

T.C.
Sağlık Bakanlığı
İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT TANISI İLE İZLENEN
HASTALARDA PPD YANITLARININ
DEğERLENDİRİLMESİ VE BU YANITLARI
ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Işıl ESER şİMşEK

İSTANBUL – 2009



T.C.

Sağlık Bakanlığı

İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

**JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT TANISI İLE İZLENEN
HASTALARDA PPD YANITLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ VE BU YANITLARI
ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Işıl ESER ŞİMŞEK

Klinik Şefi: Dr. Müferet ERGÜVEN

İSTANBUL – 2009

ÖNSÖZ

Hastanemizde eğitimin ve bilimsel çalışmaların düzenli bir şekilde yürütülmesi için gerekli ortamı sağlayan Sn. Başhekim Prof. Dr. Hamit OKUR'a;

Tezimin hazırlık ve çalışma aşamalarında emeğini ve desteğini esirgemeyen, uzmanlık eğitimim boyunca sonsuz bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, hiç bir zaman sabır, özveri ve hoşgörüsünü bizden esirgemeyen değerli hocam Klinik Şefimiz Sn. Dr. Müferet Ergüven'e;

Eğitimime olan katkılarından dolayı, birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve tecrübelerini aktarıp, ilgi ve destek gösteren kliniğimizin tüm uzman doktorlarına;

Uzmanlık eğitimi süresince beraber çalıştığım, dostlukları ve yardımları ile yanımda olan tüm asistan doktor arkadaşlarıma, kliniğimizin değerli hemşirelerine ve diğer yardımcı personellerine;

Sonsuz sevgi, emek ve sabırlarıyla bana destek olan aileme;

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen eşime;

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| ÖZET..... | V |
| ABSTRACT..... | VII |
| GİRİŞ ve AMAÇ..... | 1 |
| GENEL BİLGİLER | |
| A- JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT (JİA)..... | 2 |
| B-TÜBERKÜLOZ..... | 17 |
| HASTALAR ve YÖNTEM..... | 26 |
| BULGULAR | 29 |
| TARTIŞMA..... | 45 |
| SONUÇLAR..... | 51 |
| KAYNAKLAR..... | 54 |

KISALTMALAR

AAP: American Academy of Pediatrics (Amerikan Pediatri Akademisi)

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACR: American College of Rheumatology

AMS: Açlık mide suyu

ANA: Anti-nükleer Antikor

BCG: Bacillus Carmette Guerine

CDC: Centers of Disease Control (Hastalık kontrol merkezi)

CHAQ: Childhood Health Assesment Questionnaire

CRP: C-reaktif Protein

ĐİC: Dissemine İnvasküler Koagülasyon

DMARD: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

DNA: Deoksiribonukleik asit

EULAR: European League Against Rheumatism

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

HLA: Human Leucocyte Antigen

ILAR: International League Against Rheumatism

INH: Isoniazid

IVIG: İnvaziv İmmünglobulin

JİA: Jüvenil İdiyopatik Artrit

MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu

MHC: Major histocompatibility complex

MTC: Mycobacterium Tuberculosis Complex

M.tübercülosis: Mycobacterium tuberculosis

MTX: Metotrexat

NK: Natural killer

NTM: Non-tüberküloz mikobakteri

NSAİİ: Non-steroid Antiinflamatuvar İlaç

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PPD: Purifiye protein derivesi

RA: Romatoid Artrit

RF: Romatoid Faktör

RNA: Ribonükleik asit

SLE: Sistemik Lupus Eritamatosus

Tbc: Tüberküloz

TH 1-2: T helper 1-2

TNF: Tümör nekroz faktör

WHO: World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü=DSÖ)

TABLolar

| | |
|--|----|
| Tablo 1: JİA' nın tedavisinde kullanılan NSAİD'lar | 14 |
| Tablo 2: TDT reaksiyonlarının Verem Savaş Daire Başkanlığı verilerine göre sınıflandırılması | 22 |
| Tablo 3: Pediatrik yaş grubunda tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar | 23 |
| Tablo 4: İlaç dirençli tüberkülozda kullanılan ilaçlar | 23 |
| Tablo 5: Demografik özelliklerin gruplara göre değerlendirilmesi | 29 |
| Tablo 6: BCG skar sayısının gruplara göre dağılımı | 30 |
| Tablo 7: JİA'lı hastaların hastalık aktivite durumuna göre gruplandırılması | 31 |
| Tablo 8: JİA'lı hastaların hastalık subtipine göre dağılımı | 32 |
| Tablo 9: JİA'lı hastaların kullandıkları ilaçlara göre dağılımı | 33 |
| Tablo 10: PPD endurasyon değerlerinin gruplara göre değerlendirilmesi | 34 |
| Tablo 11: Gruplarda yaş, cinsiyet, BMI ve takip süresine göre PPD endurasyonunun değerlendirilmesi | 35 |
| Tablo 12: BCG skar sayısı ile PPD endurasyon çapı arasındaki ilişkinin gruplara göre değerlendirilmesi | 37 |
| Tablo 13: Hastalık aktivite durumuna göre PPD endurasyonunun değerlendirilmesi | 39 |
| Tablo 14: JİA subtiplerine göre PPD endurasyonunun değerlendirilmesi | 41 |
| Tablo 15: İlaç kullanımına göre PPD endurasyonunun değerlendirilmesi | 41 |
| Tablo 16: Remisyondaki hastaların kullandıkları ilaçların PPD endurasyonuna etkisinin değerlendirmesi | 43 |
| Tablo 17: Aynı ilacı kullanan İlaçlı remisyonlu hastalar ile aktif hastaların PPD endurasyon değerlerinin karşılaştırılması | 44 |

ŞEKİLLER

| | |
|---|----|
| Şekil 1: JİA'lı hastaların hastalık aktivite durumuna göre dağılım yüzdeleri | 31 |
| Şekil 2: JİA'lı hastaların subtiplerine göre dağılım yüzdeleri | 32 |
| Şekil 3: JİA'lı hastaların kullandıkları ilaçlara göre dağılım yüzdeleri | 33 |
| Şekil 4: Kontrol grubunda PPD ile yaş ilişki grafiği | 36 |
| Şekil 5: Kontrol grubunda BCG skar sayısına göre PPD endurasyon dağılımı | 38 |
| Şekil 6: JİA'lı hastaların hastalık aktivite durumuna göre PPD endurasyon dağılımı | 40 |
| Şekil 7: JİA'lı hastalarda İlaç kullanımına göre PPD endurasyon değerlendirmesi | 42 |

JİA TANISI İLE İZLENEN HASTALARDA PPD YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ VE BU YANITLARI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

ÖZET

Jüvenil idiyomatik artrit (JİA), çocukluk çağının en sık görülen romatolojik hastalığıdır. İnflamatuvar romatizmal hastalığı olanlarda Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir.

Amaç

Bu çalışmada; JİA'da hastalık subtipinin, aktif hastalığın ve ilaç kullanımının PPD yanıtını ne düzeyde etkilediğini değerlendirerek latent TB tanısı koymakta PPD testinin yerini saptamayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem

Çalışma S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Romatoloji ve Sağlam Çocuk Polikliniği'nde yürütülmüştür. Kliniğimizde izlenip düzenli kontrolleri yapılan, ILAR teşhis kriterlerine uyan Jüvenil İdiyomatik Artrit tanısı almış 77 çocuk ve sağlam çocuk polikliniğinde takip edilen 58 sağlıklı çocuk çalışma kapsamına alındı. Tüm olgulara tüberkülin deri testi uygulandı ve BCG skar sayıları kaydedildi.

Bulgular

JİA ve kontrol grubunun PPD endurasyon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). BCG skar sayısı her iki grupta benzer dağılım gösterdi. Sağlam olgularda PPD endurasyon değerleri ile yaş ve BCG skar sayısı arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak önemli bir ilişki görüldü ($p<0,05$). JİA'lı çocukların oluşturduğu grupta ise yaş ve BCG skar sayısının PPD yanıtı üzerine bir etkisinin olmadığı görüldü. PPD değerleri ile JİA subtipleri ve hastalık takip süresi arasındada anlamlı bir ilişki saptanmadı($p>0,05$). Hastalık

aktivite durumuna göre PPD endurasyon değerleri anlamlı farklılık göstermektedir, aktif grubun PPD değerleri remisyonadaki hastalardan anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır. DMARD ve prednol kombinasyonu ile tedavi edilen remisyonadaki olguların PPD değerleri diğer ilaçlarla tedavi edilen hastalardan anlamlı olarak düşük saptandı. Ayrıca - DMARD ve prednol beraber alan remisyonadaki olgular ile aktif grubun PPD endurasyon değerleri anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). DMARD ve prednol alan olgular remisyonda olsalar dahi PPD yanıtlarının düşük olduğu görüldü.

Sonuç

Sonuç olarak; hastalığın aktif oluşu, kullanılan ilaçlar (steroid ve DMARD kombinasyonu) PPD yanıtlarını etkilemekte ve latent TB değerlendirilmesinde zorluklara sebep olmaktadır. Sağlıklı çocuklarda kabul edilen cut-off değerlerinden daha düşük PPD yanıtları aktif ve prednol ile tedavi edilen JİA'lı hastalarda tuberküloz enfeksiyonunu işaret edebilir.

Anahtar sözcükler: gecikmiş hipersensitivite, juvenil idiyomatik artrit, latent tüberkülozis enfeksiyonu, tüberkulin deri testi

**EFFECTS OF FEATURES OF DISEASE ON PPD RESPONSE IN PATIENTS
WITH JIA**

ABSTRACT

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common rheumatologic disease in pediatric age group. Mycobacterium tuberculosis infection (TB) is an important cause of mortality and morbidity in patients with inflammatory rheumatological disease.

Aim

In our study, we aimed to determine to what extent active disease, use of drugs and disease subtypes in JIA affects response to PPD skin test thus to investigate the significance of PPD skin test in the diagnosis of latent TB.

Patients and Methods

This study took place in Pediatric Rheumatology Outpatient Clinic and Well-Child care outpatient clinic of our hospital. 77 children (mean age 11.9+/-4.33) diagnosed with JIA according to ILAR diagnostic criteria and routinely followed by our rheumatology clinic were included in the patient group. Patients were grouped according to subtypes of disease, activity status and drugs they used. Control group was formed from 58 healthy children (mean age 9.59+/- 4.38) followed by our well-child care outpatient clinic. PPD skin test is applied to each subject and number of BCG scars of all cases were recorded.

Results

We found no significant difference in PPD endurance diameters between JIA and control group ($p>0.05$). The number of BCG scar is similar in both groups. In control group age and number of BCG scars and PPD skin test diameter is positively correlated. But there is no such significant relation in patients with JIA ($p>0.05$). PPD endurance diameter of patient with active disease is significantly shorter than patients in remission ($p>0.05$).

PPD enduration diameter of patients treated with steroid and DMARD (Disease modifying antirheumatic drug) and underwent remission were not significantly different than control group. There found no statistically significant relation between subtype of disease, follow up period and PPD response. When compared with patients using other drugs; patients on remission using steroid and DMARD has shorter PPD enduration diameter.

Conclusion

Activity of disease and drugs used (steroid, DMAD) affect PPD response and make the diagnosis of latent TB more difficult. In the diagnosis of latent TB normal range of PPD diameter in healthy child changes in JIA patient with active disease. PPD diameter shorter than normal range could indicate underlying TB infection. This fact should be considered in the follow-up of patient with JIA.

Keywords: delayed hypersensitivity, juvenile idiopathic arthritis, latent tuberculosis infection, tuberculin skin test

GİRİŞ VE AMAÇ

Jüvenil idiyopatik artrit, çocukluk çağının en sık görölen romatizmal hastalığıdır. Nadir bir hastalık olmayıp birçok sistemdeki klinik bulguların yanı sıra en önemli özelliği kronik enflamatuvar sinovittir. Eklemlerde kalıcı hasar ve körlük ile önemli morbidite ve sıklıkla sekonder amiloidozla önemli mortaliteye yol açar. JİA'da ekstraartiküler tutulum sıklıktır. Hastalığın kendisinin yada tedavisinde kullanılan steroid v.b. ilaçların immüniteyi baskılaması nedeniyle sistemik romatizmal hastalıklarda enfeksiyon sıklığında artış görülür(101).İnflamatuvar romatizmal hastalığı olanlarda Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu özellikle bu enfeksiyonun sık görüldüğü bölgelerde mortalite ve morbitidenin önemli bir nedenidir (102).

Tüberkülozun tanısında her geçen gün yeni adımlar atılsa da gerek bu yöntemlerin pahalı oluşu gerekse duyarlılıkları hakkında henüz net bir fikir birliği oluşmadığı için, tanıda kullanılan PPD hala önemini korumaktadır. PPD reaksiyonu, tipik bir gecikmiş aşırı duyarlılık (GAD) reaksiyonudur ve oluşumu T hücre fonksiyonlarının normal olmasına bağlıdır.

T hücre fonksiyon yanıtlarının bozulmuş olduğu hastalıklarda ve immunsupresif ilaç kullanımında latent TB enfeksiyonunun tanımlanmasında PPD yanıtı etkilenebilir ve düşük sensitiviteye neden olabilir.

Bu çalışmada; çocukluk çağının en sık rastlanılan romatizmal hastalıklarından biri olan JİA'da hastalık subtipinin, aktif hastalığın ve immunsupresif ilaç kullanımının PPD yanıtını ne düzeyde etkilediği değerlendirilerek, latent TB tanısı koymakta PPD testinin yerinin saptanması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

1. JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT (JİA)

Jüvenil idiopatik artrit (JİA) çocuklarda en sık görülen romatizmal hastalıklardan biridir. Etiyolojisi belli olmayıp artrit dışında göz, kalp, böbrek, deri ve akciğerleri de etkileyen multisistemik bir hastalıktır. En önemli özelliği kronik enflamatuvar sinovittir. Eklemsel sakatlık ve körlük ile önemli morbitide ve sıklıkla sekonder amiloidozla önemli mortaliteye yol açar. Erken dönemde tanınmazsa kıkırdak dokusunda harabiyet, kemik erozyonlarına ve sonuçta eklem deformitesine giden sakatlıklara neden olabilir(1,2)

Hastalığı tanımlamak için aynı zamanda Still Hastalığı, Jüvenil Romatoid Artrit, Jüvenil Kronik Poliartritis gibi farklı isimler de kullanılmaktadır. Sınıflandırılması Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) ve Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR) tarafından üç farklı şekilde yapılmıştır.

ILAR kriterleri 1995 yılında ILAR kongresinde pediatrik romatologlar tarafından kabul edilmiştir. EULAR ve ACR sınıflandırılmalarındaki karışıklıkları gidererek, uluslararası geçerliliği olan bir sınıflandırma yapılmıştır. 1997 de Jüvenil İdiopatik Artrit teriminin kullanımı uygun görülmüştür(3). Daha sonra bu sınıflama Durban sınıflama ölçütleri olarak gözden geçirilip düzeltildi ve 1998 yılında yayınlandı. Son olarak da 2001'de Edmonton düzenlenmesi ile yayınlandı. 16 yaşından önce başlayan (jüvenil), nedeni bilinmeyen (idiopatik) ve en az 6 hafta

süren artritlerin sınıflaması Durban sınıflama ölçütlerine göre aşağıdaki şekilde yapılmaktadır (7):

1. Sistemik artrit:

- Kesin tanı: a. En az iki hafta süren ateş
b. Non-fikse eritematöz döküntü
c. Artrit

- Olası tanı: Artrit yoksa 1. ve 2. kriterlerle aşağıdaki bulgulardan en az ikisi
a. Generalize lenf nodu büyümesi
b. Hepatomegali veya splenomegali
c. Serozit

2. Romatoid faktör (-) poliartrit: Hastalığın ilk altı ayında beş veya daha fazla eklemden artrit ve RF (-).

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

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

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

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

- a. Sakroiliak eklem hassasiyeti
b. Enflamatuar spinal ağrı
c. HLA - B27 pozitifliği
d. 1. veya 2.derece akrabalarda alttaki hastalıklara ait pozitif aile hikayesi
1) Anterior üveit
2) Spondiloartropati
3) Enflamatuar barsak hastalığı
e. Gözde ağrı, kırmızılık ve fotofobi ile birlikte anterior üveit.

7. Psöriatik artrit: Artrit ve psoriasis veya artrit ve ebeveyn veya çocuklarda psöriasis ait aile hikayesine ek olarak daktilitis veya tırnak anomalileri ile tanı konur.

Diğer artritler:

- a. Üstteki kategorilere uymayanlar
b. Üstteki kategorilerden birkaç tanesine birden uyanlar

Epidemiyoloji

Tüm kronik artritlerin %5 kadarı çocukluk çağında başlamaktadır. Juvenil idiopatik artrit (JİA) gerçek sıklık bilinmemektedir. İnsidansı 16 yaş altı çocuklarda ortalama 2-20/100000 prevalansı 113/100000 olarak bildirilmiştir (4). Amerika'daki insidansı yaklaşık olarak Juvenil Diabetes Mellitus ve çocukluk çağı tüm kanserin insidanslarına esittir.

Etyoloji

Kesin etyolojisi ve risk faktörleri belirlenememiştir. Multifaktöryel bir hastalıktır (1,2,7). İmmün sistemin işleyişindeki bozukluklardan kaynaklandığı kabul edilmektedir. İmmunolojik olayları başlatan etkenler hakkında kesin bilgiler olmamakla beraber enfeksiyonlar bu konuda suçlanmaktadır. T hücre lenfotropik virüs, sitomegalovirüs, herpes virüs ve mikoplazma etiyolojik ajan olarak suçlanmışlardır. Parvovirüs B19 ve persistan rubella enfeksiyonu ile kronik artrit arasında ilişki olduğu bilinmektedir, α hemolitik streptokoklar ve enterik çomaklar (Salmonella, Shigella, Campylobacter ve Yersinia) reaktif artrit nedenleridir (6,7,8).

Juvenil İdiopatik Artrit'in bazı ailelerde sık görülebildiği, tipi, başlangıç yaşı ve komplikasyonların benzer olabildiği belirtilmektedir. Aile öyküsü özellikle oligoartiküler formda belirgindir. JİA'lı hastaların ailelerinde ankilozan spondilit, Reiter sendromu, akut iridosiklit, inflamatuvar barsak hastalığı ve psöriasisle rastlanabilir. Belirli HLA alt tipleri bazı grup hastalarda daha sık rastlanmaktadır. HLA - DR4 sistemik ve poliartiküler tipte, HLA - DRw8, HLA - D5, HLA - D8 oligoartiküler tipte daha sıktır. HLA-B27 entesitle ilişkili artritte görülür. HLA-DR5 kronik üveit ile ilişkilidir.

Patogenez

Duyarlı konaklarda antijenik uyarı tetiği çekmektedir. Antijen sunan hücreler (makrofaj ve dendritik hücreler) yabancı bir antijeni class II MHC glikoprotein ile T lenfosit reseptörüne tanıtarak hücrel immün yanıtı başlatır. Bu da konağın immün, enflamatuvar ve proliferatif yanıtlar vermesini sağlar. Böylece, B lenfositlerde çoğalma, farklılaşma ve antikör yapımı görülür. Bu immün komplekslerin oluşumu kinin, kompleman, pıhtılaşma, fibrinolitik yolların aktivasyonu ve PG lökotrien ile proteolitik enzim biosentezine neden olmaktadır. Bunlar sonuç olarak doku hasarına yol açmaktadır (Sekil 2) (2,9). Aktif

CD4 T hücreleri, B lenfositleri uyararak plazma hücresine dönüşüp anormal yapıda immunglobulin G (IgG) üretimi meydana gelir. Bu anormal immunglobulin yabancı antijen olarak algılanabilir ve IgG ye karşı Ig M tipinde ve IgG tipinde antikorlar üretilir. IgG yapısındaki antikorlar romatoid faktördür.

İmmunkompleksler meydana gelerek kompleman sistemi aktifleşir. Özellikle eklemde oluşan immunkompleksler makrofaj ve polimorf nüveli lokositler (PNL) tarafından fagosite edilir (1,10). Serbest oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler salınarak kıkırdak ve kemikte hasar meydana gelir (2,9). IL-1, TNF α , IL-6 eklem hasarı ve kronik sinovitte önemli rol oynayan sitokinlerdir. Makrofajlardan salınan sitokinlerin arasında TNF α lokal inflamasyon ve doku hasarının gelişiminde önemli rol oynamaktadır. TNF α , IL-8, monosit kemotaktik protein (MKP) ve kollajenaz yapımını uyarmaktadır. IL-8 lökosit infiltrasyonunu, MKP, makrofaj aktivasyonunu uyarır. Kollajenaz ise kollajen yıkılımındaki anahtar enzimdir ve sinoviyadaki ekstrasellüler matriks yıkımına neden olur.. T helper 2 hücrelerinin salgıladığı IL-4 ve IL-10' un inflamasyonu baskılayıcı özelliği vardır. IL-4 sinovit proliferasyonunu inhibe eder. Kollajenazı inhibe ederek kollajen yıkımını azaltır. IL-4 daha ağır seyreden poliartiküler formlarda oligoartiküler formlardan daha az bulunmuştur. Kemik rezorbsiyonuna neden olan sitokinlerin yapımını azaltır. IL-10 ise T helper 1 hücrelerinde üretilen gamma interferon yapımını inhibe eder. Hastalığın tedavisinde IL-4 ve IL-10 kullanılması düşünülmüştür (11,12,13,14,15,16).

Genetik ile de JİA ilişkisi araştırılmıştır. HLA-DR 1 oligoartiküler başlayıp poliartiküler forma dönenlerde yüksek bulunmuştur. HLA-D 4, ciddi artrit ile seyreden sistemik formda ve poliartiküler tipte yüksek bulunmuştur. İridosiklit ile HLA - DR5 ilişkilidir (17,18,19).

Klinik belirtiler

Genel semptomlar: JİA' lı çocuklarda en sık karşılaşılan semptom yorgunluktur. Sistemik başlangıçlı çocuklarda iştahsızlık, kilo kaybı ve büyüme geriliği görülebilir. Oligoartiküler başlangıçlı çocuklarda özellikle istirahat sonrası belirginleşen topallama ilk belirtidir.

Eklem enflamasyonu: Artritin bulguları olan, şişme, eritem, ısı artışı, ağrı ve fonksiyon kaybı görülür. Tutulan eklem sıcaktır ancak septik artrit veya romatizmal ateşte olduğu kadar eritemli değildir.

Ağrı: JİA'lı bir çocuk istirahat halinde ağrıdan Őikayetçi olmayabilir, ancak aktif ve pasif eklem hareketleri sırasında ağrı duyar. Ağrı eklem üzerinde ve hipertrofik enflame sinovya üzerinde belirgindir.

Etkilenen eklemlerin dağılımları: JİA'da herhangi bir eklem etkilenmiş olabilir, ancak büyük eklemler daha sık etkilenmektedir. El ve ayağın küçük eklemleri özellikle poliartiküler başlangıçlı JİA'da sık olarak tutulmaktadır. Temporomandibuler eklem (TME), servikal, torasik ve lumbosakral bölgeler de dikkat edilmesi gereken bölgelerdir. Bunların bazıları asemptomatik olabilir (20). JİA'lı çocuklarda torakolomber eklem tutulumu sık olmaz. Ancak asimetrik apofizeal eklem tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkan skolyoz bu çocuklarda normal popölasyona göre 30 kat daha sık olmaktadır (21). JİA'da düşük derecede sakroiliak eklem tutulumu saptanabilir ve jüvenil ankilozan spondilitten (JAS) ayırıcı tanı gerektirir.

JİA'da proksimal interfalangeal (PIP) eklemler, el ve ayak bileği çevresinde ve bu eklemlerin ekstansör yüzleri üzerinde sinoviyumun dıŐarıya küçük keseleşmesi söz konusu olabilir. Büyük sinovyal kistler ise beklenmeyen komplikasyonlarıdır (Baker kisti). Tek taraflı olduklarında tümör ya da derin ven trombozu zannedilebilir. Ultrasonografi veya manyetik rezonans ayırıcı tanıda yardımcı olur (22). Hastaların 1/3 ile 1/2'sinde kronik artrit gelir. Çoğunlukla poliartiküler tiptedir.

Sistemik JİA

Yüksek intermitan ateş ve diğer organ sistemlerinin tutulumu ile karakterizedir. Tüm JİA vakalarının %10-20 sini oluşturur. Kız ve erkeklerde eŐit oranda görülmektedir. Çoğunlukla 5 yaş öncesinde başlar ancak tüm çocukluk çağında ortaya çıkabilir. Ateş, günde 1-2 kez 39-40 dereceye kadar yükselir. Ara dönemlerde ateş normale düşer. Ateş, günün her saatinde olabilir ancak çoğunlukla akŐamları bazen de sabahları yükselir. Ateş, haftalar aylar sürebilir. Tanı için en az iki hafta devam etmesi gerekir. Çoğu hastada karakteristik pembe renkli, 2 ila 5 mm çapında, makuler, çoğunlukla ateşle birlikte ortaya çıkıp kaybolan döküntüler görülür. Genellikle kaŐıntısızdır. %10 hastada ürtiker tipinde kaŐıntılı olabilir. En sık gövdede ve proksimal ekstremiteelerde olur ancak el ayasında, ayak tabanında ve yüzde de olabilir. Döküntü geçici olup, birkaç saat içinde ateŐin düşmesiyle kaybolur. Bazı hastalarda lenfadenopati ve hepatosplenomegali görülebilir. Plevrit,

perikardit %50 hastada gelişebilir. Göğüs ağrısı, nefes almada zorlanma gibi semptomlar görülür. Nadiren miyokardit görülür. Karın ağrısı olabilir. Hastalarda çoğunlukla miyalji ve artralji olur. Çoğu hastada hastalık başladıktan birkaç ay sonra persistan artrit bulguları gelişir. Sistemik bulgular ile artrit ortaya çıkışı arasında en uzun dönem 10 yıldır(1). Çoğunlukla hem küçük hem de büyük eklemleri tutan poliartrit görülür.

Oligoartiküler JİA

İlk altı ayda dört ya da daha az eklemden düşük derecede inflamasyonla giden alt gruptur. Tüm JİA'ların %50'sini oluşturur. ABD ve İngiltere'den bildirilen serilerinde en büyük alt grubu erken başlangıçlı oligoartiküler JİA oluşturur (23). Genellikle altı yaşından önce başlar ve kızlarda daha sık görülür (2,5). Sıklıkla 1 - 3 yaşlarında görülür. Özellikle diz ve ayak bileği eklemi tutar. Bu çocukların üveit dışında ekstraartiküler bulguları yoktur. Kalça başlangıçta hemen hemen hiç tutulmamaktadır. El ve ayağın küçük eklemleri nadiren tutulur. Yaklaşık hastaların yarısı tek eklem tutulumu ile gelir ve bu sıklıkla dizdir (1). Antinükleer antikor %40-60 pozitif bulunmaktadır. Monoartiküler başlangıçlı olanlar da oligoartiküler gibi seyrettiği için bu alt grup içinde yer almaktadır. Üveit %20 oranında hastalığın başlangıcında olabilir ve çoğu asemptomatiktir. Geç başlangıçlı oligoartiküler JİA, Türk popülasyonunun en büyük grubunu oluşturur(23).Entesit ile ilişkili artrit, en sık 9-10 yaşlarındaki erkek çocuklarında görülür. Alt ekstremitte eklemleri asimetrik olarak tutulur. Kalça tutulumu sıktır. Bu çocukların bir kısmında zaman içinde spondilit gelişebilir. Tabloya sakroileit ve entezopati eklenebilir. HLA-B27 sıklığı artmıştır. Hastaların %25'inde ANA ile ilişki göstermeyen iritis görülür(7).

Poliartiküler JİA

Poliartiküler JİA, hastalığın ilk altı ayında beş ya da daha fazla eklemden artrit olması şeklinde tanımlanmaktadır. Tüm vakaların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır (24). Başlangıç akut, sinsi ve ilerleyici olabilir. Artrit, simetrik olmaya eğilimlidir ve genellikle diz, el-ayak bileği, dirsek gibi eklemleri tutar. El ve ayağın küçük eklemleri erken ya da geç dönemde tutulabilir. Servikal bölge ve temporomandibular eklem sıklıkla tutulur.

a. Seropozitif poliartiküler JİA: Bu alt grup erişkin RA'nın çocuklardaki karşılığıdır. RF pozitif bulunur. Özellikle kızların hakim olduğu geç çocukluk ya da

adölesan çağındaki toplulukta görülmektedir. Proksimal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemler ve el bileği eklemleri gibi küçük eklemler simetrik olarak tutulur. Bu gruptaki çocuklarda, erişkin romatoid artrite benzer şekilde romatoid nodüller ve erken başlangıçlı eroziv sinovit sık görülür. Erişkin döneme kadar uzanan kronik persistan gidiş gösterir. Bu grup JİA'ların %10'unu oluşturur. HLA DR4 sıklığı artmıştır(20).

b. Seronegatif poliartiküler JİA: JİA' ların %20-30'u bu gruptadır. Çoğunlukla 5 yaş altında görülür. Kızlarda daha sıktır. Poliartritlerin bu alt grubunda RF negatiftir ve genellikle diz, el ve ayak bilekleri ile küçük eklemler simetrik olarak tutulmaktadır. Kalça eklemi tutulabilir ve önemli bir sakatlık nedenidir. Dominant HLA grubu HLA-DR1 ve HLA-DPw3'tür. Poliartiküler tipte sistemik bulgular olabilir ancak sistemik başlangıçların aksine akut değildir ve persistans göstermez. Düşük derecede ateş, hafif orta derecede hepatosplenomegali ya da lenfadenopati görülebilir. Ekokardiyografide az miktarda perikardial efüzyon saptanabilir ancak klinik bulgu verebilecek efüzyon hiçbir zaman olmaz. Kronik üveit vakalarının %5'inde gelişir (1,23).

Ekstraartiküler bulgular

Deri ve derialtı modülleri: Romatoid nodüller JİA'lı hastaların %5 - 10'unda görülür ve her zaman poliartritle birlikte (25). Nodüller en sık olekranonun altında bulunurlar ve genellikle basınç noktaları üzerine örneğin, tendon kılıfları, aşil tendonu, oksiputta ve gözlük takan çocuklarda burun kökü üzerinde görülür. Bu nodüller her zaman RF pozitiflerde olur ve kötü prognoz işaretlidir.

Kas hastalıkları: JİA'da tutulan eklemlerdeki ağrı ve enflamasyon nedeniyle hareket kısıtlılığı, buna bağlı olarak da kullanım azlığı nedeniyle kaslarda atrofi ve güçsüzlük gelişir. Bunun sonucunda fleksiyon kontraktürleri oluşması karakteristiktir.

Perikardit: JİA'da perkardial tutulum %3-9 arasında değişir (26). Perikardit ve perikardiyal efüzyon özellikle sistemik başlangıçlı JİA'larda sıktır.

Lenfadenopati ve splenomegali: Lenf nodlarının ve dalağın büyümesi tek başına veya birlikte olması sistemik JİA'nın karakteristik özelliğidir. Yaygın lenfadenopati serilerin %70'inde tespit edilmiştir.

Hepatomegali: Orta ve ileri derecede hepatomegali sıklıkla orta derecede fonksiyonel bozukluğa yol açar ve nonspesifik histopatolojik değişikliklerle birlikte olur. Kronik hepatit gelişmez (1).

Gastrointestinal tutulum: Kullanılan tedavinin yan etkileri dışında gastrointestinal semptomların ortaya çıkması çok nadirdir.

Nörolojik tutulum: JİA'da santral sinir sistemine ait bulgular genellikle metabolik bozukluklar örneğin salisilat toksisitesi, yüksek ateş, emboli ve diğer sistemik hastalıklar gibi faktörler varlığında olmaktadır, ancak nadir de olsa serebral infarkt olabilir (27).

Endokrin ve otoimmün hastalık: Myastenia gravis, Tip I diabetes mellitus ve otoimmün tiroidit gibi hastalıklar JİA ile birlikte olabilir (28).

Renal tutulum: JİA'nın tedavisi sırasında intermittan hematüri ya da proteinüri meydana çıkabilir (29).

Amiloidoz: Sekonder amiloidoz JİA' nın nadir ancak ciddi komplikasyonlarından biridir. Türkiye'de bu oran %16 olarak bulunmuştur (23).

Üveit: Kronik nongranülatöz anterior üveit; iris ve silier cismi etkileyen bir enflamasyondur. Özellikle erken yaşlarda başlayan ANA pozitifliği gösteren oligoartritli kız çocuklarda görülmektedir. Üveit oligoartritli çocukların %20'sinde görülür (30). Kronik üveitin başlangıcı sinsidir bazen tamamen asemptomatiktir. Hastaların yarısında ağrı, kızarıklık, baş ağrısı, fotofobi, görme değişikliği şeklinde semptomlar olur (31).

Büyüme ve gelişme: Hastaların çoğunda lineer büyüme ve cinsiyet maturasyonu geridedir. Bu durum steroid tedavisi ve yetersiz beslenmenin bir sonucudur (7).

Lenfödem: JİA'lı birçok çocukta bir yada daha fazla ekstremitede subkütan asimetrik genellikle ağrısız lenfödem olabilir. Nedeni bilinmemektedir, eklem şişliğinin neden olduğu lokal obstrüksiyon sorumlu tutulmaktadır (32).

Tanı

Hastalığın tanısı temelde klinik bulgulara dayanır. Spesifik bir tanı testi yoktur. Laboratuvar testlerinde enflamasyona bağlı değişiklikler görülür ancak diyagnostik değildir. Laboratuvar bulguları enflamasyonun varlığını gösterir, klinik tanıyı destekler ve tedavinin toksisitesinin izlenmesini sağlar.

Hematolojik değerler: Oligoartiküler JİA'da hafif anemi dışında nadiren hematolojik değişiklikler olur. Orta şiddette artriti olan çocukta normositik normokrom anemi ortaya çıkar. Sistemik JİA'da ise orta-ağır bir anemi vardır ve genellikle hemoglobin değeri 7-10 gr/dl arasındadır (33). JİA'da ferritin artışı hastalığın sistemik aktivitesi ile ilişkilidir fakat demir depolarını göstermez; akut faz reaktanı olarak artar. Lökositöz, aktif hastalığı olanlarda olabilir (30,000-50,000/mm³). PNL hakimiyeti vardır. Trombosit sayısı ağır sistemik ya da poliartiküler tutulumunda yükselir.

Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH):Hastalığın aktivitesini değerlendirmede ve izlemede önemli bir ölçümdür. ESH artritin ilaçlara verdiği yanıt ile korelasyon göstermez (34).

C reaktif protein (CRP): Özellikle aktif hastalığı olan JİA' larda yüksek bulunur.

İmmunglobulinler: Serum immunglobulinlerinde artış hastalığın aktivitesi ile korelasyon gösterir. En çok Ig M yükselir, romatoid nodül ve RF ile ilişkilidir (1).

Romatoid Faktör: JİA'lı çocukların %5-10'unda lateks fiksasyon ve duyarlaştırılmış koyun hücreleri ile aglütinasyon testi yardımıyla IgG'ye karşı oluşan IgM cinsi antikör (RF) pozitifliği saptanmaktadır (1,30). RF daha çok geç yaşta başlayan poliartiküler subkutan romatoid nodülleri ve artiküler erozyonları olanlarda pozitif olmaktadır. Prognozları daha kötüdür. HLA-DW4, DW14 ile birlikteliği sıktır. Romatoid faktör, erişkin Romatoid Artrit ve JİA dışında kronik enflamasyona yol açan bakteriyel ve paraziter enfeksiyonlarda da pozitif saptanabilmektedir.

ANA: Oligoartiküler JİA ve kronik iridosiklit birlikteliği açısından önemlidir. JİA tanısında ANA, RF'den daha yararlıdır (7). Antikörlerin çoğu IgG grubundan olup bazıları IgM veya IgA grubundan olabilir. Küçük yaştaki oligoartritli kızlarda %65-80 pozitifdir. Sistemik JİA'da ise her zaman negatiftir (1).

Sinovyal sıvı analizi: Sinovyal sıvıdaki lökosit sayısı klinik aktivite ile ilişkili değildir. Temel hücreler PNL ve mononükleer hücrelerdir. Sinovyal sıvıda şeker ve kompleman düzeyi düşmektedir.

HLA: HLA allelerinin hastalık alt gruplarının belirlenmesi için klinik tanıda ve prognozda önemi vardır. HLA-DR1 oligoartiküler tipte başlayıp sonra poliartiküler forma dönenlerde yüksek oranda pozitif bulunmuştur. Oligoartiküler JİA'nın geç başlangıçlı tipinde ve erkek ağırlıklı olanlarda, HLA – B27 pozitif

saptanması Jüvenil Ankilozan Spondilit tanısı için yeterli olmaktadır. HLA – A2, HLA – DR8, HLA – DR11, HLA – DR12, HLA – DQA1 ve HLA – DP oligoartiküler başlangıçlı kız çocuklarında saptanabilmektedir. HLA – B1 iridosiklite yatkınlığı artırırken, HLA – DQA1 iridosiklite karşı koruyuculuğu sağlar.

Erken radyografik değişiklikler: Erken radyografik değişiklikler enflamasyonu gösterir. Periartiküler yumuşak doku şişliği, intraartiküler sıvı artışı ve sinovyal hipertrofiye bağlı eklem aralığında genişleme, eklem etrafında osteoporoz erken bulgulardandır. Parmaklar, metakarplar ve metatarsların etrafında yeni kemik oluşumları olabilir. Yeni kemik oluşumları nedeniyle parmakların ortalarında genişleme JİA'da önemli ve karakteristik bir bulgudur (1).

Geç radyografik değişiklikler: Eklem aralığında daralma, subkondral erozyonlar, sublüksasyon ve ankiloz geç oluşan radyografik değişikliklerdir. Eklem ankilozu çocuklarda erişkinlerden daha sık olur. Özellikle karpal ve tarsal eklemler ile servikal vertebralarda görülür. Sublüksasyon küçük eklemlerde olabildiği gibi büyük eklemlerde de olabilir. En sık kalça, bilek ve omuzda ve servikal vertebralarda rastlanır. Uzun süre steroid alan çocuklarda femur başında aseptik nekroz olabilir. Osteoporozla bağlı kırıklar bildirilmektedir. Femur suprakondiller bölgesi en sık kırılan bölgedir (1). Radyolojik incelemelerle bu patolojilerin erken evrede tanısı, gerçek şiddeti ve yaygınlığı belirlenerek tedavi seçimi ve tedaviye yanıtın izlenmesi mümkündür (35).

Ultrasonografi (USG): Klinik olarak intraartiküler sıvının görülmesi zor olan yerlerde (omuz, kalça gibi) kullanılabilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT): Özellikle temporomandibüler, sakroiliak veya ayak eklemleri gibi belirlenmesi zor olan lezyonları gösterilmesinde yararlıdır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG): İntraartiküler patolojilerin ve fonksiyonel parametrelerin değerlendirmesinde diğer bütün görüntüleme yöntemlerinden daha iyidir. Birçok düzlemde inceleme özelliğinden dolayı MRG; projeksiyonel radyografik incelemeler ve BT'ye göre daha duyarlı ve değerli bir yöntemdir (7).

Ayırıcı tanı

Oligoartiküler JİA'nın ayırıcı tanısı

JİA kronik oligoartritlerin en sık nedenidir. Özellikle 5 yaşın altındaki kız çocuklarda en sık nedendir, ancak psöriatik artrit de bu yaşlarda görülebilir.

Psöriatik artrit ve ankilozan spondilit daha sıklıkla adölesan döneminde karşımıza çıkmaktadır. Kronik oligoartritlerin seyrek görülen nedenleri arasında tüberküloz, sarkoidoz ve villonodüler sinovit yer almaktadır. JİA ve psöriatik artrit tanısı "slit-lamp" göz muayenesinde anterior üveitin gösterilmesi ile desteklenebilir. ANA pozitifliği JİA tanısını destekler. JİA'da oligoartritli bir çocukta etkilenen eklem şiş, çoğunlukla sıcak fakat genellikle çok ağrılı değildir. Çocuk toksik görünmez. Eğer eklem ağrılı eritematöz ise çocuğun ateşi varsa septik artrit daha doğru bir tanı olur. Böylece hastalarda eklem aspirasyonu mutlaka yapılmalıdır. Eklem sürekli ağrılı olması maligniteyi düşündürür. Granülamatöz hastalık düşünülenlerde sinovyal biopsi yapılması daha uygundur. Eğer tüberküloz düşünülüyorsa sinovyal doku kültürü yapılmalıdır. JİA tanısında biopsinin yeri yoktur (30). Henoch-Schönlein purpura ve serum hastalığının deri bulgularının yanında eklem tutulumunun da olabileceği akla gelmelidir (7).

Poliartiküler JİA'nın ayırıcı tanısı

Lyme hastalığı poliartiküler artrite neden olabilir fakat JİA'dan intermitan seyri, kutanöz, nörolojik ve kardiyak bulgular ile birlikte olmasıyla ayrılabilir. Preadölesan ya da adölesan dönemdeki kızlarda sistemik lupus eritamatozus (SLE) tanısı akla getirilmelidir. Aynı şekilde büyük erkek çocuklarda juvenil ankilozan spondilit düşünülebilir. Juvenil ankilozan spondilit çocuklarda aksiyel iskelete kıyasla alt ekstremitelerin büyük eklemlerini tutan artropatiye neden olur.

Kemik ve sinoviumun malign infiltrasyonu poliartriti taklit edebilir, fakat burada lezyon genellikle eklem dışındadır. Ancak bazen malign hastalıklarda da eklem tutulumu oluşabilmektedir. Bunlar; özellikle lösemi, lenfoma ve nöroblastomadır.

Sistemik başlangıçlı JİA'nın ayırıcı tanısı

Bu çocuklarda malignite, enflamatuar barsak hastalığı, vaskülit, FMF ve SLE gibi diğer konnektif doku hastalıkları düşünülebilir. Artrit ve romatoid döküntü ortaya çıkmasıyla tanının konulması kolaylaşır. Laboratuvar değerleri tanıda pek önemli bir yer tutmaz, çünkü yüksek bulunan akut faz reaktanları nonspesifiktir. RF ve ANA negatif bulunacaktır. Akut romatizmal ateşdeki inatçı ateş salisilatlarla yanıtlıdır. Birçok sistemik JİA'lı hastada perikardit olmasına rağmen endokardit düşündüren üfürüm ile birlikte olması daha çok ARA ya da bakteriyel endokardit

düşündürür. ARA'da görülen artrit ağrılı, akut, gezici ve asimetriktir. Periferik, büyük eklemleri tutar ve sekel bırakmaz. Öyküde daha önce geçirilmiş α hemolitik streptokok infeksiyonu vardır.

Tedavi

Tüm romatizmal hastalıklarda olduğu gibi JİA tedavisi de bir ekip işidir. Bu ekipte pediatrik romatolog, fizyoterapist, ortopedist, çocuk psikiyatristi ve hasta ailesi aktif olarak yer almalıdır. Tedavideki öncelikli amaç kronik enflamasyonu baskılamak ve kronik eklem ağrısını azaltarak normal bir büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır (36). Tedavide tüm romatizmal hastalıklarda kullanılması önerilen piramit şeması kullanılır. Tedavi, hastalığın tipine, prognozuna ve hastanın fonksiyonunu koruyabilmesine, eklem hasarına göre planlanır. JİA tedavisi başlangıçta uygulanan tedavi ve uzun süreli tedavi olmak üzere iki bölümden oluşur. Hem başlangıç hem de idame tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar nonsteroid antiinflatuar ilaçlardır. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ) JİA tedavisinde önemli 1.basamak ilaçlardır. Hastaların büyük kısmında bu ilaçlar başarılı bir şekilde emniyetle kullanılır. 2. basamak ilaçlar yeterli yanıt alınamayan hastalarda kullanılır. Eğer hayatı tehdit eden bir tablo sözkonusu ise bu durumda sitotoksik veya biyolojik etkili yeni ilaçlar kullanılır. Glukokortikoidler ciddi sistemik hastalıkta, diğer tedavilere yanıt alınamayan durumlarda ve iridosiklitte tercih edilir. Oral, pulse veya intraartikuler kullanılabilir.

Son 10 yıldır klasik tedavi değişmeye başlamış ve agresif tedaviler daha erken dönemde kullanılmaya başlanmıştır. Hastalığın hangi döneminde agresif tedavi endikasyonu olduğu konusunda belirlenmiş kriterler yoktur, ancak RF pozitif olan poliartiküler JİA'lı hastalarda, sistemik başlangıçlı olup hızla poliartiküler gidiş gösterenlerde ve oligoartiküler başlangıçlı olup poliartiküler forma doğru hızla ilerleyenlerde agresif tedaviden kaçınılmamalıdır (31). Siklosporin A ve metotreksatla yapılan tedavi durumlarında üveitin ciddiyetini azaltmakta yararlı olabilir. Etkili bir tedavide terapötik ajanlarla oluşan toksik etkiler önemli bir problem oluşturlar (36).

Non-steroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİD)

Bu grup ilaçlar JİA'nın tedavisindeki birinci basamak ilaçlardır. Etki mekanizmalarını araşidonik asidi prostoglandinlere dönüştüren siklo-oksijenaz enzimini (COX) inhibe ederek gösterirler. Analjezik etkileri hızlı olup

antiinflamatuvar etkileri daha geç ortaya çıkar. Antiinflamatuvar etkileri analjezik dozunun iki katında gösterirler. Tedaviye cevap süresi ortalama olarak 1-4 aydır. Birçok çocukta NSAİD tedavisi iyi tolere edilir. En önemli yan etkileri gastrointestinal sistem üzerinedir. Gastrik yan etkileri (iştahsızlık ve gastrik ağrı) minimale indirmek için bu ilaçları tok karnına kullanmak gerekir. NSAİD kullanan hastalar rutin olarak gaitada gizli kan açısından takip edilmelidir. Karaciğer, böbrek ve koagülasyon sistemi üzerine de olumsuz etkileri vardır. Sıvı alımı yetersiz olan ve NSAİD' lar ile tedavi edilen hastalarda renal papiller nekroz sıklıkla görülmektedir. Kulak çınlaması ve huy değişiklikleri de tedavi sırasında bildirilen diğer yan etkilerdir. TİT, BUN, kreatinin, karaciğer transaminazların her 3-4 ayda bir bu hastalarda bakılması oluşabilecek renal ve hepatik toksik etkilerin monitörizasyonu açısından önemlidir (36). Propiyonik asit türevi NSAİD' lar özellikle de naproksen sodyum açık tenli genç hastalarda psödoporfiriya neden olabilir (37). NSAİD' lar NADPH oksidazı inhibe ederek PNL'leri inaktive ederler ve buna bağlı olarak lizozomal enzimlerin ve süperoksid anyon radikallerinin salgılanmasını engellerler (38). JİA' nın tedavisinde az sayıda NSAİD Amerika Birleşik Devletlerinde FDA (Food and Drug Administration) tarafından önerilmektedir. Bunların arasında ibuprofen, naproksen sodyum, tolmetin ve magnezyum kolin trisalisilat yer alır. Bununla birlikte indometasin ve diklofenak gibi diğer NSAİD' lar da sıklıkla JİA tedavisinde kullanılırlar (37).

Tablo 1 – JİA' nın tedavisinde kullanılan NSAİD' lar

| İlaç | Doz |
|------------------------|--------------------|
| Aspirin | 80 - 100 mg/kg/gün |
| İbuprofen | 30-50 mg/kg/gün |
| Naproksen | 10-20 mg/kg/gün |
| Ketoprofen | 3-5 mg/kg/gün |
| Tolmetin Sodyum | 15-30 mg/kg/gün |
| İndometazin | 1-3 mg/kg/gün |
| Diklofenak | 2 - 3 mg/kg/gün |
| Magnezyum Trisalisilat | 50 mg/kg/gün |

Yavaş etkili antiromatizmal ilaçlar

NSAİD' lardan fayda görmeyen, çok sayıda eklemi tutulan ve eklem fonksiyonları ileri derecede bozulan hastalarda ikinci basamak ilaçlar kullanılır. Bu grup ilaçlar için hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar terimi de kullanılmaktadır (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARD). Bu ajanların çoğu hastalığın radyolojik progresyonunu geciktirirler. Bu grupta en çok tercih edilen ilaç metotreksattır.

Metotreksat: Metotreksat folik asit analogu olup dihidrofolikasit redüktaz inhibitörüdür (39). DNA, RNA ve protein sentezindeki basamaklardan dihidrofolatın tetrahidrofolata indirgenmesi, timidin monofosfat ve pürinlerin sentezinde rol oynamaktadır. Metotreksat, T ve B lenfositlerin proliferasyonunu antikor sentezini, lökotrien yapımını ve IL1 aktivitesini inhibe eder. 2. grup ilaçlar içinde etkili, güvenli ve diğerlerine göre daha az toksik olan bir ilaçtır. Haftada bir subkutan veya oral kullanılır. 10 mg/m² başlanarak ağır vakalarda 20-30 mg/m²/haftaya çıkılabilir. Düşük dozda kullanıldığı için toksik bulguları çok azdır. NSAİD 'lar ile birlikte kullanıldığında dozu azaltılmalıdır. Stomatit, diyare, abdominal ağrı, döküntü, baş ağrısı, karaciğer enzimlerinde yükselmeye neden olabilir. Nadiren kemik iliği depresyonu ve megaloblastik anemi gelişebilir. Metotreksata bağlı pnömonitis nadiren görülebilir. En önemli yan etkisi hepatik fibrozdur (40). Çocuklarda nadirdir. Metotreksat kullanan çocuklarda 4-6 haftada bir karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı yapılması önerilir. Metotreksat teratojendir, gebelerde kullanılmamalıdır.

Sulfasalazin: Bu ilaç esas olarak inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde kullanılır, ancak poliartiküler ve oligoartiküler JİA, juvenil spodiloartropati vakalarında da olumlu sonuçlar alınmaktadır. Glukoz -6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hemolitik anemiye yol açabilir. Granülositopeni, trombositopeni gibi kemik iliği değişiklikleri gözlenebilir. Bilurubinin albuminden ayrılmasına neden olduğundan, yenidoğanlarda serbest bilirubini artırarak kernikterusa neden olabilir. Hepatotoksisite, hipersensivite, ishal, gibi yan etkileri vardır. Aktif sistemik JİA vakalarında Steven-Johnson benzeri aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olabileceğinden bu tip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Daha önce kullanılmakta olan altın tuzları, D-penisilamin ve hidroksi klorokin gibi uzun etkili ilaçlar artık kullanılmamaktadır.

Sitotoksik ilaçlar

Siklosporin A; 3 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir. Hem var olan kemik hasarını azaltır hem de yeni hasar oluşumunu azaltır. Aktif sistemik hastalıkta nadiren kullanılır. Siklofosomid; diğer ilaçlara yanıt alınamayan hastalarda kullanılır. Yan etkisi çok olduğundan ve etkinliği fazla olmadığından nadiren kullanılır. Klorambusil; kronik üveit tedavisinde kullanılmaktadır.

İntravenöz immünglobulün(İVİG)

Yüksek doz İVİG tedavisi hem çocuk hem de erişkin yaş hastaların otoimmün hastalıklarının tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. İVİG' in kesin biyolojik etki mekanizması bilinmemekle birlikte fagositer hücrelerin Fc reseptörlerini bloke ettiği ve böylece otoimmün komplekslerin bağlanmasına engel olduğu düşünülmektedir (10). Özellikle de poliartiküler JİA' lı hastalarda oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. Dozu 1.5-2 gr/kg dır.Pahalı bir tedavi yöntemidir (36).

Glukokortkoidler

Kortikosteroidler, fosfolipaz A enzimini inhibe ederek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşumunu engeller, böylece prostoglandin, trombaksan ve prostosiklin oluşumunu önleyerek inflamasyonu baskılar. Antienflamatuar ve immunsupresif etkileri nedeniyle tedavide kullanılırlar. Oral glukokortikoidler orta ve ağır hastalarda seçilen tedavinin etkisi başlayıncaya kadar geçici olarak, hayatı tehdit eden sistemik bulguların varlığında ve kronik üveit tedavisinde kullanılmaktadır (39). Poliartiküler ve oligoartiküler JİA'da ağrılar ve sabah sertliği için kısa süreli (6 aydan kısa) düşük dozda (0.25 mg/kg/gün) kullanılabilir (41). Maksimum etki 2mg/kg/gün dozunda kullanıldığında olmaktadır ancak bu şekilde kullanıldığında yan etkiler çok çabuk gelişmektedir. İlaç her 10 günde bir %10 olacak şekilde 3 – 6 ay içinde azaltılıp kesilmelidir. Uzun süreli kullanıldığında iatrojenik cushing sendromu, hiperglisemi, hipertansiyon, artmış infeksiyon riski,büyümede gerilik, kırıklar, osteoporoz, katarakt ve enfeksiyonlara eğilim gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Tek veya iki eklem tutulduğu oligoartiküler JİA'lı vakalara, eklem içi lokal depo steroidler (triamcinolon heksacetonid 20 – 40 mg) uygulanabilir (42). Üveit tedavisinde glukokortikoidler kullanılır. 30 mg/kg (maksimum 500 mg/doz 3- 5 gün) kullanılabilir.

İntraartiküler kortikosteroidler: Depo glukokortikoidler doğrudan eklem içine enjekte edilebilmektedirler. Bu yaklaşım NSAİD' lara yanıt vermeyen sınırlı eklem tutulumu olan oligoartiküler JİA' lı hastalarda kullanılabilir (42,43).

Anti-TNF tedavi

Anti-TNF ilaçlar RA'ın klinik bulgu ve semptomlarının etkili bir şekilde baskılanmasında, sakatlığın önlenmesinde, yaşam kalitesinin artırılmasında, eklem harabiyetinin önlenmesinde etkili olduğu bulunmuştur. Günümüzde anti-TNF ilaçlar RA dışındaki romatizmal hastalıklarda da kullanılmaktadır. Bu ilaçların klinik endikasyonlarını genişletmeye yönelik çalışmalar hızla devam etmektedir. Anti-TNF monoklonal antikolar (infliksımab, adalimumab) ve solubl TNF reseptörleri (etanersept, onersept ve lenersept) hem solubl hemde membrana bağlı TNF'leri bağlamaları ve böylece onların fonksiyonlarını bloke etmelerine karşın etki mekanizmaları açısından aralarında önemli farklar olduğu gösterilmiştir. Anti-TNF monoklonal antikolar sadece TNF- α 'yı bağladığı için TNF- α ve ona bağlı sitokinlerin aktivitelerini baskırlar. Solubl reseptörler ise TNF- α 'nın yanı sıra makrofajlar ve T hücrelerinden salgılanan lenfotoksin- α (LT- α) veya eski adıyla TNF- β 'yı da bağlarlar. Olasılıkla LT- α 'nın majör rol oynadığı bilinen jüvenil idiyopatik artrit (JİA) tedavisinde etanerseptin etkili olmasında bu özellik önemlidir. İnfliksımab ile yapılan açık bir çalışmada JİA'lı hastaların tedavisinde yüksek oranda başarısızlık rapor edilmiştir (44).

B.TÜBERKÜLOZ

Tüberküloz; Mycobacterium Tüberküloz Kompleksi (MTC) olarak adlandırılan Mycobacterium tüberküloz, Mycobacterium bovis ve nadir olarakta Mycobacterium africanum enfeksiyonu ile oluşan kronik seyirli bakteriyel bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre halen dünya nüfusunun 1/3'ünü oluşturan yaklaşık 1.7 milyar insan tüberküloz basiliyle enfekte durumdadır (45). Her yıl 15 yaş altı 450.000 çocuk tüberküloza bağlı olarak hayatını kaybetmektedir (46). Çocuklardaki tüberküloz olgularının % 59'u 5 yaş altı çocuk ve bebeklerdir ve Tüberküloza bağlı ölümlerin %90'dan fazlası bu yaş grubunda görülür(47). Fakirlik, kalabalık evde yaşama, malnutrisyon, yetersiz tüberküloz kontrol programları, evsizlik, temel sağlık hizmetlerine erişim güçlüğü tüberküloz enfeksiyonu için önemli risk faktörlerini oluşturmaktadır. Kalabalık evlerde yaşayan çocuklar diğer

çocuklara göre 5-6 kat daha fazla aktif tüberküloza yakalanma riskine sahiptirler (47, 48, 49, 50). Ülkemizde Verem Savaş Daire Başkanlığı verilerine göre tüberküloz hastalığı insidansı 34/100.000 ve çocukluk yaş grubundaki insidans % 5-32 olarak bildirilmektedir (51).

Çocukluk çağı tüberkülozunda gelişim evreleri

Temas: Enfeksiyöz pulmoner tüberkülozu olan erişkin veya adolesan ile anlamlı temas öyküsü olan olguları kapsar. Bu dönemde çocuklar enfeksiyonun erken dönemindedir, akciğer grafisi normaldir, akciğer hastalığı belirti ve bulguları yoktur. Temas aşamasında PPD deri testi negatif bulunur çünkü; olgunun enfeksiyöz nukleus materyali inhale edişinden 3 ay sonra deri testi reaktif saptanmaktadır. Maruziyet altındaki küçük olgular reaktif tüberkülin testi beklenmeden tedavi edilirler (52).

Enfeksiyon: M.tüberkülozis içeren nukleusun damlacık yoluyla alınmasından sonra akciğerde ve lenf nodlarında intrasellüler durumda bulunması ve yayılması olarak tanımlanır. Tüberkülin deri testi reaktif bulunur. Çocukta semptom veya fizik muayene bulgusu saptanmaz. Göğüs radyografisinde parankimde veya lenf nodlarında sadece kalsifikasyon veya granüloma formasyonu izlenebilir. Enfeksiyonun hastalığa ilerlemesinde enfeksiyondan sonraki ilk 2 yıl en yüksek riske sahiptir (53). Enfekte çocuklara mutlaka kemoproflaksi verilmelidir (54).

Hastalık: Tanım olarak semptomların oluştuğu, fizik muayene bulgularına göğüs radyografi bulgularının eşlik ettiği tablo için kullanılır (52).

Klinik bulgular

Primer akciğer tüberkülozu, çocukta hastalığın en sık görülen formudur (% 75). Ekstrapulmoner hastalık; lenf nodları, santral sinir sistemi, kemik ve eklemler, periton ve gastrointestinal sistem tutulumu şeklinde seyredebilir. Tüberküloz menenjit ve miliyer tüberküloz çocuklarda % 0.5-3 sıklıkta görülmektedir. Pulmoner tüberküloz genelde enfeksiyondan 6-24 ay sonra görülürken; dissemine hastalık (tüberküloz menenjit ve miliyer tüberküloz) enfeksiyon sonrası 1-6 ay gibi kısa sürede gerçekleşebilir. Kemik, eklem tüberkülozu gelişimi enfeksiyondan en az 1 yıl sonra görülebilir. Renal tüberküloz ise; başlangıç enfeksiyonundan 5-25 yıl sonra görülür (53).

Çocuklarda akciğer tüberkülozuna bağlı klinik belirtiler oldukça azdır. Kronik öksürük, ateş görülebilir. Kilo kaybı, halsizlik, gece terlemesi, iştahsızlık,

büyümede duraksama gibi nonspesifik belirtiler, tüberküloz antijenine duyarlılık arttıkça ortaya çıkar. Fizik muayenede hepatomegali, lenfadenopati, splenomegali saptanabilir. Küçük çocuklarda pulmoner bulgular daha belirgindir. Küçük çaplı olan bronşlar, büyüyen lenf nodlarının baskısıyla kolayca daralır, amfizem, atelektazilerin oluşumuna yol açabilir

Çocukta pulmoner tüberkülozdan sonra en sık tüberküloz lenfadenit görülür. Genellikle servikal bölgede ağrısız, sert, çapı 1 cm'den büyük lenf nodülü palpe edilir. Kesin tanı biyopsi ve kültürle konur. Temas öyküsü ve pozitif tüberkülin deri testi tanıda faydalı olabilir (52,53).

Miliyer tüberküloz lenfohematojen yayılım sonucu oluşur. Küçük ve aynı boydaki tüberküller tüm akciğerlere yayılır. Tanı ve tedavi gecikirse solunum sıkıntısı, siyanoz görülebilir. Ani olarak yükselen ateşle başlayabildiği gibi, hafif ateş, zayıflama gibi belirtilerle yavaş, yavaş da gelişebilir. Tanı tipik akciğer grafisiyle konur. Tüberkülin deri testi %50'den fazla olguda negatiftir. Kültür ile tanıyı doğrulamak zordur. Karaciğer, akciğer, kemik iliği ve deri biyopsileri önerilir. Yaklaşık 1/3 hastada tabloya tüberküloz menenjit de eklenmektedir (55). Tüberküloz menenjit tedavi edilmediğinde genellikle ölümcül seyreden, tüberkülozun en ciddi formudur. Belirtiler sinsi başlar. % 70 vakada aile öyküsü saptanır (56). En sık ilk 5 yaşta görülür.

Tanı yöntemleri

Çocukluk çağında tüberküloz tanısı; enfeksiyöz erişkin vaka ile temas öyküsü, klinik bulgu ve yakınmalar, radyolojik bulgular (özellikle akciğer grafisi) ve pozitif tüberkülin testi varlığına dayandırılmaktadır. Bununla birlikte çocukların yarısı asemptomatik olabilmektedir. Böyle durumlarda özellikle temas öyküsünün varlığı, çocuktaki enfeksiyon veya hastalıkla güçlü bir şekilde koreledir (57).

Fizik muayene

Tüberkülozlu çocukların 1/3'ünde gelişme geriliği veya kilo kaybı saptanır. Fliktenüler konjunktivit, eritema nodosum saptanabilir. Trakeobronşial havayolu basısı öksürük ve hışıltı ile sonuçlanır. Bir akciğer veya loba uyan bölgede lenfobronşial tüberküloz nedeniyle solunum sesleri azalmış duyulabilir. Fizik muayenede tüberküloz için tek diagnostik bulgu, tutulum varsa, retinadaki arteriollerde koroidal tüberküllerin bulunmasıdır

Radyoloji

Tüberkülozdan şüphelenilen çocuklara mutlaka ön-arka ve yan akciğer grafileri çekilip primer odak veya lenfadenopati açısından incelenmelidir. Lokalize havalanma fazlalıkları, atelektaziler görülebilir (47, 52). Ayrıca kalsifikasyonlar, alveolar konsolidasyon, interstisyel dansite artışı, miliyer opasifikasyon nadiren fokal kitle izlenebilir. Bilgisayarlı tomografi, düz grafilerde görülemeyen parankimal nodülleri ve lenfadenopatileri yakalamada kullanılabilir (47, 54,55 , 57).

Mikrobiyolojik tanı

Tanıda; basilin gösterilmesi en önemli bulgudur. Balgam çıkaramayan çocuklarda yayma ve kültür için en iyi örnek gastrik aspirattır. Balgam indüksiyon yönteminde önce çocuklarda gelişebilecek vazokonstriksiyonu önlemek için salbutamol, ardından jet nebulizerle 5 ml % 5 steril tuzlu su 15 dakika boyunca inhale ettirilir. İnhalasyon sonrası postural drenaj yapılır. Balgam; çıkartabilen çocuklarda direkt, çıkaramayan çocuklarda nazofarinks, orofarinkse uygulanan steril bir kateter yardımıyla alınır.

Alınan klinik örnekler Ziehl-Neelsen (ZN) boyası ile boyanarak, aside dirençli basil aranır. Kesin tanı için kullanılan Löwenstein-Jensen besiyerinde mikobakterilerin üremesi 6-8 haftayı bazen 10 haftayı bulabilmektedir (58).

BACTEC sisteminde 14C işaretli palmitik asit içeren ortamda mikobakteriler, palmitik asidi metabolize edip CO₂ oluştururlar ve bu da şişenin üstünde birikir. Buradaki radyoaktivitenin ölçümüyle tanı konur. Bu yöntemle ortalama 2 haftada üreme görülebilmektedir (58, 59).

PCR; Örneklerden mikobakteriyi direkt olarak belirleyen bir DNA amplifikasyon testidir (59). Klinik veya epidemiyolojik olarak kolay tanı konamayan belirgin akciğer hastalığı olan çocuklarda, immun yetmezlikli hastalarda ve ekstrapulmoner tüberkülozda faydalı olabileceği düşünülmektedir (52, 57, 60).

Tüberkülin deri testi

Tüberkülin testi, M.Tuberculosis enfeksiyonunun organizmanın bazı komponentlerine karşı sensitivite oluşturması esasına dayanmaktadır. Bu komponentler “tüberkülin” denen kültür ekstratlarıdır. Bugün kullanılan 2 çeşit tüberkülin vardır: Old tüberkülin (OT) ve PPD (Purifiye edilmiş protein derivesi). Günümüzde tüberkülin testlerinde en sık PPD kullanılır. Deriye tüberkülin enjeksiyonu lenfositleri uyarır ve gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtına yol açan olayları aktifler. Tüm PPD preparatları için standart tüberkülin PPD lot numarası

49608 veya PPD-S'dir. PPD-S DSÖ tarafından standart olarak kabul edilmiştir. Bunun için hazırlanan tüm tüberkülin preparatlarının gücü "tüberkülin ünitesi (TÜ)" olarak ifade edilmiş ve $1TÜ=0.00002$ mg PPD-S içeren birim olarak tanımlanmıştır (0.1 ml'lik solusyonda 5-TÜ dozundaki 0.0001 mg PPD-S bulunmaktadır (61).

TDT, tekli ve çoklu delme olarak 2 yolla uygulanabilir. En sık kullanılan teknik birincisi yani Mantoux deri testidir. Ön kolun volar yüzeyine küçük bir bleb boyutunda ince bir iğne ile deri içine 0.1 ml(5 tüberkülin ünitesi) içeren PPD solüsyonundan uygulanması tekniğin esasıdır. Solüsyon uygulandıktan sonra deride 6-10 mm çapında kabarıklık oluşmalıdır. Eğer kabartının çapı 6 mm'den az ise; solüsyon deri altına verilmiş demektir ve test aynı kolun başka bir yerine tekrarlanmalıdır (55,62). Enjekte edilen bölgede oluşan endürasyonun en uzun çapı, 72 saat sonra ölçülerek mm cinsinden kaydedilir.

Yalancı pozitiflik

Doğada yaygın olarak bulunan diğer mikobakterilerle çapraz reaksiyon, BCG aşılması TDT'de yanlış pozitifliğe sebep olabilir (54,61). Atipik mikobakterilere bağlı çapraz reaksiyonlar aylar, yıllar içinde azalır ve 10-12 mm'lik endürasyonu geçmez. Enfeksiyona bağlı duyarlılık ise yaşam boyu devam eder. Tüberkülin testi, M.Tuberculosis ile karşılaşmamış kişiyi duyarlılaştırır, ancak azalmış veya yerleşmiş aşırı duyarlılığı uyarır veya arttırır. Bu etki enjeksiyon sonrası günler içinde gelişir, 1 yıl kadar sürebilir. Yaş ilerledikçe artar (Booster fenomeni). Bu durumda 1 hafta-1 yıl içinde test tekrarlanacak olursa, daha yüksek bir tüberkülin cevabı elde edilebilir (57).

Yalancı negatiflik

TDT'de negatif sonuç alınması hastalığı dışlamaz (58,61,62,63). Küçük yaş, malnutrisyon, immunosupresyon, viral enfeksiyonlar deri testine duyarlılığı azaltabilir. Test yapıldığında üst solunum yolu enfeksiyonu olup test sonucu negatif olan çocuklara 2-3 hafta sonra test tekrar yapılmalıdır. Canlı virus aşıları yapıldıktan sonra 3-4 hafta boyunca TDT yapılmamalıdır (62).

Tüberkülin deri testleri sonuçlarının değerlendirilmesi ve yorumlanması; toplumdaki tüberküloz prevalansı ve test edilen kişilerdeki ilişkili risk faktörlerinden etkilenir. Özellikle aşıli çocuklar hesaba katılırsa testin yorumlanması daha da güçleşir (62,64). T.C Sağlık Bakanlığı; BCG aşıli çocuklarda PPD'nin yorumlanmasında enfeksiyon için konan üst sınır değerlerinin artırılmasını

önermektedir. Verem Savaş Daire Başkanlığı'nın 2003 yılında TDT değerlendirilmesi için önerdiği sınırlar Tablo 2'de görülmektedir (65).

Tablo 2 –TDT reaksiyonlarının Verem Savaş Daire Başkanlığı verilerine göre sınıflandırılması (65).

BCG'lilerde; 0-5 mm negatif olarak kabul edilir.

6-14 mm BCG'ye bağlı olduğu kabul edilir.

15 mm ve üstü pozitif (enfeksiyon)

BCG'sizlerde; 0-5 mm negatif

6-9 mm şüpheli; 1 hafta sonra test tekrarlanır; yine 6-9 mm bulunursa negatif, 10 mm ve üstünde bulunursa pozitif kabul edilir

10 mm ve üstü pozitif kabul edilir.

Bağışıklık yetersizliği olanlarda 5 mm ve üstü pozitif kabul edilir.

Tedavi

Çocuklarda aktif tüberküloz ve latent tüberküloz enfeksiyonu medikal tedavi gerektirir. Tüberküloz saptandığında 'ilaca duyarlı' tedavi başlanması için sıklıkla beş ilaçtan yararlanır (Tablo 3). "İlaca dirençli" tüberküloz düşünüldüğünde ise kullanılması önerilen ilaçlar Tablo 4 de verilmiştir.

Tablo 3 – Pediatrik yaş grubunda tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar

| İlaç | Form | Günlük doz Mg/kg/g | 2/haftada Mg/kg/doz | Maksimum Doz/gün |
|--------------|------------------------------|-----------------------|------------------------|-------------------------------|
| Ethambutal | 100/400mg tbl | 15-25 mg | 50 | 2.5 gr |
| İsoniazid | 100/30mg tbl 10mg/ml süsp | 10-15mg | 20-30 | 300 mg / gün 900 mg /hafta |
| Pyrazinamid | 500 mg tbl | 20-40 mg | 50 | 2 gr |
| Rifampin | 150/300mg kapsül süsp | 10-20mg | 10-20 | 600 mg/ gün 900 mg /hafta |
| Streptomycin | 1 gr vial flk | 20-40 mg | 20-40 | 1 gr. |

Tablo 4 – İlaç dirençli tüberkülozda kullanılan ilaçlar

| İlaç | Form | Günlük doz | Maksimum doz |
|----------------------------|--|-----------------------------------|-----------------|
| Capreomycin | 1 gr.vial | 15-30 | 1 gr |
| Ciprofloksasin | 250/500/750 mg tb | 500-1500mg (2 dozda(yetişkin)) | 1,5 gr |
| Clofazamine | 50/100 mg kapsül | 50-100 mg/gün | 200 mg |
| Cycloserine | 250 mg kapsül | 10-20 mg | 1 gr |
| Etionamide | 250 mg tb | 15-20 mg (2 veya 3 dozda) | 1 gr |
| Kanamycin | 75 mg/2 ml süsp. 500 mg/2 ml süsp. | 15-30 mg(im) | 1gr |
| Ofloxacin | 200/300/400 mg tb | 400-800 mg total/gün (erişkin) | 800 mg |
| Paraaminosalicylic Asid | 4 gr paket | 200-300 mg (2-4 doz/gün) | 10 gr |

Tedavi planı

Enfeksiyöz olgu ile temas: Pulmoner tüberkülozlu enfeksiyöz erişkinler nedeniyle enfeksiyona açık olan 5 yaş altında çocuklar veya immün yetersizlik yaratabilecek risk faktörlerine sahip olan olgulara INH tedavisi başlanabilir (54). Enfeksiyöz olgu

ile temas sonrası en az 3 ay tedavi verilir. 3 ay sonrasında tüberkülin deri testi pozitif saptanırsa enfeksiyon tanımlanmış olur ve tedavi 9 aya uzatılır. Eğer test negatif bulunursa tedavi durdurulur.

İnfeksiyon tedavisi: Çocuklarda enfeksiyonun hastalığa progresyonunu önlemek için 9 ay isoniazid tedavisi önerilmektedir (66,67). Eğer enfeksiyon INH'a dirençli ise rifampisin kullanılabilir. Tüberküloz enfeksiyonunun INH ile tedavisi güvenlidir.

Hastalık tedavisi: Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) ve Hastalık kontrol merkezi (CDC) çocukta pulmoner tüberküloz saptandığında ilk iki ay pirazinamidle birlikte olmak üzere 6 ay INH ve rifampin tedavisini önermektedir. Eğer INH direnci riski şüphesi varsa tedaviye 4. ilaç olarak etambutol eklenmelidir. INH ve rifampisinin hassas olduğu saptandığında etambutol tedavisi durdurulur(68,69).

Tüberküloz menenjit, miliyer tüberküloz, kemik ve eklem tüberkülozunda dört anti tüberküloz ilaç birarada (INH, RIF, PZA+SM ya da Etambutol) tedaviye başlanıp, 2 ay sonra tedaviye INH ve RIF'le 12 ay devam edilmesi önerilmektedir (55,62).

Kortikosteroidler tüberküloz menenjitte ve intrakranial basınç artışı varlığında kullanılmaktadır. Steroidin etki mekanizması inflamasyon, vaskülit ve dolayısıyla basınç artışını düşürmesiyle açıklanmaktadır. Kortikosteroidlerin endike olduğu diğer durumlar: tamponad gelişen perikardial efüzyonlar, mediastinal shift gelişen plevral efüzyonlu olgular, miliyer tüberküloz, alveolo-kapiller blok sendromu gelişen olgular, solunum sıkıntısı veya ağır kollaps yapan büyümüş mediastinal lenf nodlarının olduğu olgulardır. Kortikosteroid tedavisinde; prednizon 1-2 mg/kg/gün dozunda 4-6 hafta süreyle kullanılır (52).

Koruyucu tedavi: Klinik ya da radyolojik belirtileri bulunmayan enfekte kişilerde yakın veya uzak gelecekte tüberküloz hastalığı gelişimini önlemek için uygulanır. Tüberküloz hastalığı gelişimine karşı en az 20 yıl önemli ölçüde (% 54-88) koruma sağlar(65). Koruyucu tedavide; INH 10 mg/kg/gün (Max 300 mg/gün) dozunda 6-9 ay süreyle kullanılır (55,62). Ayrıca 3 veya 4 aylık INH, RIF birlikte kullanılan tedavilerin de etkili olduğu bildirilmektedir .

BCG Aşısı

Calmette ve Guerin tarafından Pastör enstitüsünde yapılan araştırmalardan sonra M.bovis seri subkültürlerde üretilmiş ve hayvanlarda virulan enfeksiyona karşı koruduğu gösterilmiştir. 1921'de ilk defa oral denenen aşının

1927'den sonra dünya çapında uygulanması önerilmiştir. Ülkemizde 1949 yılından beri kullanılmaktadır (70).

1921 yılından itibaren 3 milyar dozdan fazla aşı uygulanmıştır. 1200'den fazla yayının metaanalizi ile BCG'nin pulmoner tüberküloza karşı koruyucu etkisi %50; ağır enfeksiyon formlarında %64-78 bulunmuştur (71).

BCG aşısı dondurularak kurutulmuş toz halinde bir aşıdır. Enjekte etmeden önce sulandırıcı ile karıştırılır. Hazırlanan aşı en geç 8 saat içinde tüketilmelidir (55). Deltoid kas üzerinde enjekte edildiği ciltte küçük scar oluşturan ve intradermal uygulanan bir aşıdır. Dozu; yenidoğanda 0.05 ml, daha büyüklerde 0.1 ml'dir (Farklı tipteki aşılardan dozu, şişenin üstündeki açıklamaya göre ayarlanmalıdır) (55). Aşılamadan 2-6 hafta sonra aşı yerinde yaklaşık 10 mm çapında papül gelişir. Ardından 6-8 hafta içinde papül ülser olur, kabuklanır. Aşılama konakta immun cevaba ve yaklaşık 2-3 ay sonra oluşan skar dokusuna yol açar. Aşılama sonrası 10 gün-3 ay arasında tüberkülin testi yanıtı gelişir. BCG aşısı ile tekrar aşılama yapılmasının tüberkülin test boyutlarını artırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur (72,73).

BCG bilinen en güvenli aşılarından birisidir. Komplikasyon daha çok infantlarda, intradermal tekniğin yanlış uygulanmasında ve yüksek doz verilmesine bağlı olarak gelişir. Lokal yan etkiler olsa da uzun süreli komplikasyonlar nadirdir. 1 yaşın altında komplikasyon 387/1.000.000 olup bölgesel LAP veya subkutan abse oluşabilir. Büyük çocuklarda % 0,3 osteomyelit; 30-40/1.000.000 nonfatal dissemine hastalık ve 0,5-1,5/1.000.000 fatal dissemine hastalık görülmüştür. İlk bir yaştan sonra komplikasyonlar daha az görülür (74).

Dissemine BCG enfeksiyonu için risk faktörleri; kombine immün yetmezlik sendromu, hücreli immün yetmezlik, kr.granüloamatöz hastalıktır. HIV enfeksiyonu, immunosuprese ilaç tedavisi gibi bağışıklık yetmezliği olanlara, lenfoma, lösemi, Hodgkin gibi malign hastalığı olanlara, tüberkülin proteine hipersensitivitesi bulunanlara ve septik deri lezyonu olanlara BCG yapılması kontrendikedir (58,62).

HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Romatoloji Polikliniği ve Sağlam Çocuk Polikliniği'nde etik kurul onayı alındıktan sonra yürütülmüştür (onay tarihi:10.03.2009 , karar no: 55/A).

Hasta grupta, hastalığının başlangıcından itibaren kliniğimizde izlenip düzenli kontrolleri yapılan, ILAR teşhis kriterlerine göre Jüvenil İdiopatik Artrit tanısı almış, ortalama yaşı $11,99 \pm 4,33$ olan 77 (28 erkek, 49 kız) çocuk çalışmaya dahil edildi. Bu çocukların dosyaları taranarak hastalık subtipleri, hastalık aktiviteleri, kullanılan ilaçlar değerlendirildi ve çalışma için oluşturulan forma kaydedildi. JİA ile birlikte başka bir kronik hastalığı olan, düzenli takibi yapılamayan, son 1 ay içinde canlı viral aşı yapılmış veya viral enfeksiyon geçirme öyküsü olan, ailesinde tüberküloz veya tüberkülozla yakın temas öyküsü bulunan ve daha önce tüberkülin deri testi uygulanmış olan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Kontrol grubunda ise sağlam çocuk polikliniğimizde düzenli kontrolleri yapılan, bilinen herhangi bir rahatsızlığı olmayan, ortalama yaşı $9,59 \pm 4,38$ olan 58 (36 kız, 22 erkek) çocuk çalışmaya dahil edildi. Bu çocuklardan son 1 ay içinde canlı viral aşı yapılmış veya viral enfeksiyon geçirme öyküsü olan, ailesinde tüberküloz veya tüberkülozla yakın temas öyküsü bulunan ve daha önce tüberkülin deri testi uygulanmış olan olgular çalışma kapsamına alınmadı.

Bu çalışma için hastanemiz etik kurulundan onay alındı. Çocuklar polikliniğe başvurduklarında yapılan çalışmayla ilgili olarak çocukların anne veya

babasına bilgi verilerek çalışmaya katılma konusundaki istekleri soruldu. Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul edenlere aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Tüm hasta ve sağlıklı kontrol grubunun BCG skar durumu değerlendirilerek tüberkülin deri testi uygulandı ve PPD yanıtı değerlendirildi. Test için 0.1 ml (5 TU.RT 23 Tween 80) PPD solüsyonu, sol ön kol 2/3 üst lateraline intradermal olarak uygulandı. Standardizasyonunu sağlamak için test aynı kişi tarafından uygulandı ve değerlendirildi. İnjesiyon alanında 6-10 mm'lik papül oluşması testin uygun yapıldığının göstergesi olarak kabul edildi. İnjekte edilen bölgede oluşan indürasyonun en uzun çapı; 72 saat sonra kalem yöntemiyle ölçülerek, mm cinsinden kaydedildi.

JİA'lı bütün çocuklar hastalık subtiplerine göre, hastalık aktivite durumuna göre ve kullandıkları ilaçlara göre üç ana gruba ayrıldı. Hastalık subtiplerine göre; 7'si sistemik JİA (% 9,1), 34'ü oligoartriküler JİA (% 44,2), 26'sı poliartriküler JİA (% 33,8) ve 10'u entezitle ilişkili JİA olarak tespit edildi (% 13).

Hastalık aktivite durumuna göre; ilaçsız remisyonda 31 hasta (% 40,3), ilaçlı remisyonda 39 hasta (% 50,6), hastalığı aktif olan 7 hasta (% 9,1) bulunmaktaydı. Remisyon içerisinde kabul edilenler en az altı aydır şikayetleri olmayan ve CHAQ skorları 0.5'den daha az olan hastalardı. Aktif olarak değerlendirilen hastalar ise son altı aydır şikayetleri olan veya PPD yapılırken şikayetleri nedeniyle ek ilaç başlanan ve CHAQ skorları 0.5'den yüksek olan hastalardı.

JİA'lı çocuklar kullandıkları ilaçlara göre de gruplandırıldı. JİA'lı olguların 26'sı DMARD (metotreksat (10mg/m²/hafta) ve/veya salazopirin (50 mg/kg/gün)), 17'si prednol ve DMARD kombinasyonu almıştır. Ayrıca 2 olgumuzda anti-TNF almıştır.

İstatistiksel incelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırmalarında PPD ölçümleri normal dağılım göstermediğinden gruplar arası karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde ve iki gruba göre

değerlendirmelerde Mann Whitney U test kullanıldı. PPD ile korelasyonlarda ise spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



BULGULAR

Bu çalışma S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğinde yapılmıştır. Olgular iki grup altında incelenmiş ve 77 (%57) JİA'lı çocuk Grup I; 58 (%43) sağlam çocuk Grup II olarak tanımlanmıştır. Bu grupların demografik özellikleri tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5 – Demografik özelliklerin gruplara göre değerlendirmeleri

| | Grup I (JİA'lı çocuklar) | Grup II (sağlam çocuklar) | <i>p</i> |
|-----------------|-----------------------------|------------------------------|----------------------|
| | Ort±SD | Ort±SD | |
| Yaş | 11,99 ± 4,33 | 9,59 ± 4,38 | 0,090 |
| BMI | 17,99 ± 2,91 | 18,15 ± 3,73 | 0,266 |
| | n (%) | n (%) | ⁺p |
| Cinsiyet | Kız | 49 (%63,6) | 36 (%62,1) |
| | Erkek | 28 (%36,4) | 22 (%37,9) |

•: *student t test*

⁺: *Ki kare test*

Grupların yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Grupların cinsiyet oranlarının dağılımları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

JİA ve kontrol grubu olgularının BMI düzeylerine göre dağılımları arasında yine istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Çalışmaya alınan tüm olgular BCG skar sayısına göre; skar olmayanlar, 1 adet ve 2 adet skar olanlar şeklinde 3 gruba ayrıldı. Grupların skar sayısına göre dağılımları tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6 – BCG skar sayısının gruplara göre dağılımı

| | | Grup I (JİA'lı çocuklar) | Grup II (sağlam çocuklar) | ⁺p |
|-------------|-----------------|-------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|
| | | n (%) | n (%) | |
| | Skarsız | 4 (%5,2) | 5 (%8,6) | |
| Skar | Bir skar | 48 (%62,3) | 42 (%72,4) | 0,188 |
| | İki Skar | 25 (%32,5) | 11 (%19,0) | |

⁺ *Ki kare test*

Jüvenil RA ve kontrol grubu olguların skar sayısına göre dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

JİA'lı olgular hastalığın aktivite durumuna göre ilaçsız remisyon, ilaçlı remisyon ve aktif olmak üzere üç ana gruba ayrıldı (tablo7 ve şekil 1).

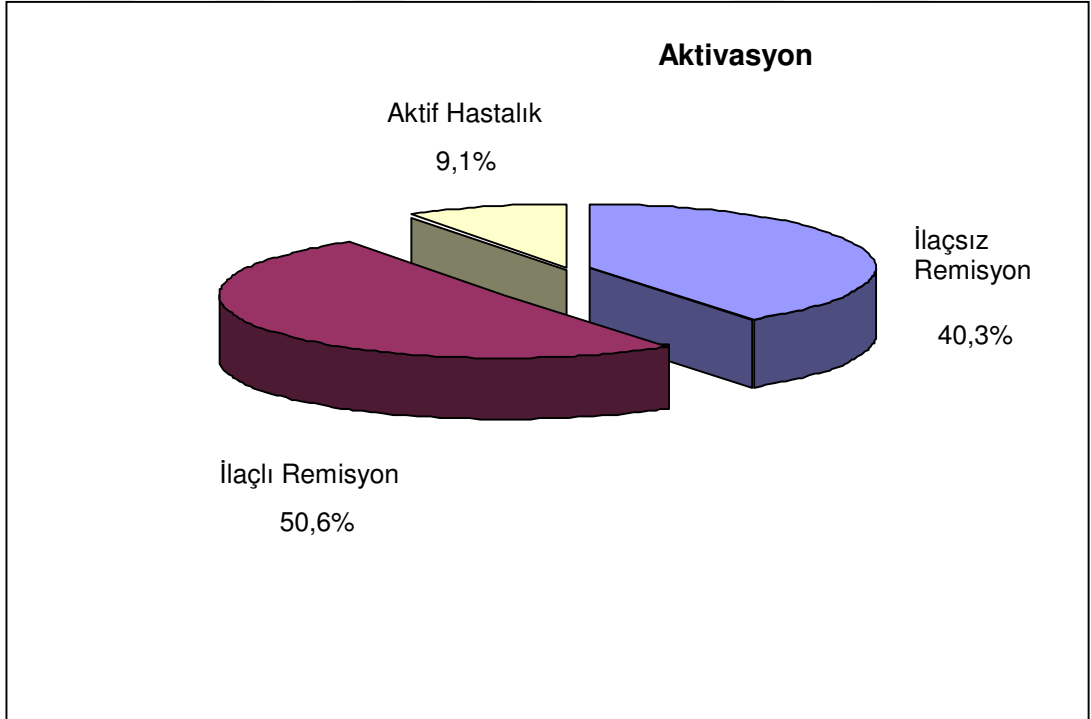
Ayrıca JİA'lı olgular hastalık subtiplerine göre (tablo8 ve şekil 2) ve kullandıkları ilaçlara göre de gruplara ayrılarak değerlendirildi (tablo 9 ve şekil 3).

JİA'lı olguların hastalık aktivite durumu, hastalık subtipleri ve kullandıkları ilaçlara göre dağılımları

Tablo 7 – JİA'lı hastaların hastalık aktivite durumuna göre gruplandırılması

| Hastalık Aktivite Durumu | n | % |
|--------------------------|----|------|
| İlaçsız Remisyon | 31 | 40,3 |
| İlaçlı Remisyon | 39 | 50,6 |
| Aktif Hastalık | 7 | 9,1 |

JİA'lı hastalarda hastalık aktivite durumuna göre dağılımlara bakıldığında ilaçsız remisyonunda olan olgu %40,3; ilaçlı remisyonlu olgu %50,6 ve aktif olgu %9,1 oranında görüldü.

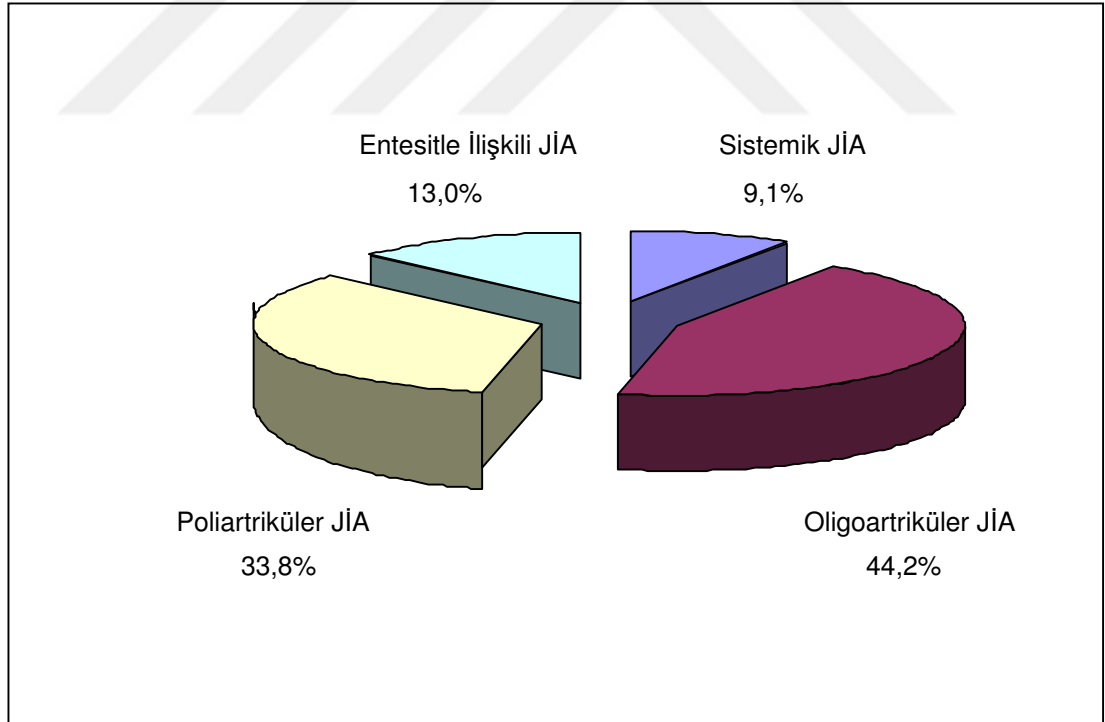


Şekil 1: JİA'lı hastaların hastalık aktivite durumuna göre dağılım yüzdeleri

Tablo 8 – JİA'lı hastaların hastalık subtipine göre dağılımı

| JİA subtipi | n | % |
|------------------------|----|------|
| Sistemik JİA | 7 | 9,1 |
| Oligoartriküler JİA | 34 | 44,2 |
| Poliartriküler JİA | 26 | 33,8 |
| Entesitle ilişkili JİA | 10 | 13,0 |

JİA'lı olguların subtiplerine göre dağılımları incelendiğinde; sistemik JİA %9,1; oligoartriküler JİA %44,2; poliartriküler JİA %33,8 ve entesitle ilişkili JİA %13,0 oranında görülmektedir.



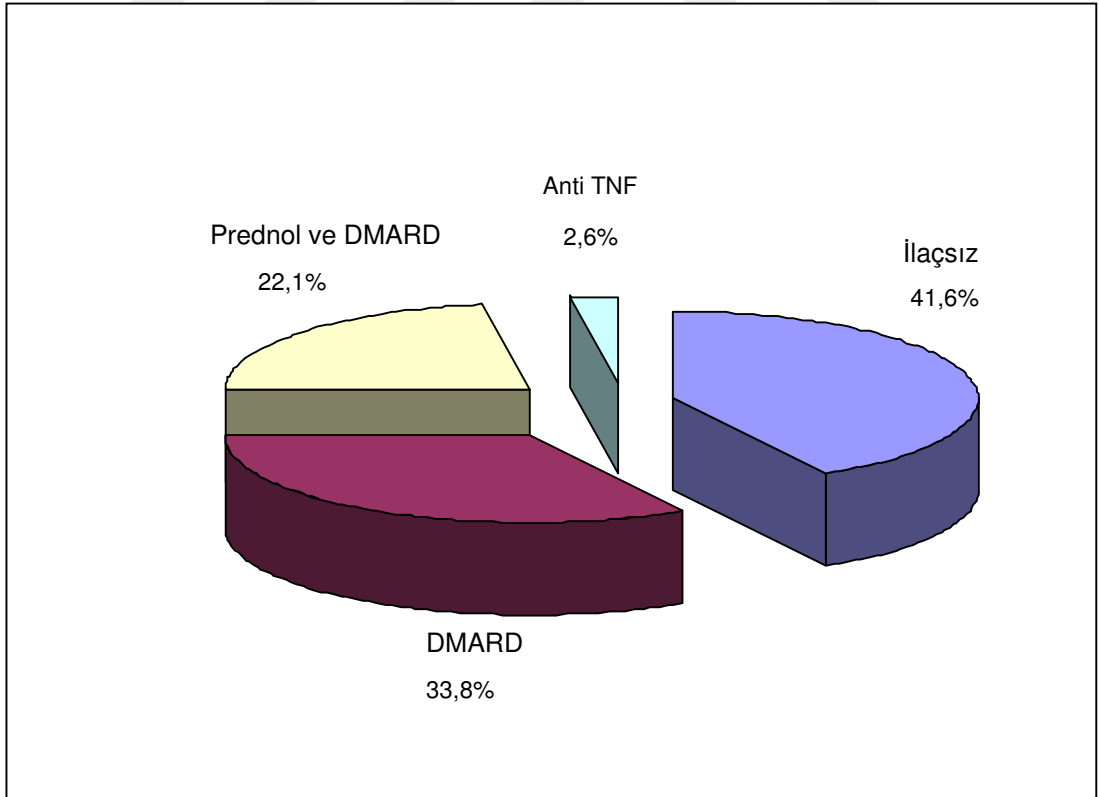
Şekil 2: JİA'lı hastaların subtiplerine göre dağılım yüzdeleri

Tablo 9 – JİA’lı hastaların kullandıkları ilaçlara göre dağılımı

| İLAÇ | n | % |
|------------------|----|------|
| İlaçsız Remisyon | 32 | 41,6 |
| DMARD | 26 | 33,8 |
| Prednol ve DMARD | 17 | 22,1 |
| Anti TNF | 2 | 12,6 |

DMARD: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar

JİA’lı olgularda kullanılan ilaçların dağılımları incelendiğinde; %41,6 olgu ilaç kullanmazken; DMARD %33,8 olguda; Prednol ve DMARD %22,19 olguda ve anti TNF %12,6 olguda kullanıldığı görüldü.



Şekil 3: JİA’lı hastaların kullandıkları ilaçlara göre dağılım yüzdeleri

Tablo 10 – PPD endurasyon değerlerinin gruplara göre değerlendirilmesi

| | Grup I (JIA 'lı ocuklar) | Grup II (sağlam çocuklar) | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------|
| | Ort±SD (medyan) | Ort±SD (medyan) | ⁺⁺p |
| PPD endurasyon değeri (mm) | 5,66 ± 5,56 (5,0) | 6,56 ± 4,64 (5,0) | 0,137 |

⁺⁺ *Mann Whitney U test*

JİA grubunda PPD endurasyon çapı ortalaması 5,66±5,56 medyan değeri 5; kontrol grubu olgularında PPD endurasyon çapı ortalaması 6,56±4,64 medyan değeri 5 olarak saptanmış olup PPD endurasyon değerlerine göre her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 11 – Gruplarda cinsiyet, yaş , BMI ve takip süresine göre PPD endurasyonunun değerlendirilmesi

| | PPD endurasyon değeri (mm) | | | | |
|---------------------------|-----------------------------|---------------|------------------------------|---------------|------|
| | Grup I (JIA'li çocuklar) | | Grup II (sağlam çocuklar) | | |
| | r | p | r | p | |
| Yaş (yıl) | 0,038 | 0,777 | 0,225 | 0,049* | |
| BMI (kg/m2) | 0,053 | 0,649 | 0,059 | 0,659 | |
| Takip süresi (yıl) | 0,078 | 0,574 | - | - | |
| | Ort±SD | Medyan | Ort±SD | Medyan | |
| Cinsiyet | Kadın | 4,85±4,73 | 4,00 | 6,44±5,19 | 4,50 |
| | Erkek | 7,07±6,64 | 7,00 | 6,77±3,67 | 8,00 |
| | ⁺⁺p | 0,231 | | 0,584 | |

⁺⁺ Mann Whitney U test

r: Spearman's korelasyon analizi

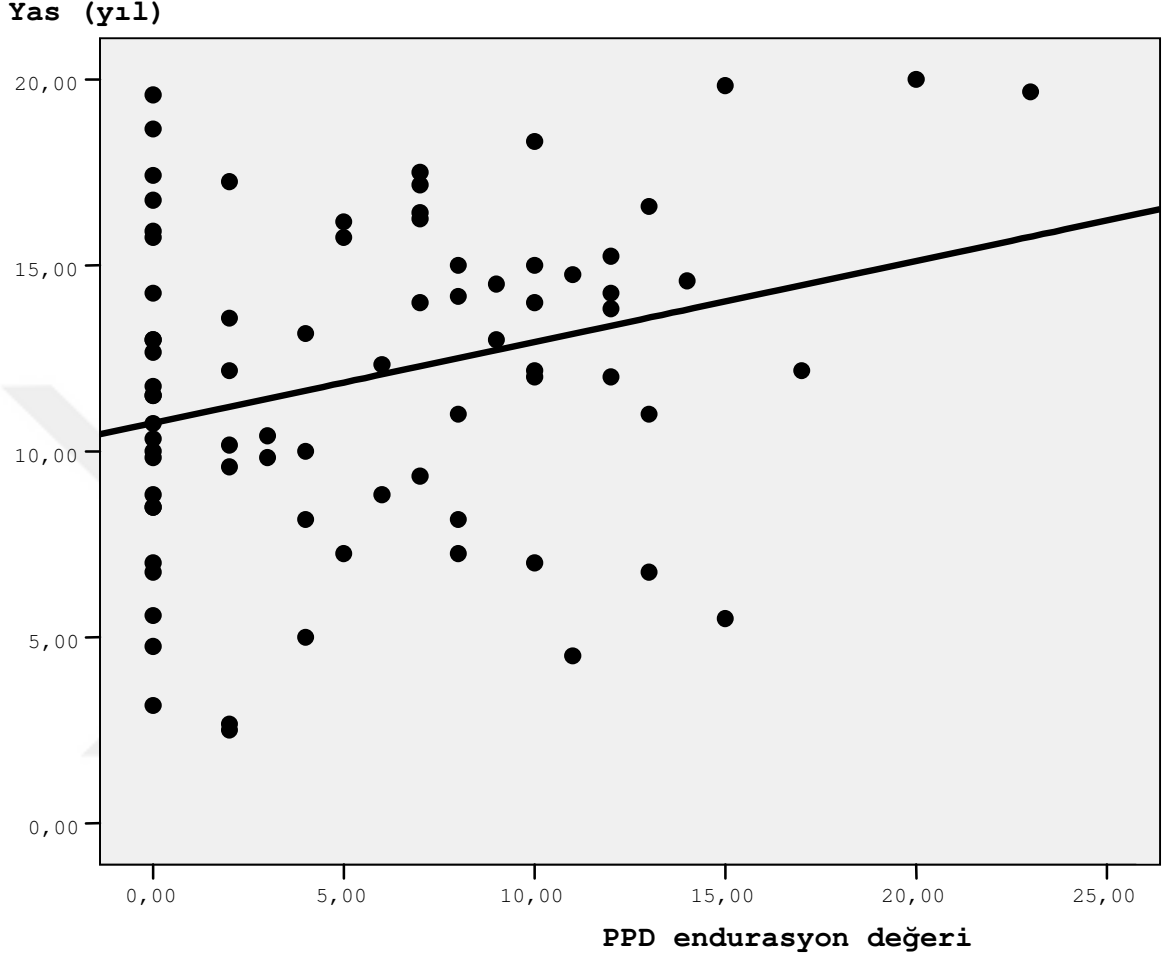
*p<0,05

JİA grubunda ve kontrol grubunda PPD düzeyleri ile BMI düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (p>0,05).

JİA grubunda cinsiyetlere göre PPD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05). Kontrol grubunda da cinsiyetlere göre PPD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05).

Kontrol grubunda; PPD düzeyleri ile yaş arasında pozitif yönde %22,5 düzeyinde ve istatistiksel olarak önemli bir ilişki görüldü (r:0,225; p<0,05).

JİA olgularında PPD düzeyleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (r:0,038; p>0,05).



Şekil 4: Kontrol grubunda PPD ile yaş ilişki grafiği

Tablo 12 – Gruplarda BCG skar sayısı ile PPD endurasyon çapı arasındaki ilişki

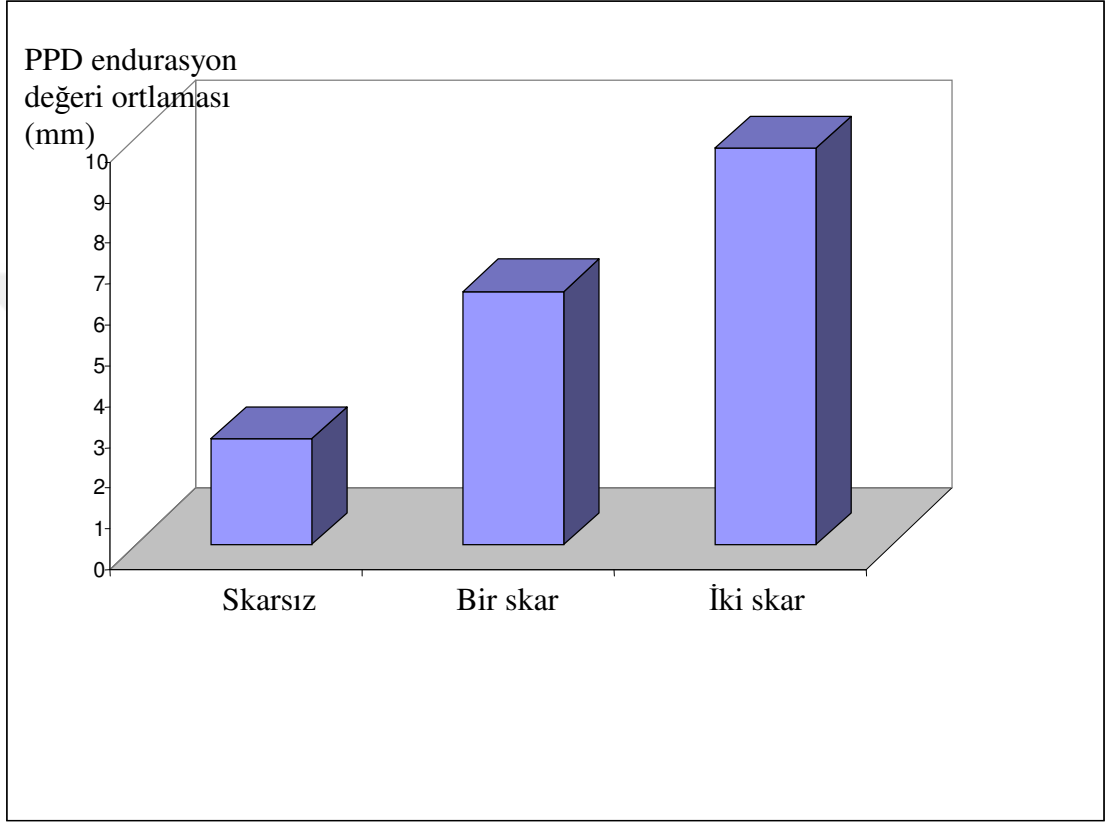
| | | PPD endurasyon değeri (mm) | | | |
|-------------------------|----------|-----------------------------|--------|------------------------------|--------|
| | | Grup I (JIA'lı çocuklar) | | Grup II (Sağlam çocuklar) | |
| | | Ort±SD | Medyan | Ort±SD | Medyan |
| Skar Sayısı | Skarsız | 10,75±10,27 | 10,00 | 2,60±2,96 | 2,00 |
| | Bir Skar | 4,83±5,11 | 3,50 | 6,21±4,55 | 5,00 |
| | İki Skar | 6,44±5,22 | 7,00 | 9,72±3,87 | 10,00 |
| ⁺⁺⁺ <i>p</i> | | 0,217 | | 0,007** | |

⁺⁺⁺ *Kruskal Wallis test*

***p*<0,01

JİA grubunda skara göre PPD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$). Kontrol grubunda ise skara göre PPD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,01$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Post Hoc Mann Whitney U testi kullanıldı. Skar görülmeyen olguların PPD düzeyleri bir ve iki skar görülenlerden anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p: 0,043$; $p:0,008$). Bir skar görülen olguların PPD düzeyleri de iki skar görülen olguların PPD düzeylerinden anlamlı düşük olarak saptandı ($p:0,017$; $p<0,05$).



Şekil 5: Kontrol grubu olgularında skar durumuna göre PPD dağılımı

Tablo 13 – Hastalık aktivite durumuna göre PPD endurasyonunun değerlendirilmesi

| | | PPD endurasyon değeri (mm) | | +++ <i>p</i> |
|------------|------------------|----------------------------|--------|-----------------|
| | | Ort±SD | Medyan | |
| Aktivasyon | İlaçsız Remisyon | 6,32±5,66 | 7,0 | 0,044* |
| | İlaçlı Remisyon | 5,92±5,63 | 4,0 | |
| | Aktif Hastalık | 1,28±2,36 | 0 | |

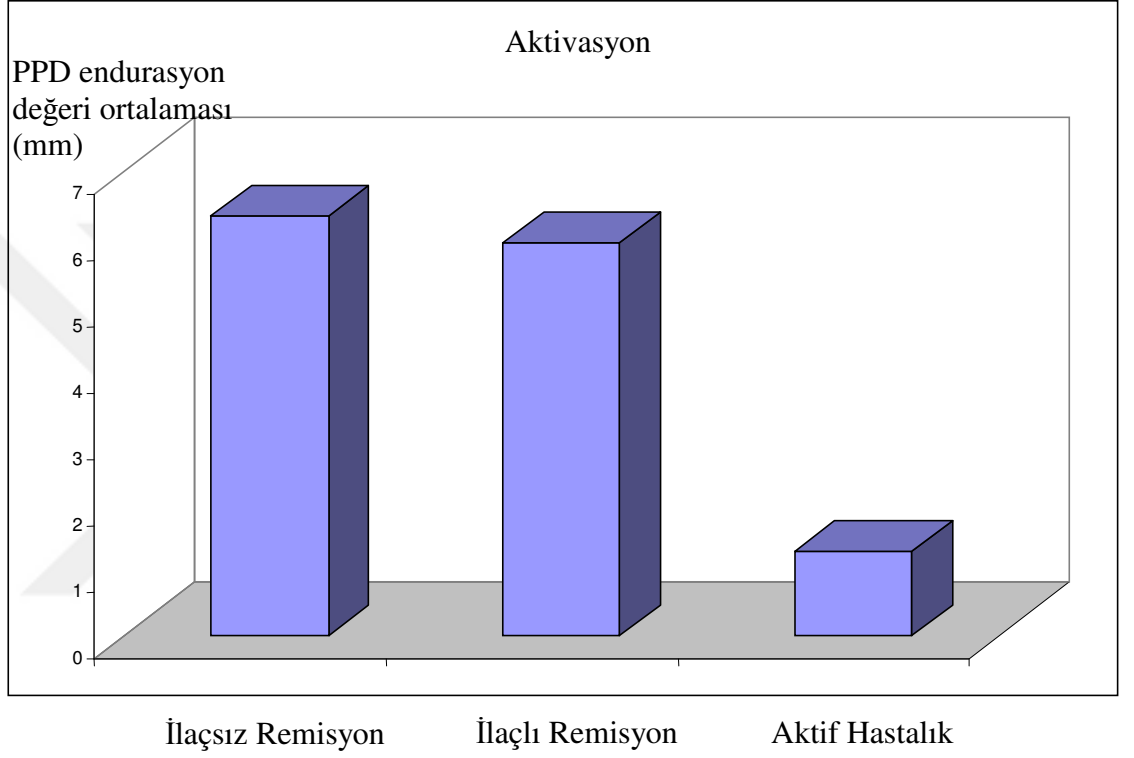
+++ *Kruskal Wallis test*
**p*<0,05

| | | † <i>p</i> |
|-----------------------------------|--|------------|
| İlaçsız Remisyon- İlaçlı Remisyon | | 0,839 |
| İlaçsız Remisyon- Aktif | | 0,024** |
| İlaçlı Remisyon- Aktif | | 0,021* |

† : *Mann Whitney U test*

Hastalık aktivite durumuna göre PPD endurasyon değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (*p*<0,05).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Post Hoc Mann Whitney U testi kullanıldı. İlaçlı remisyon ile ilaçsız remisyon grubunun PPD düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmezken (*p*:0,839); İlaçsız remisyon grubuna göre aktif hastalık grubunun PPD düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (*p*:0,024; *p*<0,05). İlaçlı remisyon grubunun PPD düzeyleri aktif hastalık grubu olguların PPD düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (*p*:0,021,*p*<0,05).



Şekil 6: JİA'lı hastaların hastalık aktivite durumuna göre PPD endurasyon çapı dağılımı

Tablo 14 – JİA subtiplerine göre PPD endurasyon değeri karşılaştırması

| | | PPD endurasyon değeri (mm) | | +++ <i>p</i> |
|-----------------------|-------------------------------|----------------------------|--------|--------------|
| | | Ort±SD | Medyan | |
| JİA subtipleri | Sistemik JİA | 6,14±6,46 | 4,0 | 0,501 |
| | Oligoartriküler JİA | 6,35±5,54 | 7,0 | |
| | Poliartriküler JİA | 4,23±4,58 | 2,5 | |
| | Entesitle ilişkili JİA | 6,70±7,31 | 5,5 | |

+++ *Kruskal Wallis test*

JİA subtiplerine göre PPD düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir ($p>0,05$).

Tablo 15 – İlaç kullanımına göre PPD endurasyon değerlendirilmesi

| | | PPD endurasyon değeri (mm) | | +++ <i>p</i> |
|------------------------|-------------------------|----------------------------|--------|---------------|
| | | Ort±SD | Medyan | |
| Kullanılan İlaç | İlaçsız | 6,12±5,68 | 7,0 | 0,015* |
| | DMARD | 7,26±6,19 | 8,0 | |
| | Prednol ve DMARD | 2,35±3,10 | 0 | |
| | Anti TNF | 5,50±2,12 | 5,5 | |

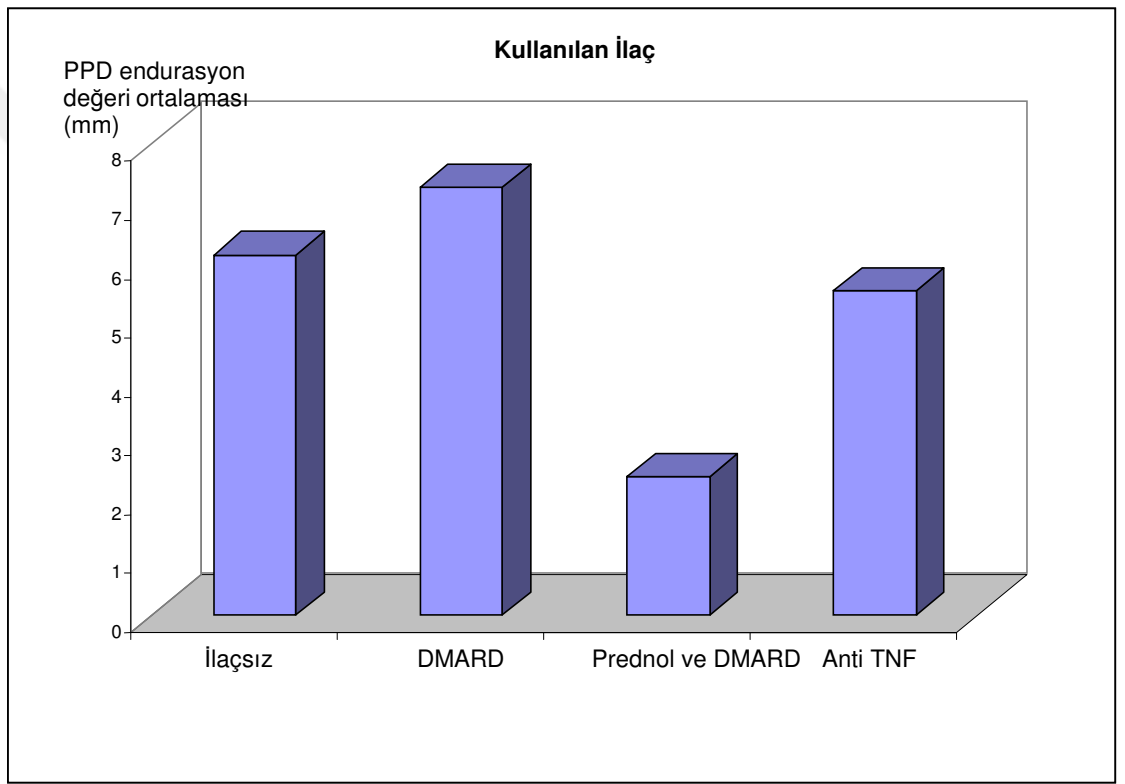
Kullanılan ilaç grubunda Anti TNF sadece 2 olguda görüldüğünden değerlendirme dışı bırakılmıştır

+++ *Kruskal Wallis test*

* $p<0,05$

Kullanılan ilaçlara göre PPD endurasyon değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,05$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için Post Hoc Mann Whitney U testi kullanıldı. İlaç kullanmayan olgular ile DMARD kullanan grubunun PPD düzeyleri arasında anlamlı farklılık görülmezken ($p:0,375$); ilaç kullanmayan olgulara göre prednol ve DMARD kullanan grubun PPD düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur ($p:0,025$; $p<0,05$). DMARD grubunun PPD düzeyleri prednol ve

DMARD grubu olguların PPD düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır (p:0,005,p<0,01).



Şekil 7: JİA'lı hastalarda ilaç kullanımına göre PPD endurasyon değerlendirmesi

Tablo 16 – Remisyondaki hastaların kullandıkları ilaçların PPD endurasyonuna etkisinin değerlendirilmesi

| | | PPD endurasyon değeri | | +++ <i>p</i> |
|------------------------|---|-----------------------|--------|-----------------|
| | | (mm) | | |
| | | Ort±SD | Medyan | |
| | İlaçsız remisyon (n=32) | 6,12±5,68 | 7,0 | |
| Kullanılan İlaç | DMARD (n=25) | 7,56±6,04 | 8,0 | 0,043* |
| | Prednol ve DMARD(n=11) | 2,81±3,40 | 2,0 | |
| | Anti TNF (n=2) | 5,50±2,12 | 5,5 | |
| | | ++ p | | |
| | İlaçsız remisyon-DMARD | 0,280 | | |
| | İlaçsız remisyon- Prednol ve DMARD | 0,106 | | |
| | DMARD- Prednol ve DMARD | 0,020* | | |

Kullanılan ilaç grubunda Anti TNF sadece 2 olguda görüldüğünden değerlendirme dışı bırakılmıştır

+++ *Kruskal Wallis test*

++ *Mann Whitney U test*

**p<0,05*

Remisyondaki hastaların kullandıkları ilaçlara göre PPD değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir ($p<0,05$).

Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için Post Hoc Mann Whitney U testi kullanıldı. İlaçsız remisyon grubu olgular ile DMARD alan olguların PPD endurasyon değerleri arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p:0,280$). İlaçsız remisyon grubu olgular ile prednol ve DMARD kullanan olguların PPD endurasyon değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi

(p:0,106). DMARD alan olguların PPD endurasyon değerleri prednol ve DMARD alan olguların PPD düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı (p:0,020,p<0,05).

Tablo 17 – Aynı ilacı kullanan ilaçlı remisyonlu hastalar ile aktif hastaların PPD endurasyon değerlerinin karşılaştırılması

| | | PPD endurasyon değeri (mm) | | |
|-------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|-----------------|
| | | Ort±SD | Medyan | ⁺⁺ p |
| DMARD | İlaçlı Remisyon (n=25) | 7,56±6,04 | 8,0 | - |
| | Aktif hast. (n=1) | 0 | 0 | |
| Prednol ve DMARD | İlaçlı Remisyon (n=11) | 2,81±3,40 | 2,0 | 0,414 |
| | Aktif hast. (n=6) | 1,50±2,50 | 0 | |
| Anti TNF | İlaçlı Remisyon (n=2) | 5,50±2,12 | 5,5 | - |
| | Aktif hast. (n=0) | - | - | |

⁺⁺ Mann Whitney U test

DMARD alan aktif olgu sayısı bir olduğundan ilaçlı remisyonadaki olgular ile PPD değerleri karşılaştırılmadı.

Prednol ve DMARD alan ilaçlı remisyonadaki olguların PPD endurasyon değerleri aktif olgulardan daha yüksek olarak saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi(p>0,05).

Anti TNF alan aktif olgu olmadığından ilaçlı remisyonadaki olgular ile PPD düzeyleri karşılaştırılmadı.

TARTIŞMA

Jüvenil idiopatik artrit, çocukluk çağının en sık görölen romatizmal hastalığıdır. Nadir bir hastalık olmayıp birçok sistemdeki klinik bulguların yanı sıra en önemli özelliği kronik enflamatuvar sinovittir. Eklemlerde kalıcı hasar ve körlük ile önemli morbidite ve sıklıkla sekonder amiloidozla önemli mortaliteye yol açar. JİA'da ekstraartiküler tutulum sıklıktır. Hastalığın kendisinin yada tedavisinde kullanılan steroid v.b. ilaçların immüniteyi baskılaması nedeniyle sistemik romatizmal hastalıklarda enfeksiyon sıklığında artış görülür(75). İnflamatuvar romatizmal hastalığı olanlarda Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonu özellikle bu enfeksiyonun sık göröldüğü bölgelerde mortalite ve morbitidenin önemli bir nedenidir(76).

Ülkemizde tüberküloz hastalığı insidansının 34/100.000 olması tüberkülozun sık görölen bir hastalık olduğunu göstermektedir (51). Tüberküloz insidansının sık olduğu toplumlarda BCG aşısının erken yaşıta yapılması ve sağlam çocuk izlemleri sırasında PPD testi ile tarama yapılması önerilmektedir(77). Tüberkülozun tanısında her geöen gün yeni adımlar atılsa da gerek bu yöntemlerin pahalı oluşu gerekse duyarlılıkları hakkında henüz net bir fikir birliği oluşmadığı için, tanıda kullanılan PPD hala önemini korumaktadır. PPD reaksiyonu, tipik bir gecikmiş aşırı duyarlılık (GAD) reaksiyonudur ve oluşumu T hücre fonksiyonlarının normal olmasına bağlıdır.

İnflamatuvar romatizmal hastalığı olan çocuk ve adolesanlarda patogenezenen sorumlu tutulan hücrenel immünitinin in vivo değerlendirilmesinde spesifik antijenlere karşı oluşın deri reaksiyonlarından yararlanan birçok çalışmada

PPD sıklıkla kullanılmıştır. Bu çalışmalardan birinde Hoyeraal JRA ve sağlıklı çocuklara spesifik antijenlerle(Candida albicans, Streptokinase-streptodomase, Mumps virus antijeni, Brucella abortus,PPD) deri testi uygulamış ve sonuç olarak JRA'lı çocuklarda geçikmiş hipersensiviteyi daha düşük saptamıştır (78). Yine benzer bir çalışmada Smith ve ark. tarafından romatoid artritlerde yapılmış; hasta grubta anerji oranı %42 bulunurken kontrol grubunda anerji saptanmamıştır (79). Waxman ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada anerji oranı romatoid aritli bireylerde %42 saptanmış ve yine kontrol grubunda anerji saptanmamıştır (80). İ.Hanta ve ark. romatoid aritli hastalarda PPD pozitifliğini (>5mm) %67,6 olarak bulmuş ve hastalığın PPD yanıtını etkilemediğini belirtmişlerdir (81). Çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi nedeniyle inflamatuvar romatizmal hastalığı olan bireylerin PPD yanıtları konusunda net bir bilgi elde edilememiştir. Ayrıca kullanılan immunsupresif tedavilerde yine bu hastalarda PPD değerlendirmesine ek bir belirsizlik katmaktadır.

Çalışmamızda JİA ve sağlıklı olgularda PPD endurasyon değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde benzer bir çalışma Wolfe ve ark. tarafından romatoid aritli olgularda yapılmış ve PPD pozitifliği %9,2 bulunmuştur (82). Bu oran sağlıklı Amerikan populasyonundaki oranlarla karşılaştırıldığında Romatoid aritli hastalarda PPD yanıtının azalmadığı sonucu çıkmıştır.

Çalışmamızda JİA'lı olgularda; yaş, cinsiyet, BMI ve hastalık süresi ile PPD endurasyon değerleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Kontrol grubunda da cinsiyet ve BMI ile PPD yanıtı arasında bir ilişki bulunamamış ancak yaş ile endurasyon çapı arasında pozitif yönde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Hoyeraal yaptığı bir çalışmada PPD'nin demografik özelliklerle olan ilişkisini değerlendirmiş ve benzer şekilde sağlıklı bireylerde yaşın artması ile PPD reaksiyonunun arttığını ancak JRA'lı hastalarda yaş ile PPD yanıtı arasında bir korelasyon olmadığını saptamıştır (78). Sağlıklı çocuklarda yaşla birlikte enfeksiyon oranlarının arttığı literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir (83,84). Ayrıca daha geç yaşlarda yapılan aşılamanın daha geniş endurasyonlara yol açtığı bildirilen yayınlarda mevcuttur (85,86). Sonuç olarak çalışmamızda bulunan sağlıklı çocuklarda yaşın artması ile korele olarak artan PPD endurasyon değerleri bu iki durumun bir sonucu olabilir.

Çalışmaya alınan sağlıklı ve JİA'lı olgular BCG skar sayısına göre; skarlı olmayanlar, 1 adet ve 2 adet skarlı olanlar şeklinde 3 gruba ayrıldı. Oluşturulan bu üç grup arasında PPD yanıtları açısından karşılaştırma yapıldı. JİA grubunda skar sayısına göre PPD endurasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Literatürde bununla ilgili olarak Ponce de León ve ark. larının yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamızla uyumlu olarak BCG aşılması; romatoid artritli hastalarda PPD yanıtına etkili bir faktör olarak saptanmamıştır (87). Bu sonuç Wang ve ark. tarafından bildirilen BCG aşısının PPD yanıtına etkisinin 15 yıl sürdüğü ve yıllarla orantılı olarak etkinin azaldığı bilgisine bağlanmıştır (88). BCG aşılması sonucu gelişen tüberkülin duyarlılığının süresi konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Aşı ile TDT arasında geçen zaman arttıkça duyarlılığın aşıya bağlı olma eğilimi azalmaktadır (89). Bazı kaynaklarda bu süre 3-5 yıl olarak bildirilmektedir (46,54). Amerikan Toraks Derneği de aşıya bağlı reaksiyonun 3-5 yıl kadar süreceğini belirtmektedir (58). Hasta popülasyonunun çoğunda aşı kartına ulaşamaması ve ailelerin bazılarında aşılama tarihinin net olarak öğrenilememesi nedeniyle aşılama sonrası geçen süre ile PPD endurasyonu arasındaki ilişkinin bakılamaması çalışmamızı sınırlandırmıştır.

Çalışmamızda BCG skarına sahip olmayan ve aşılama öyküsü alınamayan jüvenil idiyopatik artritli 4 hasta mevcuttu ve bu hastalardan ikisi 23 mm ve 17 mm PPD endurasyon çapı değerlerine sahiptiler. Gerekli klinik ve radyolojik değerlendirme sonrası latent TB enfeksiyonu tanısı konarak INH ile profilaksi tedavisine alınan bu hastalar; aşı skarlı olmayan JİA grubunun PPD endurasyon değerinin ($10,75\pm 10,27$) bir ve iki skarlı hastalardan daha fazla olmasına neden olmuştur. JİA hastalarında BCG aşısına bağlı olmaksızın TB enfeksiyonunu saptamakta Bu sonuç PPD testinin etkin olduğunu göstermesi açısından önemli bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Kontrol grubunda ise skar sayısına göre PPD yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,01$). BCG skar sayısı arttıkça PPD endurasyon değerinin de arttığı saptandı. Çalışmamızda saptadığımız gibi literatürde yapılan diğer çalışmalarda da BCG skar sayısı ile PPD yanıtı arasında doğru korelasyon bulunduğu bildirilmiştir.

E.S. Uçan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, BCG aşı sayısı ile PPDyanıtı arasında korelasyon olduğu saptanmıştır ($r=0.44$ $p= 0.000$). Özellikle 0 ve 1 BCG aşısı olanların ortalama PPD endurasyon değerleri ile 2, 3, 4 ve 5 BCG aşısı

olanların PPD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır($p=0.000$). Diğer bir deyişle ortalama birden fazla aşıısı olanların PPD endurasyon çapı sonuçlarının ortalaması 0 ve 1 BCG aşıısı olanlardan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur(90). Erkan Bozkanat ve arkadaşlarının, İstanbul il merkezinde bir askeri okulda yaptıkları çalışmada BCG aşı sayısı ile PPD endurasyonları arasında hem tüm okulda hem de her sınıfın kendi içinde orta derecede ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır($r=0.27$ $p=0,0001$) (91). Ayşin Şakar ve arkadaşlarının yaptıkları diğer bir çalışmada Manisa il merkezindeki bir ilkokulda öğrencilerin BCG aşı sayısı ile PPD endurasyon ortalaması arasında tam bir korelasyon olduğu görülmüştür ($p<0,001$, $r=1$). BCG aşı sayısı ile PPD pozitiflik ve negatifliği karşılaştırıldığında da anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür ($p=0,01$) (92).

JİA subtiplerine göre PPD endurasyon çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$). HOYERAAL in çalışmasında da benzer şekilde PPD yanıtı ile JİA subtipleri arasında ilişki saptanmamıştır (78).

Hastalık aktivite durumuna (ilaçsız remisyon, ilaçlı remisyon ve aktif) göre PPD endurasyon çapı oranları anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Anlamlılık aktif gruptan kaynaklanmaktadır, aktif grubun ortalama PPD endurasyon değerleri ilaçlı ve ilaçsız remisyondaki hastalardan anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p<0,05$). İlaçsız remisyon ve ilaçlı remisyon grubunun PPD yanıtları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p<0,05$).

Waxman ve ark. çalışmalarında spesifik alerjenlerle yapılan deri testine verdikleri cevaba göre romatoid artritli hastaları anejrik ve reaktif olarak iki gruba ayırmışlar ve testin yapıldığı sırada hastalık aktivitesi yönünden bu iki grupta fark olmadığını ancak reaktif gruptaki hastaların daha uzun aktif hastalık süresine sahip olduğunu görmüşlerdir(80). Pascual Ramos ve ark. da SLE 'li hastalarda yaptıkları çalışmada hastalık aktivite durumuna göre aktif ve inaktif olarak ayırdıkları hastalarda immunosupresif tedavi alan ve almayanları belirleyerek 4 grup elde etmişler ve bu grupların PPD yanıtlarını karşılaştırdıklarında sonuçta immunosupresif tedavi alsın veya alsın aktif hastaların PPD değerlerini inaktif gruptan daha düşük saptamışlardır(93).

Remisyondaki hastaların kullandıkları ilaçlara göre karşılaştırılması: Bu değerlendirmedeki amaç hastalığın etkisini sabit tutarak ilaçların ve aktivasyonun bağışıklama üzerine etkisini saptamaktır. DMARD ve prednol kombinasyonu ile tedavi edilen remisyondaki olguların ortalama PPD endurasyon çapları sadece

DMARD ile tedavi edilen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak saptanmıştır.

İlaç kullanan remisyondaki hastalar ile aktif hastaların karşılaştırılması: Bu değerlendirmedeki amaç ilaçların etkisini sabit tutarak hastalığın yani hastalık aktivasyonun bağışıklama üzerine etkisini saptamaktır. DMARD ve prednol alan ilaçlı remisyonda olgular ile aynı ilaçları alan aktif grubun PPD endurasyon değerleri anlamlı farklılık göstermemektedir. DMARD alan aktif hastalığa sahip olgu sayısının bir olması nedeniyle aynı ilacı alan ilaçlı remisyondaki olguların PPD endurasyon derleri ile karşılaştırılmaması çalışmamızı sınırlandıran bir faktör olmuştur. Aynı şekilde anti TNF tedavisi alan sadece 2 hastamızın olması nedeniyle karşılaştırma yapılamamıştır. Çalışmamızdaki mevcut bulgularla hastalık aktivasyonun PPD yanıtını etkilediği ayrıca Prednol ve DMARD alan olgularda da remisyonda olsalar dahi hastalık aktivitesi kadar gecikmiş aşırı duyarlılığın etkilendiği sonucu çıkarılabilir.

Literatürde immunosupresif ilaçların özellikle prednolün PPD yanıtı üzerine etkisini araştıran ve farklı sonuçlar bildiren pek çok çalışma mevcuttur. Höyeraal' in yaptığı ortalama 7.4 mg /gün prednol alan hastaların bulunduğu çalışmada aynı ilacı alan ve almayan hastaların PPD yanıtları karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunmamıştır(78). Hayes ve ark.'nın çalışmasında da benzer şekilde RA'lı hastalarda prednisone için aynı sonuçlar bulunmuştur (94). Bu çalışmalara karşı Helliwell ve ark. 50 RA ve 50 sağlıklı olgunun PPD yanıtlarını karşılaştırmışlar ve anerji sıklığını daha fazla buldukları RA hastalarının serum albümin ve BMI değerlerini sağlıklı gruptan anlamlı olarak düşük saptamış, ayrıca anerjik olan RA'lı hastalarda immunosupresif tedavinin daha fazla kullanıldığını bulmuşlardır. Sonuç olarak RA de gecikmiş aşırı duyarlılığın nedeninin multifaktöriyel olabileceğini belirtmişlerdir(94).

İ.Sezer ve arkadaşlarının çalışmasında ise; tedavisiz izlenen RA hastalarının PPD yanıtları DMARD ve prednol alan RA hastalarından ve sağlıklı olgulardan anlamlı yüksek olarak saptanmış, tedaviden bağımsız olarak hastalığın patogenezinden sorumlu olan faktörlerin gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonunu baskıladığı sonucuna varılmıştır (95).

Sonuç olarak tüberkülin deri testi; BCG aşısı ve immunosupresif tedavi gibi bazı faktörlerin etkisi ile değerlendirilmesi sınırlandırılmış olmasına rağmen, sağlıklı olgularda olduğu gibi JİA tanısı ile izlenen çocuklarda da latent TB

enfeksiyonu taramasında kullanımı etkili bir metoddur. Bununla birlikte JİA'lı çocuklarda tüberkülin deri testi hastalık aktivitesi ve kullanılan ilaçlar göz önünde bulundurularak değerlendirilmelidir. Ayrıca özellikle aktif ve uzun süreli steroid tedavisi alan JİA'lı hastalarda PPD cutoff değerinin tespiti için kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.



SONUÇLAR

1- Bu çalışma S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kliniğinde yapıldı. Olgular iki grup altında incelendi, 77 (28 erkek,49 kız) olgu JİA'lı çocuklar olup Grup I; 58 (36 kız, 22 erkek) olgu ise sağlam çocuk olup Grup II olarak tanımlandı. Grupların yaş, cinsiyet ve BMI dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Grup I (JİA'lı çocuklar) olgularda hastalık aktivite durumuna göre dağılımlara bakıldığında; ilaçsız remisyon % 40,3 olguda; ilaçlı remisyon % 50,6 olguda ve aktifler %9,1 olguda görüldü. İlaç kullanımına göre olguların dağılımına bakıldığında; ilaç kullanmayan % 41,6 olgu, anti-TNF kullanan % 2,6 olgu, DMARD kullanan % 33,7 olgu, DMARD ve Prednol kullanan % 22,1 olgu görüldü.

2- Grup I (JİA'lı çocuklar) olgularda yaş, cinsiyet, BMI ve BCG skar sayısı ile PPD endurasyon çapı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p>0,05$). Hastalık süresi ile PPD değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p>0,05$). Grup II (sağlam çocuklar) olgularda ise; cinsiyet ve BMI ile PPD endurasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmezken ($p>0,05$) yaş ve BCG skar sayısı ile anlamlı ve pozitif yönde korelasyon saptandı ($r:0,225$ $p:0,049$, $p:0,007$).

Skar görülmeyen olguların PPD düzeyleri tek ve çift skar görülenlerden anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p: 0,043$; $p:0,008$). Tek skar görülen

olguların PPD düzeyleri de çift skar görülen olguların PPD düzeylerinden anlamlı düşük olarak saptandı (p:0,017; p<0,05).

3- Grup I (JİA'lı çocuklar) olgularda {5,66±5,56mm; medyan (5,0) } ve Grup II (sağlam çocuklar) olgularda {6,56±6,4 mm; medyan (5,0) } PPD endurasyon çapı değerlerine göre yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

4- Hastalık aktivite durumuna göre PPD endurasyon çapı oranları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,05). Anlamlılık aktif gruptan kaynaklanmaktadır, aktif grubun PPD değerleri (1,28±2,36mm; medyan (0)) anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı. İlaçsız remisyona (6,32±5,66mm; medyan (7,0)) ile ilaçlı remisyona grubunun (5,92±5,63mm; medyan (4,0)) PPD endurasyon oranları arasında anlamlı farklılık yoktu (p>0,05).

5- JİA subtiplerine (sistemik, poliartiküler, oligoartiküler ve entesitle ilişkili JİA) göre PPD endurasyon değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi (2,35±3,10mm; medyan (0)).

6- Kullanılan ilaçlara göre PPD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (p<0,05). DMARD ve prednol beraber alan olguların PPD endurasyon değerleri (2,35±3,10mm; medyan (0)) ilaç almayan olgulara göre (6,12±5,68 mm; medyan (7,0)) istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak saptandı (p<0,05). Ayrıca DMARD ve prednol kombinasyonu alan olguların PPD endurasyon değerleri sadece DMARD alan olgulardan anlamlı düşük olarak saptandı (p<0,05).

7- DMARD alan olguların PPD endurasyon değerleri (7,26±6,19mm; medyan (8,0)) ile ilaç almayan olguların PPD değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

8- DMARD ve Prednol alan remisyondaki olguların PPD endurasyon değerleri (2,35±3,10mm; medyan (0)) sadece DMARD alan remisyondaki olgulardan (7,26±6,19mm; medyan (8,0)) anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (p<0,01).

9- DMARD ile beraber prednol alan ilaçlı remisyonlu olguların PPD endurasyon değerleri ($2,81\pm3,40\text{mm}$; medyan (2)) ile aynı ilacı kullanan aktif grubun PPD endurasyon değerleri ($1,50\pm2,50\text{mm}$; medyan (0)) karşılaştırıldı ve anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).



KAYNAKLAR

1. Cassidy TJ, Patty RE. Jüvenile rheumatoid arthritis. İn: Cassidy TJ(ed), Textbook of pediatric Rheumatology (third ed.) WB. Saunders. 1995, pp.133-223.
2. Lipnick RN, Tsokov GC, Maglavy DB. Immune abnormalities in the pathogenesis of Jüvenile rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1991; 17: 703-859.
3. Fink Chester, Braun John. Classification Criteria proposal. The Journal of Rheumatology 1995; 22: 8.
4. Gare BA. Jüvenile Arthritis – who gets it, where and when? A review of current data on incidence and prevalance. Clin Exp Rheumatol 1999;17: 367-74.
5. Cassidy JY, Levinson JE, Bass JC. A study of classification criteria for diagnosis of JRA. Arthritis Rheum 1986; 29: 274-281.
6. Gadoth N, Herskovitch Y. Rheumatoid arthritis during the first year of life. Eur J Pediatr 1979; 132:115-118.
7. RE Petty. Classification of childhood arthritis. Pediatric Rheumatology 1998; 12: 181-190.
8. Inman RD. Infectious etiology of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1991; 17: 859-872.
9. Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis: Pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med 1985; 313: 1277-1286.
10. Arısoy N, Kasapçopur Ö. Çocuklarda romatizmal hastalıklar. İn: Onat T(ed). Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Textbook. İstanbul eksen yayınları,1996, s: 974-977.
11. Kalden JR. Rescue of DMARD failures by means of monoklonal antibodies or biological agents. Clin Experimental Rheumatology 1997; 15 (Suppl 17): 91-98.
12. De Benedetti F, Robbioni P, Massa M, et al. Serum interleukin – 6 levels and joint involvement in polyarticular and pauciarticular jüvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol 1992;1(Suppl 5):493-498.

13. Brennan FM, Chantry D, Jackson A. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on sinovial cell interleukin 1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1989; 2: 244-247.
14. Houssiau FA, Deuogelaer IF, Van Damme I. Interleukin – 6 sinovial fluid serum of patients with rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 784-788.
15. Lipsky FE: The control of antibody production by immunomodulatory molecules. *Arthritis Rheum* 1989;32: 1345-1355.
16. Robinson DR, Tashjian AH, Levine L. Prostaglandin stimulated bone resorption by rheumatoid synovium. A possible mechanism for bone destruction in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1975;56: 1181-1188.
17. Blass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2261-2268.
18. Jane Green Schaller. Rheumatoid Arthritis. In: Berhman RE (ed), *Nelson textbook of pediatrics* (15th ed) WB Saunders, Philadelphia 1996, pp:661-670.
19. Prohalad S. Genetics of Juvenile idiopathic arthritis: An update. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16: 588-594.
20. Ronchezel MV, Hilario MO, Goldenberg J. Temporomandibular joint and growth alterations patient with Juvenile arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1956-1961.
21. Ross AC, Edgar MA, Swann M, et al. Scoliosis in JCA. *J Bone Joint Surg* 1987; 69: 175-178.
22. Ronnebohm RM, Towbin RB, Crowe WE, et al. Popliteal cysts in JRA. *AJR* 1983; 140:123-125.
23. Özdoğan H, Kasapçopur O, Dede H, ve ark. Juvenile chronic arthritis in a Turkish Population. *Clin Exp. Rheumatology* 1991;9: 431-451.
24. Pachman LM, Poznanski AK. JRA. In: McCarty DJ(eds). *Arthritis and Allied Conditions*, Philadelphia 1993, pp:1021 -1038.
25. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14: 548-552.
26. Alukrel MK, Costello PB, Green FA. Cardiac tamponade in systemic juvenile arthritis. *J Rheumatol* 1984; 11: 222-228.
27. Guraraj AK, Chard RP. Cerebral infarction in juvenile arthritis. *Clin Neurol Neurosurgery* 1988;90: 461-463.

28. Rudolf MCJ, Genel M. JRA in children with diabetes mellitus. *J Pediatr* 1981; 99: 519-524.
29. Dhib M, Prieur AM, Courville S, et al. Crescentic Glomerulonephritis in Juvenile Chronic Arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1636-1640.
30. Pachinon LM, Poznonski AK. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: McCarty DJ(eds), *Arthritis and Allied Conditions*. Pennsylvania, Febiger, 1993, pp: 1021-1038.
31. Rosenberg AM, Hausta S A, Prokopchuk PA, et al. Studies on associations of ANA with an uveitogenic peptide of retinal S antigen in children with uveitis. *J Rheumatology* 1996;23: 370-373.
32. Bardare M, Fakini F, Hertzberger R, et al. Idiopathic limb edema in children with chronic arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 384-388.
33. Prause PJ, Harvey AR, Bonner B, et al. Anemia in Juvenile Chronic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 127-134.
34. Hussein A, Stein J. C reactive protein assessment of disease activity in JRA. *Scand J Rheumatol* 1987; 16: 101-105.
35. Lang et al. Juvenile Rheumatoid arthrit radiology/prognosis. *Journal of Rheumatol* 1995; 22: 1-11.
36. Edward H. Giannini, Gail Dunkel Cawkwell, et al. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Clin North America* 1995; 42 (suppl 5):1099-1125.
37. Norman T., Ilowite MD . Special Article Current Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Pediatrics* 2002; 109: 109-115.
38. Ward Michael M. Clinical assement in Rheumatoid Arthritis. *Journal of Rheum* 1993; 21: 17-21.
39. Rose CD, Doughty RA. Pharmalogical management of juvenile rheumatoid arthritis. *Drugs* 1992; 43: 849 – 863.
40. Grahams D, Myones L. Morbidity associated with long term methotrexate therapy in JRA. *Journal of Pediatr* 1992; 3: 468 – 472.
41. Lehman JA. Aggressive therapy for childhood rheumatic disease. Where are immunosupresives appropriate? *Arthritis Rheum* 1993; 36: 71 – 74.
42. Members of American College of Rheumatology Special Article. Guidelines for the management of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 1996; 39: 713-722.

43. Cron RQ, Sherry DD, Wallace CA. Methotrexate induced hypersensitivity pneumonitis in a child with jüvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1998; 132: 901-902.
44. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, et al. Efficacy of repeated intravenous infusions of an antitumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, infliximab, in persistently active, refractory jüvenile idiopathic arthritis: results of an open-label prospective study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 548-553.
45. Rauiglione MC, Snider DE, Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. *JAMA* 1995; 273: 220-226.
46. Starke JR, Jacobs RF, Jereb J. Resurgence of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1992; 120: 839-855.
47. Vallejo JG, Ong LT, Starke JR. Clinical features, diagnosis, and treatment of tuberculosis in infants. *Pediatrics* 1994; 94: 1-7.
48. Drucker E, Alcibes P, Boswarth N, Schell B. Childhood tuberculosis in the Bronx, New York, *Lancet* 1994; 343: 1482-1485.
49. Centers for Disease Control and Prevention Tuberculosis Morbidity-United States; 1992. *MMWR* 1993; 42: 696-704.
50. Spence DPS, Williams CSD, Davies PDO. Tuberculosis and pavery. *BMJ* 1993; 307: 759-761.
51. T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı. Yıllara Göre Veremli Hasta Sayısı ve Verem İnsidansı. 2000
52. Saez Liorens S, McCracken G. Meningitis. İn:Katz S.L,Gershob A.E, Hotez J.P(ed). *Krugman's Infectious Diseases of Children(10th ed)* Mosby, St. Louis 1998, pp:571-601.
53. Smith KC. Tuberculosis in Children *Curr. Probl Pediatric* 2001; 31: 5-30.
54. Starke JR, Correa AG. Management of mycobacterial infection and disease in children *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 455-470.
55. Yalçın I. Tüberküloz. İn: Neyzi O, Ertuğrul T(edit). *Pediatrici 3.baskı İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2002, 523-532.*
56. Janner D, Rutherford M, Azimi P. Tuberculosis Menengitis In Children. *Pediatr Emerg Care* 1993; 9: 281-284.
57. Somer A. Akciğer Tüberkülozunda Tanı. 3. Ulusal Çocuk Solunum Yolu Hastalıkları Kongresi Özet Kitabı 2004, s: 86-90.

58. American Thoracic Society, Medical Section of the American Lung Association. Diagnostic standards and classification of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 725-735.
59. Elner JJ, Hinman AR, Dooley SW, et al. Tuberculosis symposium: emerging problems and promise. *J Infect Dis* 1993; 168: 537-551.
60. Delacourt C, Povedo JD, Churean C. Use of polymerase chain reaction improved diagnosis of tuberculosis in children. *J Pediatr* 1995; 126: 703-714.
61. Hueloner RE, Schein MF, Bass JB Jr. The tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 968-975.
62. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK(ed) 2000. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases(25th ed). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2000, pp:593-613.
63. Committee of Infectious Disease. Screening for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1994; 93: 131-134.
64. Gürsucu S, Köksal N, Sapan N, Ildırım İ. Üçüncü ayda BCG aşısı yapılan bebeklerde human tuberkülün ve bovin tuberkülün yanıtlarının karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Dergisi* 1997; 40: 29-36.
65. TC Sağlık Bakanlığı Verem Savaşı Daire Başkanlığı. Türkiye’de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı. Ankara 2003,s:55.
66. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Update on tuberculosis skin testing of children. *Pediatrics* 1996; 97: 282-284.
67. Snider DE, Caras GJ, Kaplan JP. Preventive therapy with isoniazid: cost effectiveness of different durations of therapy. *JAMA* 1986;255:1579-1583.
68. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1992; 89: 161-165.
69. Centers for Disease Control. Initial therapy for tuberculosis in the are of multidrug resistance. *MMWR* 1993;42:1-8.
70. Huebner RE. Bacillus of Calmette Guerin (BCG) Vaccine. In: Rom WN, Goray S, (eds). *Tuberculosis*, Little, Brown and Company; Boston 1996;4: 893-903.
71. Fine PE. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity (review). *Lancet* 1995; 346: 1339-1345.

72. Ildırım İ, Hacımustafaoğlu M, Ediz B. Correlation of tuberculin induration with the number of Basillus Calmette Guerin vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 1060-1063.
73. Gülnar SB, Bulut BU. Influence of vaccination an tuberculin reactivity in healthy school children. *Acta Pediatr* 1997; 86: 549-555.
74. BrewerTF, Wilson ME, Nardell EA. BCG immunisation: review of past experience, current use, and future prospects. *Current Ciinical Topics in Infectious Diseases* 1995;15: 253-270.
75. Segal BH, Sneller MC. Infectious complications of immunosuppressive therapy in patients with rheumatic diseases. *Rheum. Dis Clin North Am* 1997;23: 219-237.
76. Kim HA, Yoo CD, Baek HJ. Mycobacterium tuberculosis infection in a corticosteroid-treated rheumatic diseases patients population. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 9-13.
77. American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Disease. Red Book, (24th ed) 1997, pp: 544.
78. Hans M. HOYERAAL. Impaired delayed hypersensitivity in jüvenile rheumatoid arthritis. *Ann. rheum. Dis* 1973; 32: 331-336.
79. M D Smith, A Smith, J O'Donnell, M J Ahern and P J Roberts-Thomson. Impaired delayed type cutaneous hypersensitivity in rheumatoid arthritis reversed by chrysotherapy. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1989;48: 108-113.
80. Jack Waxman, Michael D. Lockshin, Jerome J. Schnapp, Ira N. Doneson. Cellular Immunity in Rheumatic Diseases I. Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 1974;4: 499-506.
81. İ.Hanta, S.Özbek, S.Kuleci,A.Kocabaş.The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1083–1086.
82. Frederick Wolfe, Kaleb Michaud, Janice Anderson, and Kathy Urbansky. Tuberculosis Infection in Patients With Rheumatoid Arthritis and the Effect of Infliximab Therapy. *Arthritis & Rheumatism* 2004;2: 372-379.
83. Güvenç H,Koç A,Özkarakaş O.Tüberkülin skin testing in schoolchildren with and without BCG vaccination. *Turk J.Med Res* 1993;11: 116-119.

84. Koç A, Karagöz T. Tüberkülozda epidemiyolojik ölçütler ve aşı grubu analizi Solunum Hastalıkları Dergisi 1997;8: 621-634.
85. Sepulveda R L, Ferrer X, Latrachc, Sorensen R U. The influence of Calmette Guerin Bacillus immunization on the booster effect to tuberculin testing in healthy young adults. Am Rev Respr Dis 1990;142: 24-28.
86. Comstock G W, Edwards L B, Nabang Xangti. Tuberculin sensitivity eight to fifteen years after BCG vaccination. Am Rev Respr Dis 1971;103:572-575.
87. D Ponce de León, E Acevedo-Vásquez, A Sánchez-Torres, et al . Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. Annals of the Rheumatic Diseases 2005; 64: 1360-1361.
88. Wang L, Turner M, Elwood R. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. Thorax. 2002; 57: 804–809.
89. Lifschitz M. The value of the tuberculin skin test as a screening test for tuberculosis among BCG vaccinated children. Pediatrics 1965; 36; 624-627.
90. Uçan E.S, Sevinç C, Abadoğlu Ö ve ark. Tüberkülin testi sonuçlarının yorumlanması ülkemiz standartları ve yeni gereksinimler. Toraks Dergisi 2000;1: 25-29.
91. Bozkanat E, Çiftci F, Apaydın M, ve ark. İstanbul il merkezindeki bir askeri okulda tüberkülin cilt testi taraması. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2005;53: 39-49.
92. Şakar A, Göktalay T, Dağyıldızı L, Yıldırım AÇ. Manisa İlinde tüberküloz taraması. Toraks Dergisi 2003; 4: 38-42.
93. Pascual-Ramos, V, Hernandez-Cruz, B, Villalobos, et al. Purified protein derivative reaction in systemic lupus erythematosus patients. Indirect study of cellular immunity. Lupus 200; 11: 25-30.
94. M. G. Helliwell, G. S. Panayi, A. Unger. Delayed cutaneous hypersensitivity in rheumatoid arthritis: The influence of nutrition and drug therapy. Clin Rheumatol 1984;1: 39-45.

95. I. Sezer, H. Kocabas, M. A. Melikoglu, M. Arman. Positiveness of purified protein derivatives in rheumatoid arthritis patients who are not receiving immunosuppressive therapy. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 53–57.

