangıcından beri kullanılan ilaçlar	
Kortikosteroid	110 (97,3)
Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç	109 (96,5)
Biyolojik ilaç	50 (44,2)
Gözlenen yan etkiler	
Transaminaz yüksekliği	11 (9,7)
Osteoporoz	2 (1,8)
Steroidle bağlı katarakt	1 (0,9)
Skolyoz	1 (0,9)

Tablo 19. Jüvenil idiyopatik artrit tanılı olguların çalışma esnasında kullanmakta olduğu ilaçlar

	n (%)
Kortikosteroid	49 (43,4)
Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç	
Metotreksat	62 (54,9)
Leflunomid	4 (3,5)
Biyolojik ilaç	
Etanersept	33 (29,2)
Kanakinumab	6 (5,3)
Adalimumab	3 (2,7)
Tosilizumab	3 (2,7)

Olgularda saptanan hastalığa ikincil komplikasyonlar: %31'inde (n=35) eklemlerde fonksiyon kaybı, %27,4'inde (n=31) süregelen anemi, %9,7'sinde (n=11) üveit, %8,8'inde (n=10) büyüme geriliği, %4,4'ünde (n=5) MAS, 2 olguda osteoporoz ve 1 olguda renal amiloidoz idi. Süregelen anemiler sıklıkla normositik özellikte idi ve kronik hastalık anemisi ile uyumlu bulundu. Amiloidoz saptanan bir olgu 4,5 yaşında RF negatif poliartrit tanısı alan çalışma sırasında 16,5 yaşında erkek olguydu. Ailesel Akdeniz ateşi gen mutasyonu anlamlı bulunmuştu. Takibinin 10. yılından sonra amiloidoz geliştirmişti. Renal amiloidoz tanısı böbrek biyopsisi ile konulmuştu.

Jüvenil idiyopatik artrit tanılı olguların ortalama İgG düzeyi $1131,0 \pm 365,0$ mg/dL, İgA düzeyi $139,8 \pm 86,3$ mg/dL ve İgM düzeyi $132,8 \pm 86,3$ mg/dL idi. Yaş gruplarına göre immünglobulin değerlerinin dağılımı tablo 20'de verilmiştir.

Tedavilere dirençli aktif artriti olan bir olgunun İgG, İgA ve İgM düzeyleri yaşa göre eksi iki SSS altında bulundu. Olgu altı aydır oligoartrit tanısıyla tedavi altında olan 3,5 yaşında kız olguydu. Büyüme geriliği yoktu. Altı aydır düşük dozda kortikosteroid (0,5 mg/kg/gün dozunda) ve metotreksat (0,5 mg/kg/hafta dozunda) tedavisi, iki aydır da İL-6 karşıtı tedavi (tosilizumab) almaktaydı. Tanı zamanında bakılan RF ve ANA negatifti. Çalışma esnasında bakılan serum İgG, İgA ve İgM toplamı 300 mg/dL altında bulundu (İgG: 186 mg/dL, İgA: 5,5 mg/dL, İgM: 63,8 mg/dL). Kan sayımında lenfopenisi ve proteinürisi olmayan olgunun üç hafta sonra çalışılan serum immünglobulin değerleri yine düşük bulundu. İzohemaglutininin titresi düşük ve aşı antikor yanıtları yetersizdi. Akan hücre ölçerde (flow sitometri) lenfosit alt grupları incelendiğinde yaşa göre oranları ve sayısal değerleri normal bulundu. Tedaviye intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi eklendi. Üç haftada arayla 0,4 g/kg/dozunda İVİG uygulandı. Olguda alerji saptanmadı. Dört yaşını doldurmasına rağmen serum immünglobulin düzeyleri düşük, spesifik antikor yanıtları ve izohemaglutininin titresi yetersiz, diğer hipogammaglobinemi nedenleri dışlanan olguya yaygın değişken immün yetersizlik tanısı konuldu. Yaygın değişken

immün yetersizlik olgularının %5-25'inde otozomal dominant geçiş ve yaklaşık %2'sinde monogenik yaygın değişken immün yetersizlik benzeri immün yetersizlikler olduğundan genetik çalışma için kan örnekleri gönderildi (159).

Oligoartrit tanısını iki yaşında alan 4,5 yaşında bir erkek olguya ise İgG ve İgM düzeyleri yaşa göre normal, İgA düzeyi düşük bulunarak selektif İgA eksikliği tanısı konuldu. Olgu, altı ay düşük dozda kortikosteroid tedavisi almıştı ve 2 yıldır metotreksat tedavisi (0,25 mg/kg/hafta dozunda) almaktaydı. İmmünglobulin A düşüklüğüne yol açabilecek bir ilaç kullanmamıştı. Tanı zamanında bakılan RF negatif ve ANA pozitif bulunmuştu. Olguda lenfopeni, ntropeni veya trombositopeni yoktu. Tekrarlı çalışılan serum İgA düzeyi çok düşüktü (1 mg/dL altında). İmmünglobulin G düzeyi 1208 mg/dL idi. İmmünglobulin A eksikliğine, İgG alt grup eksikliği eşlik edebileceğinden İgG alt grupları incelendi, yaşa göre normal sınırlarda bulundu (160). İzohemagltinin titresi ve aşı antikor yanıtları yeterli idi. Akan hücre lerde (flow sitometrisi) lenfosit alt grupları çalışıldı, yaşa göre oranları ve sayısal değerleri normal bulundu. Dört yaşını dolduran, serum İgA düzeyi 7 mg/dL altında, serum İgG ve İgM düzeyleri yaşa göre normal olan olgu selektif immünglobulin A eksikliği tanısı ile izleme alındı. Solunumsal alerji yakınmaları olan olgunun total İgE düzeyi 367 mg/dL idi, eozinofilisi yoktu. Cilt prik testinde alerjen duyarlılığı görüldü. Olgunun alerjik astıma yönelik tedavisi düzenlendi.

Tablo 20. Jüvenil idiyopatik artrit tanılı olguların yaş gruplarına göre immünglobulin değerlerinin dağılımı*

İmmünglobulin değerleri (ort ± SS)	Yaş≤4 (n=9)	4<Yaş≤6 (n=8)	6<Yaş≤8 (n=19)	8<Yaş≤10 (n=19)	10<Yaş≤12 (n=19)	12<Yaş≤14 (n=16)	14<Yaş≤16 (n=15)	Yaş>16 (n=6)
İgG [mg/dL]	789,0±224,3	837,0±214,3	1135,4±328,1	1214,2±395,6	1172,0±245,0	1167,9±376,1	1385,5±390,4	1038,3±226,0
Ortanca	837,0	860,0	1053,0	1201,0	1049,0	1125,0	1391,0	1098,0
Min-Maks	537,0–1185,0	469,0–1092,0	791,0–2272,0	604,0–2071,0	884,0–1673,0	746,0–2446,0	704,0–2218,0	590,0–1214,0
İgA [mg/dL]	51,26±32,0	64,1±32,3	145,1±57,5	136,0±66,1	131,7±54,8	153,2±71,7	222,7±130,4	192,9±86,1
Ortanca	37,3	63,2	147,9	150,0	119,4	135,7	199,2	153,9
Min-Maks	15,5–108,1	21,3–115,2	19,6–247,9	23,1–247,8	57,8–241,2	64,6–299,9	51,2–485,3	119,8–331,7
İgM [mg/dL]	91,02±36,6	123,5±54,2	131,4±65,1	131,2±70,7	128,7±54,0	149,9±100,8	156,2±59,3	134,0±54,3
Ortanca	84,3	102,6	105,4	114,8	121,3	127,7	159,4	116,1
Min-Maks	36,3–151,2	85,3–254,0	59,5–291,9	70,0–364,1	53,1–246,9	40,9–383,0	47,2–231,5	94,3–241,2
İgG+İgA+İgM [mg/dL]	931,2±265,1	1024,7±246,7	1412,0±391,2	1481,4±467,4	1432,6±317,6	1471,1±502,4	1764,4±511,6	1365,3±288,1
Ortanca	939,6	1036,1	1333,6	1434,0	1279,9	1391,3	1729,0	1376,1
Min-Maks	596,8–1358,5	609,6–1365,3	879,8–2793,2	697,1–2503,2	1078,8–2144,3	949,4–3128,9	854,6–2816,0	844,8–1647,4

İg: İmmünglobulin

*Hüморal immün yetersizlik saptanan iki olgu genel ortalamaya katılmamıştır

8. TARTIŞMA

Çalışmada yaş ve cinsiyetleri benzer dağılımda olan JİA tanılı olgular ile kronik bir hastalığı olmayan sağlıklı olgularda alerjik hastalıkların sıklığı ve özellikleri değerlendirildi. Her iki grubun alerji sorgulama anketinde perinatal öykü ve aile öyküsü, yaşam koşulları ve risk etkenleri açısından farklılık bulunmadı. Alerjik hastalık prevalansı JİA grubunda kontrol grubuna göre iki kattan daha sık bulundu (JİA grubu: %14,1, kontrol grubu: %6,2; $p=0,046$). Astım, JİA grubunda istatistiksel anlamlılık ölçüsünde daha nadirdi ($p=0,012$); alerjik rinit ise yine daha az sıklıkta gözlenmekle beraber iki grup arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmedi ($p=0,078$). Juvenil idiyopatik artrit grubunda bulunan prevalanslar, ISAAC faz 3 Batı Avrupa grubu ve Akçakaya ve ark.'nın okul çağı çocuklarda yayınladıkları prevalanslara göre de daha düşüktü (117, 119). Tip 1 yardımcı T hücre aracılı gelişen farklı otoimmün hastalıklarda yapılmış birçok erişkin çalışmasında da benzer sonuçlar gösterilmiştir (27). Otoimmün hastalık varlığında genel olarak atopi yatkınlığının azaldığı gösterildiği gibi sadece astım veya alerji rinitin azaldığı da bildirilmiştir (Tablo 3). Bu ilişki gen ve sitokin çalışmaları ile desteklenmiştir (23, 161). Bu bilgiler ışığında; Th1 ilişkili otoimmün hastalıklara Th2 ilişkili alerjik hastalıkların eşlik edebileceği, ancak topluma göre daha az sıklıkta olduğu düşünüldü.

Otoimmün ve alerjik hastalık beraberliğinde hastalıkların seyrini değerlendiren çalışmalar yapılmıştır (28, 31, 36, 40, 44, 45). Tablo 3'te belirtildiği gibi birçok çalışmada otoimmün hastalıkların seyrinin değişmediği veya hafiflediği görülmüştür. Son yıllarda aynı klinikten yapılan iki çalışmada, JİA'nın iki farklı alt grubunun atopi ile beraberliği ve hastalığın seyri incelenmiştir. Atopi varlığı; yüksek serum spesifik İgE konsantrasyonu, pozitif CPT sonucu veya hasta ve ailesinde atopi hikâyesi ölçütlerinden en az ikisinin bulunması olarak tanımlanmıştır. Atopisi olan olguların %90'ından fazlasının alerjik hastalık geliştirmediği görülmüştür. Entezit ilişkili artrit ve sistemik başlangıçlı artrit gruplarında hastalık aktivitesi; tutulan eklem sayısı, klinik bulgular, görsel analog skala, CHAQ, CRP, EÇH ve ACR Pedi30/50/70 ile değerlendirilmiştir. Atopinin her iki alt grubuna da yüksek sıklıkla eşlik ettiği görülmüş, atopisi olanlarda JİA'nın tanı anında daha aktif olduğu ve hastalığın daha ağır seyrettiği tespit edilmiştir. Juvenil idiyopatik artritin takibinde alerjik hastalıkların eşlik eden hastalıklardan biri olabileceği ve takipte önemli olduğu düşünülmüştür (44, 45). Bu çalışmada alerjisi olan JİA olguları hastalık seyri, aktivasyon belirteçleri (JADAS, CRP, EÇH), kullanılan ilaçlar ve ilaç kullanım süreleri açısından değerlendirildi. Alerjisi olmayan JİA olgularına göre anlamlı bir farklılık bulunmadı. Juvenil idiyopatik artrit tanılı olguların alt grup sayılarının

benzer olmaması ve az sayıda olgu içermesi nedeniyle alerji görülme sıklığı bakımından alt gruplar arasında karşılaştırma yapılamadı. Sonuçta; çalışmada alerjik hastalık varlığının JİA seyrine herhangi bir etkisinin olmadığı düşünüldü. Ayrıca JİA tanılı olgularda alerjik yakınmalar sorgulandığında, tümünün alerjik yakınmalarının artrit tanısı konulmadan önce var olduğu ve olguların yarısından fazlasında (4/7) artrit tanısından sonra alerjik yakınmaların kaybolduğu, iki olguda astım atak sıklığında ve inhale tedavi ihtiyacında azalma olduğu belirlendi. Bu etkinin Th1-Th2 arasındaki zıt ilişki ve/veya JİA tedavisinde kullanılan bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar nedeniyle olabileceği düşünüldü.

Pozitif bulunan CPT alerjen duyarlılığını göstermekle birlikte alerjik hastalık varlığını göstermez. Alerjik hastalık olmamasına rağmen alerjene karşı duyarlılık saptanması (atopi) toplumun %8-30'unda görülebilen sık bir durumdur (109). Bazı çalışmalarda alerjen duyarlılığı olan bireylerin zaman içinde alerjene karşı yakınma geliştirebileceğini göstermiştir (162, 163). Ancak hangi bireylerin ne kadar ihtimal ile alerjik hastalık geliştireceği belli olmadığından çalışmamızda sadece alerjik yakınmaları olan olgulara CPT uyguladık. Ayrıca uzun süreli (>10 gün) 50 mg/gün prednizolon eş değeri dozdan daha az dozda sistemik steroid tedavisi alanlarda cilt testini etkilediğine dair bir bulguya rastlanmadığından (153-155) ve JİA tedavisinde hastalık kontrolü açısından steroid tedavisi önemli olduğundan uzun süreli düşük dozda steroid kullanan olguların mevcut tedavilerine devam edilmiştir. Antihistaminik tedavi alan olguların ise tedavileri önerilen süreler öncesinde kesilerek test uygulanmıştır (153). Her iki grupta da en fazla duyarlanma literatüre benzer şekilde ev tozu ve akarlarına karşı bulundu. Ardından yine literatüre benzer şekilde polen ve hayvan tüylerine karşı duyarlanma olduğu görüldü (164). Düşük dozda steroid tedavisi alan JİA olgularının CPT'ye verdikleri yanıtlarda kontrol grubuna göre baskılanma izlenmedi.

Çalışmada alerjisi olan olgulara solunum fonksiyon testi uyguladığımızda JİA tanılı olgularda klinik olarak yakınma ve solunum yolu tıkanıklığı bulgusu olmamasına rağmen bazı akciğer hacim ve kapasitelerinde azalma olduğunu belirledik. Jüvenil idiyopatik artritte özellikle poliartrit ve entezit ilişkili artritte akciğer parankim hastalığı tanımlanmıştır (80, 82), ancak solunum fonksiyonlarının çocukluk çağı romatizmal hastalıklarında etkilendiğine dair çok az sayıda yayın mevcuttur (165-168). Erişkin döneme gelen JİA tanılı olgular incelendiğinde, akciğer hastalıklarının sık klinik bulgulardan biri olduğu görülmektedir (169). Uzun süreli metotreksat kullanımının solunum fonksiyon testlerini etkilediği gösterilmiştir (94, 170, 171). Hastalık başlangıcından yıllar sonra gelişebileceğinden ve çocukluk çağında sıklıkla yakınma yaratmadığından çocukluk çağı çalışmaları sınırlıdır. Çalışmada JİA tanılı ve SFT yapılan az

sayıda olgu olsa da yapılan değerlendirmede FEV₁/FVC, PEF ve FEF₂₅₋₇₅ kontrol grubuna göre belirgin düşük bulundu (tüm $p<0,02$). Bu alanda uzun süreli ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olmakla birlikte restriktif ve obstrüktif akciğer hastalıkları gelişebileceğinden özellikle entezit ilişkili artrit, poliartrit tanılı hastalarda ve uzun süreli metotreksat kullanan hastalarda aralıklı solunum fonksiyon testi yapılmasında fayda vardır.

Jüvenil idiyopatik artritli olgular ile kontrol grubu kıyaslandığında JİA grubunda hemoglobin düzeyi sınırda düşük ve RDW anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,050$ ve $p=0,0001$), diğer kan sayımı parametreleri benzerdi. Ayrıca Dünya Sağlık rgt'nün yaş ve cinsiyete göre belirlenmiş hemoglobin ve hematokrit alt sınırlarına göre sınıflandığında JİA tanılı olguların %27,4'ünde süreğen anemi mevcuttu, normokrom normositik özellikte olup kronik hastalık anemisi ile uyumluydu (156). Süreğen enflamasyon demir metabolizması ve kırmızı küre hücrelerinin üretimini ve yaşam sürelerini etkiler. Böylece kronik hastalık anemisi ağa çıkabilir. Ayrıca bu hastalarda besinsel yetersizliğe bağlı demir eksikliği anemisi gelişebilir. Demir eksikliğinin ilk kan sayımı bulgusu RDW'de yükselmedir (172). Çalışmada JİA tanılı olgularda ortalama hemoglobin düzeyinin kontrol grubuna göre sınırda düşük, ancak normal sınırlarda olması ($12,06 \pm 1,29$ g/dL) ve RDW'in yüksek olması ($\%15,43 \pm 2,22$) bu hastalarda anemi gelişme riskinin daha yüksek olması lehine yorumlandı.

Olgular alerjisi olan ve olmayan grup olarak incelendiğinde bilinen alerji risk etkenlerinden annede alerjik hastalık varlığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,034$). Ayrıca laboratuvar bulgularından eozinofil sayısı ve total İgE düzeyi alerjisi olan grupta daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,043$ ve $p=0,0001$). Eozinofili ve İgE yüksekliliği alerji tanısı koydurmamakla birlikte tanıyı destekleyici özelliktedir (173).

Romatolojik hastalıklar çoklu organ tutulumu yapar. Hastalığın eklemle ilgili veya eklem dışı komplikasyonları nedeniyle izleminde disiplinler arası yaklaşım gerekir (174). En sık hasar tutulan eklemlerde görülür (1-3). Çalışmamızda da en sık saptanan JİA'ya bağlı komplikasyon eklemde fonksiyon kaybı idi (%35). Yine sık bir komplikasyon, hastaların ortalama tartı ve boy SSS ve VKİ Türk çocukları ortalaması ile benzer olmakla birlikte, büyüme geriliği idi (%8,8). Jüvenil artrit hastalık aktivite skorlaması ile boy SSS arasında negatif yönlü anlamlı ilişki gözlendi ($r=-0,321$, $p=0,001$). Süreğen enflamasyonun beslenmede azalma ve büyümede geriliğe neden olmasına bağlandı (89).

İmmün yetersizliği olan hastalar sıklıkla tekrarlayıcı ve ağır enfeksiyonlar ile tanı almakla birlikte otoimmünite hastaların önemli bir kısmında bulunmaktadır (175-179). En sık otoimmün

sitopeniler olmak üzere cilt döküntüleri, artrit, vaskülit, böbrek hastalıkları ve tiroidit görülür (159, 160). Romatolojik hastalıklar da görülebilmekle beraber otoimmün romatolojik hastalıklarda birincil immün yetersizlik prevalansı tam olarak bilinmemektedir (180). Bu konuda az sayıda hastada yapılmış az sayıda çalışma vardır. Barsalou ve ark. otoimmün hastalık tanısı alan 33 hastanın %15'ine birincil immün yetersizlik tanısı koymuşlar, ek olarak hastaların %12'sinde ise bilinen birincil immün yetersizlik tanılarına tam uymayan hipogammaglobunemi tespit etmişlerdir (181). Ayrıca bu hastalarda ikincil immün yetersizlik de gelişebilir. Çocukluk çağı romatizma hastalıklarında yapılan aşı çalışmalarında düşük dozda kullanılan glukokortikoid ve metotreksat tedavilerinin antikor oluşturma yeteneğini ve antikor düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir. Biyolojik ajanlardan sıklıkla TNF- α karşıtları incelenmiş, kullanan hastalarda yapılan çalışmalarda ise antikor yanıtının düşebileceği görülmüştür (182). Tosilizumab ve antikor yanıtının incelendiği az sayıda çalışmada kontrol olgularına benzer antikor yanıtları saptanmıştır (183). Çalışmada JİA tanılı hastaların immün sistemini değerlendirebilmek için ilk aşamada kan sayımı ve immünglobulin düzeylerine bakıldı. Çalışmaya rastgele alınan JİA tanısıyla takipli 113 olgudan ikisinde hipogammaglobunemi bulunarak ek tetkik ve takip ile birincil immün yetersizlik tanısı konuldu. Juvenil idiyopatik artrit grubunda birincil immün yetersizlik prevalansı %1,76 bulunmuş olup toplumdaki birincil immün yetersizlik prevalansından yüksekti (160). Diğer JİA olgularının ortalama serum immünglobulin düzeyleri ise aynı yaş grubundaki Türk çocukları ile benzer bulundu (tablo 20, 184).

Juvenil idiyopatik artrit tanılı iki olguda hüморal immün yetersizlik saptandı. Değişken immün yetersizlik tanısı konulan olgu; altı aydır oligoartrit tanısıyla takipli, dört yaşını geçmesine rağmen serum immünglobulin değerleri yaşa göre iki SSS altında ve özgün antikor yanıtları yetersiz olan kız bir olgu idi. Tedavi öncesi immünglobulin düzeyleri çalışılmamıştı, ancak tanı zamanında bakılan otoantikorları negatifti. Tedavilere dirençli artriti olması nedeniyle altı aydır düşük dozda steroid, metotreksat ve iki aydır İL-6 reseptör karşıtı tedavi (tosilizumab) kullanmaktaydı. Hipogammaglobinemi yapan diğer nedenler dışlanarak intravenöz immünglobulin tedavisi başlandı. İmmünglobulin desteği ile klinik ve laboratuvar olarak iyileşme görüldü. Tanıya yönelik genetik çalışma için kan örnekleri gönderildi. Selektif İgA tanısı koyduğumuz olgu ise 4,5 yaşında ANA pozitifliği olan oligoartrit tanılı bir olguydu. Kronik artriti hafif seyirli idi ve sadece metotreksat tedavisi almakta idi. Tekrarlayan enfeksiyonu olmayan olgunun solunum yolu alerjisi olduğundan astım tedavisi düzenlendi. Selektif İgA eksikliği tanısı ile izleme alındı. Tanıya yönelik genetik çalışma için kan örnekleri

gönderildi. Hem yaygın değişken immün yetersizlik hem selektif İgA eksikliği birincil immün yetersizliklerden otoimmünite ile kuvvetle ilişkilendirilen hastalık gruplarıdır (175-177). Bu grup hastaların %20-80'i otoimmün bulgular gösterir ve genel topluma göre otoimmün hastalık görülme sıklığı 3-10 kat daha yüksektir (185). Otoimmün hastalık tanısı alan olgularda; erken yaşta başlayan veya atipik seyirli otoimmün hastalık, otoimmün hastalık yönünden kuvvetli aile hikâyesi veya akraba evliliği, ağır ve atipik etkenlerle gelişen enfeksiyon veya sendromik bulgular varsa altta yatabilecek birincil immün yetersizlikten şüphelenilmeli ve hastalar immünolojik açıdan incelenmelidir. Ayrıca birtakım ek hastalıklar, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalık tedavisinde kullanılan ilaçlar ikincil immün yetersizlik oluşturabileceğinden tedaviye başlanmadan incelenmesi önemlidir. Romatoloji kliniklerinde rutin immünolojik incelemenin gerekliliğini belirlemek için daha fazla sayıda hastada yapılacak çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. SONUÇ

- Jüvenil idiyopatik artritte alerjik hastalık sıklığı topluma göre azalmıştır.
- Jüvenil idiyopatik artrit ve alerjik hastalık beraberliğinde JİA seyrinde etkilenme olmamaktadır.
- Öncesinde alerjik hastalığı var olan JİA hastalarında artrit başlangıcından itibaren alerjik yakınmaları ve alerjiye yönelik ilaç ihtiyaçları azalmaktadır. Bu azalmada Th1-Th2 arasındaki zıt ilişki ve/veya JİA tedavisinde kullanılan bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçların etkisi olabilir.
- Uzun süreli düşük dozda kortikosteroid kullanımı CPT'ye verilen yanıtı etkilememektedir.
- Juvenil idiyopatik artritte restriktif ve obstrüktif akciğer hastalıkları gelişebileceğinden özellikle entezit ilişkili artrit, poliartrit tanılı hastalarda ve uzun süreli metotreksat kullanımı olan hastalarda solunum fonksiyonları açısından aralıklı inceleme yapılmasında fayda vardır.
- Jüvenil idiyopatik artritli hastaların izleminde beslenme ve büyüme izlemi önemlidir. Özellikle hastalık aktif iken beslenme ve büyüme üzerine negatif etki oluşturur. Bu nedenle aktif hastalık hızlı ve etkin bir şekilde baskılanmalıdır.
- Jüvenil idiyopatik artritli hastalarda anemi gelişme riski topluma göre daha yüksektir.
- Jüvenil idiyopatik artritli hastalarda birincil immün yetersizlik sıklığı topluma göre daha yüksektir. Otoimmün hastalıklara yaklaşımda altta yatabilecek immün yetersizlik akılda tutulmalıdır. Ayrıca hastalıkla ilişkili ikincil immün yetersizlik de gelişebilir. Özellikle sık enfeksiyon geçirme öyküsü, ailede yüklü otoimmün hastalık varlığı, sendromik bulgular ve atipik seyirli otoimmün hastalık varlığında tedaviye başlanmadan immün sistem değerlendirmesi yapılmalıdır.

10. KAYNAKLAR

1. Petty RE, Laxer RM, Wedderburn LR. Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th edn. Philadelphia: Elsevier; 2016.p.188-204.
2. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2011; 377: 2138-49.
3. Makay BB, Sözeri B, Özen S, Kasapçopur Ö. Jüvenil idiyopatik artrit: tedavi uzlaşi rehberi. Çocuk Romatoloji Derneği Yayınları, 1. Deomed Yayıncılık, İstanbul 2013.
4. Petty RE, Southwood TR, Baum J, *et al.* Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. J Rheumatol 1998; 25: 1991-94.
5. Petty RE, Southwood TR, Manners P, *et al.* International League of Associations for Rheumatology classification juvenile idiopathic arthritis, second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004; 31: 390-92.
6. Hinks A, Cobb J, Marion MC, *et al.* Dense genotyping of immune loci in juvenile idiopathic arthritis identifies 14 new susceptibility loci. Nat Genet 2013; 45: 664–69.
7. Angeles-Han S, Prahalad S. The genetics of juvenile idiopathic arthritis: What is new in 2010? Curr Rheumatol Rep 2010; 12: 87–93.
8. Hinks A, Martin P, Flynn E, *et al.* Subtype specific genetic associations for juvenile idiopathic arthritis: ERAP 1 with enthesitis related arthritis subtype and IL-23R with juvenile psoriatic arthritis. Arthritis Res Ther 2010; 13: R12.
9. Bottini N, Firestein GS. Epigenetics in rheumatoid arthritis: a primer for rheumatologists. Curr Rheumatol Rep 2013; 15: 372.
10. Oen K, Fast M, Postl B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975–1992: cycles in incidence. J Rheumatol 1995; 22: 745–50.
11. Oguz F, Akdeniz C, Unuvar E, Küçükbasmaci O, Sidal M. Parvovirus B19 in the acute arthropathies and juvenile rheumatoid arthritis. J Paediatr Child Health 2002; 38: 358–62.
12. Pritchard MH, Matthews N, Munro J. Antibodies to influenza A in a cluster of children with juvenile chronic arthritis. Br J Rheumatol 1998; 27: 176–80.
13. Chinniah K, Mody G, Bhimma R, Adhikari M. Arthritis in association with human immunodeficiency virus infection in black African children: causal or coincidental? Rheumatology (Oxford) 2005; 44: 915–20.

14. Danieli MG, Markovits D, Gabrielli A, *et al.* Juvenile rheumatoid arthritis patients manifest immune reactivity to the mycobacterial 65-kDa heat shock protein, to its 180–188 peptide, and to a partially homologous peptide of the proteoglycan link protein. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 64: 121–28.
15. Vandvik IH, Hoyeraal HM, Fagertun H. Chronic family difficulties and stressful life events in recent onset juvenile arthritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 1088–92.
16. Mason T, Rabinovich CE, Fredrickson DD, *et al.* Breast feeding and the development of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1166–70.
17. Jaakkola JJK, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy is a determinant of RA and other inflammatory polyarthropathies in the first 7 years of life. *Int J Epidemiol* 2005; 14: 664–71.
18. Thompson SD, Moroldo MB, Guyer L, *et al.* A genome-wide scan for juvenile idiopathic arthritis in affected sibpair families provides evidence of linkage. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2261–68.
19. Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 588–94.
20. Rosen P, Thompson S, Glass D. Non-HLA gene polymorphisms in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 650–56.
21. Albani S, Wedderburn LR, Prakken B. Adaptive Immunity and Autoimmunity: Translation from Bench to Bedside. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 7th edn. Philadelphia: Elsevier; 2016.p.33–42.
22. Barnes PJ. Pathophysiology of Allergic Inflammation. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. *Middleton’s Allergy Principles and Practice*, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.327–39.
23. Bartunkova J, Kayserova J, Shoenfeld. Allergy and autoimmunity: Parallels and dissimilarity The Yin and Yang of Immunopathology. *Autoimm Rev* 2009; 8: 302–8.
24. Nakayamada S, Takahashi H, Kanno Y, O’Shea JJ. Helper T cell diversity and plasticity. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 297–302.
25. Palmer MT, Weaver CT. Autoimmunity: increasing suspects in the CD4⁺T cell lineup. *Nat Immunol* 2010; 11: 36–40.
26. Russ BE, Prier JE, Rao S, Turner SJ. T cell immunity as a tool for studying epigenetic regulation of cellular differentiation. *Frontiers in Genetics* 2013; 4: 218.

27. Rabin RL, Levinson AI. The nexus between atopic disease and autoimmunity: a review of the epidemiological and mechanistic literature. *Clin and Exp Immunol* 2008; 153: 19-30.
28. Verhoef CM, van Roon JAG, Vianen ME, Bruijnzeel-Koomen CA, Lafeber FP, Bijlsma JW. Mutual antagonism of rheumatoid arthritis and hay fever; a role for type 1/type 2 cell balance. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 275-80.
29. Hilliquin P, Allanore Y, Coste J, Renoux M, Kahan A, Menkès CJ. Reduced incidence and prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. Results of a case-control study. *Rheumatol* 2000; 39: 1020-26.
30. Kero J, Gissler M, Hemminki E, Isolauri E. Could TH1 and TH2 diseases coexist? Evaluation of asthma incidence in children with coeliac disease, type 1 diabetes, or rheumatoid arthritis: A register study. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 781-83.
31. Rudwaleit M, Andermann B, Alten R, *et al.* Atopic disorders in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 968-74.
32. Sheikh A, Smeeth L, Hubbard R. There is no evidence of an inverse relationship between TH2-mediated atopy and TH1-mediated autoimmune disorders: Lack of support for the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 131-35.
33. Tremlett HL, Evans J, Wiles CM, Luscombe DK. Asthma and multiple sclerosis: an inverse association in a case-control general practice population. *Q J Med* 2002; 95: 753-56.
34. Sackesen C, Bakaloglu A, Sekerel BE, *et al.* Decreased prevalence of atopy in paediatric patients with familial Mediterranean fever. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 187-90.
35. Heinzmann A, Jerkic SP, Ganter K, *et al.* Association study of the IL13 variant Arg110Gln in atopic diseases and juvenile idiopathic arthritis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 735-39.
36. Chang HK, Lee SS, Kim JW, *et al.* The prevalence of atopy and atopic diseases in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 31-34.
37. Cardwell CR, Shields MD, Carson DJ, Patterson CC. A meta-analysis of the association between childhood type 1 diabetes and atopic disease. *Diabetes Care* 2003; 26: 2568-74.
38. Kaptanoglu E, Akkurt I, Sahin Ö, *et al.* Prevalence of atopy in rheumatoid arthritis in Sivas, Turkey. A prospective clinical study. *Rheumatol Int* 2004; 24: 267-71.

39. Tirosh A, Mandel D, Mimouni FB, Zimlichman E, Shochat T, Kochba I. Autoimmune diseases in asthma. *Ann Intern Med* 2006; 144: 877-83.
40. Hajdarbegovic E, Thio B, Nijsten T. Lower lifetime prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2014; 34: 847-48.
41. Lin CH, Lin CL, Shen TC, Wei CC. Epidemiology and risk of juvenile idiopathic arthritis among children with allergic diseases: a nationwide population-based study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016; 14: 15.
42. Van Roon JAG, Bijlsma JWJ. Th2 mediated regulation in RA and the spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 951-54.
43. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu SI, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275: 77-79.
44. Zhang WM, Xu LY, Lu YM, Cao LF. Atopy in children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SoJIA) is associated with a worse outcome. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2014; 36: 176-81.
45. Guo R, Cao L, Kong X, Xue H, Li X, Shen L. Atopy in children with the entesitis-related arthritis (ERA) subtype of juvenile idiopathic arthritis is associated with a worse outcome. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 1441-50.
46. Kasapçopur Ö, Demirli N, Özdoğan H, *et al.* Evaluation of ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Turkish children. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 32.
47. Thierry S, Fautrel B, Lemelle L, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis. A systematic review. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 112–17.
48. Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB, Inal A, Kilic M. Juvenile idiopathic arthritis profile in Turkish children. *Pediatr Int* 2008; 50: 154–58.
49. Kunjir V, Venugopalan A, Chopra A. Profile of Indian patients with juvenile onset chronic inflammatory joint disease using the ILAR criteria for JIA: a community-based cohort. *J Rheumatol* 2010; 37: 1756–62.
50. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1824-28.
51. Woo P, Colbert RA. An overview of genetics of paediatric rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 589-97.
52. Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 588-94.

53. Thompson SD, Moroldo MB, Guyer L, *et al.* A genome-wide scan for juvenile idiopathic arthritis in affected sibpair families provides evidence of linkage. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2920-30.
54. Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, Thompson SD, Glass DN, Giannini EH. Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2611-12.
55. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2261-68.
56. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, *et al.* Effects of the live measles mumps rubella attenuated booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 2449–56.
57. Maillefert JF, Tonolli-Serabian I, Cherasse A, Demoux AL, Tavernier C, Piroth L. Arthritis following combined vaccine against diphtheria, poliomyelitis, and tetanus toxoid. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 255–56.
58. Weibel RE, Benor DE. Chronic arthropathy and musculoskeletal symptoms associated with rubella vaccines. A review of 124 claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1529–34.
59. Gregorio A, Cambini C, Gerloni V, *et al.* Lymphoid neogenesis in juvenile idiopathic arthritis correlates with ANA positivity and plasma cell infiltration. *Rheumatology* 2007; 46: 308-13.
60. Wedderburn LR, Robinson N, Patel A, Varsani H, Woo P. Selective recruitment of polarized T cells expressing CCR5 and CXCR3 to the inflamed joints of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 765-74.
61. Hori S, Takahashi T, Sakaguchi S. Control of autoimmunity by naturally arising regulatory CD4⁺ T cells. *Adv Immunol* 2003; 81: 331-71.
62. Ochs HD, Gambineri E, Torgerson TR. IPEX, FOXP3 and regulatory T-cells: a model for autoimmunity. *Immunol Res* 2007; 38: 112-21.
63. Cron RQ. A signal achievement in the treatment of arthritis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2229-32.
64. Nistala K, Moncrieffe H, Newton KR, Varsani H, Hunter P, Wedderburn LR. Interleukin-17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 875-87.
65. Hemdan NY, Birkenmeier G, Wichmann G, *et al.* Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2010; 11: 785-92.

66. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* 2003; 299: 1057-61.
67. Nistala K, Adams S, Cambrook H, *et al.* Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 14751-56.
68. Nistala K, Wedderburn LR. Th17 and regulatory T cells: rebalancing pro- and anti-inflammatory forces in autoimmune arthritis. *Rheumatology* 2009; 48: 602-6.
69. Lin YT, Wang CT, Gershwin ME, Chiang BL. The pathogenesis of oligoarticular/polyarticular vs systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2011; 10: 482-89.
70. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 655-64.
71. Mangge H, Kenzian H, Gallistl S, *et al.* Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis. Correlation with conventional inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 211–20.
72. de Jager W, Hoppenreijs EP, Wulffraat NM, Wedderburn LR, Kuis W, Prakken BJ. Blood and synovial fluid cytokine signatures in patients with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 589–98.
73. Lotito AP, Campa A, Silva CA, Kiss MH, Mello SB. Interleukin 18 as a marker of disease activity and severity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 823–30.
74. Minoia F, Davi S, Horne A, *et al.* Clinical features, treatment and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. A multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 3160–69.
75. Sawhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders. *Arch Dis Child* 2001; 85: 421–26.
76. Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis-from pathophysiology to treatment. *Rheumatology* 2008; 47: 121-25.
77. Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3762-71.
78. De Benedetti F, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 7th edn. Philadelphia: Elsevier; 2016.p.205-16.

79. Petty RE, Lindsley CB. Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th edn. Philadelphia: Elsevier; 2016.p.229-37.
80. Rosenberg AM, Oen KG. Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th edn. Philadelphia: Elsevier; 2016.p.217-28.
81. Nigrovic PA, Sundel RP. Juvenile Psoriatic Arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th edn. Philadelphia: Elsevier; 2016.p.256-67.
82. Tse SML, Petty RE. Enthesitis Related Arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th edn. Philadelphia: Elsevier; 2016.p.238-55.
83. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ. Macrophage activation syndrome as part of systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis, genetics, pathophysiology and treatment. *Genes Immun* 2012; 13: 289–98.
84. Grom AA. Macrophage Activation Syndrome. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th edn. Philadelphia: Elsevier; 2016.p.642-49.
85. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 548–52.
86. Ravelli A, Minoia F, Davi S, *et al.* 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 566-76.
87. Petty RE, Rosenbaum JT. Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th edn. Philadelphia: Elsevier; 2016.p.274-84.
88. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 19-27.
89. Lindsley CB, Russo RAG, Scott C. Managing Children with Rheumatic Diseases. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th edn. Philadelphia: Elsevier; 2016.p.129-39.

90. Duffy CM, Feldman BM. Assessment of Health Status, Function, and Quality of Life Outcomes. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th edn. Philadelphia: Elsevier; 2016.p.78-87.
91. Ringold S, Bittner R, Neogi T, Wallace CA, Singer NG. Performance of rheumatoid arthritis disease activity measures and juvenile arthritis disease activity scores in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: analysis of their ability to classify the American College of Rheumatology pediatric measures of response and the preliminary criteria for flare and inactive disease. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1095-102.
92. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 929-36.
93. Ozdogan H, Ruperto N, Kasapcopur O, et al. The Turkish version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: S158-62.
94. Becker ML, Lovell D, Leeder SJ. Pharmacology and Drug Therapy. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of Pediatric Rheumatology, 7th edn. Philadelphia: Elsevier; 2016.p.140-60.
95. Kasapçopur Ö, Barut K. Juvenil idiyopatik artritte tedavi ve yeni tedavi seçenekleri. *Türk Ped Arş* 2015; 50: 1-10.
96. Anesi SD, Foster CS. Importance of recognizing and preventing blindness from juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 653-57.
97. Osterholm EA, Georgieff MK. Chronic inflammation and iron metabolism. *J Pediatr* 2015; 166: 1351-57.
98. Immonen K, Savolainen A, Kautiainen H, Hakala M. Longterm outcome of amyloidosis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2008; 35: 907–12.
99. Jarvis D, Burney P. ABC of allergies. The epidemiology of allergic disease. *BMJ* 1998; 316: 607-10.
100. Holloway JW. Genetics and Epigenetics of Allergic Diseases and Asthma. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. Middleton’s Allergy Principles and Practice, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.343-60.
101. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 895-901.

102. Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: S81-94.
103. Ober C. Susceptibility genes in asthma and allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1: 174-79.
104. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun* 2006; 7: 95-100.
105. Holgate ST, Sly PD. Asthma Pathogenesis. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. *Middleton’s Allergy Principles and Practice*, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.812-35.
106. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen and the development of asthma in childhood: a prospective study. *N Engl J Med* 1990; 323: 502-7.
107. Calhoun WJ, Dick EC, Schwartz LB, Busse WW. A common cold virus, rhinovirus 16, potentiates airway inflammation after segmental antigen bronchoprovocation in allergic subjects. *J Clin Invest* 1994; 94: 2200-8.
108. Hallstrand TS. New insights into pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 42-48.
109. Chiriac AM, Bousquet J, Demoly P. In Vivo Methods for the Study and Diagnosis of Allergy. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. *Middleton’s Allergy Principles and Practice*, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.1119-29.
110. Corren J, Baroody FM, Pawankar R. Allergic and Nonallergic Rhinitis. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. *Middleton’s Allergy Principles and Practice*, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.664-80.
111. Boguniewicz M, Leung DYM. Atopic Dermatitis. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. *Middleton’s Allergy Principles and Practice*, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.540-58.
112. Asher MI, Weiland SK, on behalf of the ISAAC Steering Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Clin Exp Allergy* 1998; 28: S52-66.

113. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
114. Weinmayr G, Genuneit J, Nagel G, *et al.* International variations in associations of allergic markers and diseases in children: ISAAC Phase Two. *Allergy* 2010; 65: 766-75.
115. Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, *et al.* Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004; 24: 406-12.
116. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, *et al.* Worldwide time trends in prevalence of symptom of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-43.
117. Mallol J, Crane J, von Mutius E, *et al.* The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three: A global synthesis. *Allergol Immunopathol* 2013; 41: 73-85.
118. Turktas I, Selcuk ZT, Kalyoncu AF. Prevalence of asthma-associated symptoms in Turkish children. *Turk J Pediatr* 2000; 43: 1-11.
119. Akçakaya N, Kulak K, Hassanzadeh A, Camcıoğlu Y, Çokuğraş H. Prevalance of bronchial asthma and allergic rhinitis in İstanbul school children. *Eur J of Epidemiol* 2000; 16: 693-99.
120. Saraclar Y, Kuyucu S, Tuncer A, Sekerel B, Sackesen C, Kocabas C. Prevalence of asthmatic phenotypes and bronchial hyperresponsiveness in Turkish school children: an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2 study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 477-84.
121. Bayram I, Güneşer-Kendirli S, Yılmaz M, Altıntaş D, Alparslan N, Bingöl-Karakoç G. The prevalance of asthma and allergic disease in children of school age in Adana in Southern Turkey. *Turk J Ped* 2004; 46: 221-25.
122. Tomaç N, F Demirel, Acun C, Ayoğlu F. Prevalence and risk factors for childhood asthma in Zonguldak, Turkey. *Allergy Asthma Proc* 2005; 26: 397-402.
123. Karaman Ö, Turgut CS, Uzuner N, *et al.* The determination of asthma, rhinitis, eczema, and atopy prevalence in 9 to 11 year old children in the city of Izmir. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 319-24.

124. Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A, *et al.* Epidemiologic characteristics of rhinitis in Turkish Children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 2. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17: 269-77.
125. Ones U, Akçay A, Tamay Z, Güler N, Zincir M. Rising trend of asthma prevalence among Turkish school children (ISAAC phases I and III). *Allergy* 2006; 61: 1448-53.
126. Çelik N, Kara S, Cevit Ö, *et al.* Evaluation of the prevalence of atopic diseases by ISAAC surveys in the primary school children of Sivas. *Cumhuriyet Med J* 2012; 34: 41-47.
127. Valenta R, Mittermann I, Werfel T, Garn H, Renz H. Linking allergy to autoimmune disease. *Trends Immunol* 2009; 30: 109-16.
128. Bradding P, Saito H. Biology of Mast Cells and Their Mediators. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. *Middleton’s Allergy Principles and Practice*, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.228-37.
129. Chung KF, Adcock IM. Biology of Monocytes and Macrophages. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. *Middleton’s Allergy Principles and Practice*, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.292-99.
130. Lambrecht BN, Hammad H. Antigen-Presenting Dendritic Cells. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. *Middleton’s Allergy Principles and Practice*, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.215-25.
131. Cohn L, Hawrylowicz C, Ray A. Biology of Lymphocytes. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. *Middleton’s Allergy Principles and Practice*, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.203-11.
132. Alcorn JF, Crowe CR, Kolls JK. TH17 cells in asthma and COPD. *Annu Rev Physiol* 2010; 72: 495-516.
133. Palomares O, Yaman G, Azkur AK, Akkoc T, Akdis M, Akdis CA. Role of Treg in immune regulation of allergic diseases. *Eur J Immunol* 2010; 40: 1232-40.
134. Drolet JP, Frangie H, Guay J, Hajoui O, Hamid Q, Mazer BD. B lymphocytes in inflammatory airway diseases. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 841-49.

135. Kita H, Bochner BS. Biology of Eosinophils. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. Middleton’s Allergy Principles and Practice, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.265-77.
136. Peters-Golden M, Henderson WR Jr. Leukotriens. N Eng J Med 2007; 357: 1841-54.
137. Steinke JW, Rosenwasser LJ, Borish L. Cytokines in Allergic Inflammation. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. Middleton’s Allergy Principles and Practice, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.65-80.
138. Herrscher RF, Kasper C, Sullivan TJ. Endogenous cortisol regulates immunoglobulin E-dependent late phase reactions. J Clin Invest 1992; 90: 593-603.
139. Barnes PJ, Lim S. Inhibitory cytokines in asthma. Mol Med Today 1998; 4: 452-58.
140. Guilbert TW, Lemanske RF Jr, Jackson DJ. Diagnosis of Asthma in Infants and Children. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. Middleton’s Allergy Principles and Practice, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.861-73.
141. Smith PH, Ownby DR. Clinical Significance of Immunoglobulin E. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. Middleton’s Allergy Principles and Practice, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.1108-17.
142. Custovic A, Tovey E. Allergen Control for Prevention and Management of Allergic Diseases. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. Middleton’s Allergy Principles and Practice, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.1406-13.
143. Jackson DJ, Lemanske RF Jr, Guilbert TW. Management of Asthma in Infants and Children. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. Middleton’s Allergy Principles and Practice, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.876-89.
144. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, *et al.* Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J 2008; 31: 143-78.
145. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2016 update). Global Initiative for Asthma (GINA). Available from: URL: <http://www.ginasthma.org>

146. Nelson HS. Injection Immunotherapy for Inhalant Allergens. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. Middleton’s Allergy Principles and Practice, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.1416-32.
147. O’Hehir RE, Sandrini A, Frew AJ. Sublingual Immunotherapy for Inhalant Allergens. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. Middleton’s Allergy Principles and Practice, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.1438-45.
148. Wolfe R, Carlin JB, Oswald H, Olinsky A, Phelan PD, Robertson CF. Association between allergy and asthma from childhood to middle adulthood in an Australian cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2177-81.
149. Arshad SH, Bateman B, Matthews SM. Primary prevention of asthma and atopy in childhood by allergen avoidance in infancy: a randomized controlled study. *Thorax* 2003; 58: 489-93.
150. Bruno G, Giampietro PG, Businco L. Results of a multicentric study for the prevention of atopic allergy. 48 months of follow up. *Minerva Pediatr* 1996; 48: 413-19.
151. Konstantinou GN, Bousquet PJ, Zuberbier T, Papadopoulos NG. The longest wheal diameter is the optimal measurement for the evaluation of skin prick tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 151: 343–45.
152. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, *et al.* Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012; 67: 18-24.
153. Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, *et al.* The skin prick test-European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; 3: 3.
154. Olson R, Karpink MH, Shelanski S, Atkins PC, Zweiman B. Skin reactivity to codeine and histamine during prolonged corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 153-59.
155. Des Roches A, Paradis L, Bougeard YH, *et al.* Long-term oral corticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 522-27.
156. World Health Organization. Iron deficiency anaemia assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.

157. Neyzi O, Günöz H, Furman A, *ve ark.* Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14.
158. Lifshitz F, Botero D. Growth and growth disorders In: Lifshitz F. *Pediatric Endocrinology*, 4th edn. Newyork: Marcel-Dekker; 2004.p.1-18.
159. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, *et al.* International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 38-59.
160. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, *et al.* Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1186-205.
161. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 33-40.
162. Bodtger U, Poulsen LK, Malling HJ. Asymptomatic skin sensitization to birch predicts later development of birch pollen allergy in adults: a 3-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 149-154.
163. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, *et al.* Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 580-87.
164. Platts-Mills TA. Indoor Allergens. In: Adkinson NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, O’Hehir RE. *Middleton’s Allergy Principles and Practice*, 8th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014.p.453-66.
165. Alam MM, Ray B, Sarkar S, Mandal O, Mondal R. Spirometric assessment in juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Physiol Pharmacol* 2015; 59: 199-203.
166. Alkady EA, Helmy HA, Mohamed-Hussein AA. Assesment of cardiac and pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2012; 32: 39-46.
167. Alam MM, Ray B, Sarkar S, *et al.* Spirometric evaluation in juvenile idiopathic arthritis: data from eastern India. *Indian J Pediatr* 2014; 81: 1010-14.
168. Quezada A, Ramos S, Garcia M, Norambuena X, Pavon D. Lung involvement in rheumatic diseases in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 88-91.

169. Raab A, Sengler C, Niewerth M, *et al.* Comorbidity profiles among adult patients with juvenile idiopathic arthritis: results of a biologic register. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 796-802.
170. Leiskau C, Thon A, Gappa M, Dressler F. Lung function in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis during long-term treatment with methotrexate: a retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 302-7.
171. Schmeling H, Stephan V, Burdach S, Horneff G. Pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis and effects of methotrexate therapy. *Z Rheumatol* 2002; 61: 168-72.
172. Little JA, Benz EJ, Gardner LB. Anemia of Chronic Diseases. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J. *Hematology: Basic Principles and Practice*, 6th edn. Philadelphia: Elsevier; 2013.p.450-456.
173. Demirjian M, Rumbyrt JS, Gowda VC, Klaustermeyer WB. Serum IgE and eosinophil count in allergic rhinitis-analysis using a modified Bayes' theorem. *Allergy Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 281-87.
174. Foster H, Rapley T. Access to pediatric rheumatology care—a major challenge to improving outcome in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2010; 37: 2199–2202.
175. Agarwal S, Cunningham-Rundles C. Autoimmunity in common variable immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009; 9: 347-52.
176. Gathmann B, Mahlaoui N, Ceredih, *et al.* Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 116-26.
177. Jacob CM, Pastorino AC, Fahl K, Carneiro-Sampaio M, Monterio RC. Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol* 2008; 28: 56-61.
178. Maggadottir SM, Sullican KE. The intersection of immune deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 570-8.
179. Atkinson TP. Immune deficiency and autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24: 515-21.
180. Legger GE, Wulffraat NM, van Montfrans JM. Immunodeficiencies and the Rheumatic Diseases. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 7th edn. Philadelphia: Elsevier; 2016: p.597-608.

181. Barsalou J, Saint-Cyr C, Drouin E, Le Deist F, Haddad E. High prevalence of primary immune deficiencies in children with autoimmune disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29: 125-30.
182. Groot N, Heijstek MW, Wulffraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 17: 46.
183. Shinoki T, Hara R, Kaneko U, *et al.* Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 871–76.
184. Aksu G, Genel F, Koturoğlu G, Kurugöl Z, Kütükçüler N. Serum immunoglobulin (IgG, IgM, IgA) and IgG subclass concentrations in healthy children: a study using nephelometric technique. *Turk J Pediatr* 2006; 48: 19-24.
185. Carneiro-Sampaio M, Coutinho A. Interface of autoimmunity and immunodeficiency. In: Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW, Frew AJ, Weyand CM. *Clinical Immunology: Principles and Practice*, 4th edn. Elsevier Saunders; 2013: p.595-602.