T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

# JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTE BAĞLI SUBKLİNİK BARSAK İNFLAMASYONUNUN TANISINDA FEKAL KALPROTEKTİNİN YERİ

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Hatice Ömür BABAYİĞİT

**İZMİR 2014**

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

# JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTE BAĞLI SUBKLİNİK BARSAK İNFLAMASYONUNUN TANISINDA FEKAL KALPROTEKTİNİN YERİ

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Hatice Ömür BABAYİĞİT

**TEZ DANIŞMANI**

Prof. Dr. Ş. Erbil ÜNSAL

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Fonundan 2013. KB. SAG. 052 Proje no'suyla desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... iii
TABLO DİZİNİ ..... v
ŞEKİL DİZİNİ ..... v
KISALTMALAR ..... vi
ÖZET ..... 1
SUMMARY ..... 3
GİRİŞ VE AMAÇ: ..... 5
GENEL BİLGİLER ..... 9
Juvenil İdiyopatik Artrit ..... 9
Juvenil İdiopatik Artrit Tarihçesi ..... 9
Juvenil İdiyopatik Artrit Sınıflaması ..... 9
Juvenil İdiyopatik Artrit Epidemiyolojisi ..... 12
Juvenil İdiopatik Artrit etiyopatogenezi ..... 13
Juvenil İdiyopatik Artrit kliniği ..... 15
Juvenil idiyopatik artrit tanısı ..... 23
Juvenil İdiyopatik Artrit İlaç tedavisi ..... 27
Kalprotektin ..... 29
GEREÇ VE YÖNTEM ..... 32
Hasta seçimi ..... 32
Fekal Kalprotektin Testi ..... 32
Örnek Toplanması ve Depolanması ..... 32
Fekal Kalprotektin Testinin Prensibi ..... 33
Fekal Kalprotektin Testinin Uygulanışı ..... 33
Fekal Kalprotektin Testinin Hesaplaması ve Testin Sonuçlandırılması ..... 36

Fekal Kalprotektin Testinin Kalite Kontrolü ..... 36
Fekal Kalprotektin Testinin Sonuçlarının Yorumlanması ..... 36
İstatistiksel değerlendirme ..... 38
BULGULAR ..... 39
Demografik Özellikler ..... 39
Sonuçlar ..... 41
TARTIŞMA ..... 45
KAYNAKLAR ..... 49
EK-1 ..... 61
EK-2 ..... 63
EK-3 ..... 65

# TABLO DİZİNİ

**Tablo 1**. Juvenil idiyopatik artritte sınıflama ve tanılandırma ..... 11
**Tablo 2.** Çocukluk çağı sağlık değerlendirme anketi ..... 25
**Tablo 3.** Juvenil idiyopatik artrit aktivitesinin belirlenmesinde kullanılan altı çekirdekli yöntemdeki değerlendirme ölçütleri ..... 27
**Tablo 4.** Kalprotektin cut-off değeri..... 37
**Tablo 5.** Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması ..... 39
**Tablo 6.** Hasta grubu ve kontrol grubunun kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması ..... 41
**Tablo 7.** Hasta grubunda aktif hastalığı olanlar ve olmayanların kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması ..... 41
**Tablo 8.** Hasta grubunda ishali olanlar ve olmayanlar arasında kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması ..... 42
**Tablo 9.** Kalprotektin düzeylerinin alınan tedaviye göre karşılaştırılması ..... 43
**Tablo 10.** Pearson korelasyon analizi..... 44

# ŞEKİL DİZİNİ

**Şekil 1.** Gaitada fekal kalprotektin testi aşamaları..... 36
**Şekil 2**. Hastaların alt gruplarına göre dağılımı ..... 39

# KISALTMALAR

**JİA:** Juvenil idiyopatik artrit

**ELISA:** Enzyme linked immunosorbent assay

**AS:** Ankilozan Spondilit

**SpA:** Spondiloartropati

**CH:** Crohn hastalığı

**MRP8:**Myeloid ilişkili protein 8

**İBH:** İnflamatuvar barsak hastalığı

**İBS:** İrritabl Barsak Sendromu

**CRP:** C-reaktif protein

**ESH:** Eritrosit sedimantasyon hızı

**ANCA:** Anti-nötrofil sitoplazmik antikor

**JRA:** Juvenil romatoid artrit

**JKA:** Juvenil kronik artrit

**ASCA:** Anti-Saccharomyces cerevisiae antikoru

**ACR:** Amerikan Romatoloji Birliği

**EULAR:** Avrupa Romatizma ile Savaş Ligi

**ILAR:** Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi

**ANA:** Anti-nükleer antikor

**Th:** T helper lenfosit

**İL:** İnterlökin

**TNF-α:** Tümör nekroz faktörü-alfa

**INF-γ:** İnterferon-gama

**IL1-ra**: IL-1 reseptör antagonisti

**MİF:** Makrofaj İnhibisyon Faktörü

**RF:** Romatoid faktör

**MAS:** Makrofaj Aktivasyon Sendromu

**DİK:** Dissemine İntravasküler Koagülasyon

**EBV:** Ebstein Barr virüsü

**NSAİİ:** Non-steroid antiinflamatuvar ilaç

**EİA:** Entezit ilişkili artrit

**JPsA:** Juvenil psöriatik artrit

**JAFAR:** Juvenile Arthritis Functional Assesment Report

**JAFAS:** Juvenile Arthritis functional Assesment Scala

**CHAQ:** Childhood Health Assesment Questionnaire

**RAGE:** Receptor for advanced glycation endproduct

**AP-1:** Aktivatör protein-1

**HRP:** Horseradish peroksidaz

**TMB:** Tetra metil benzidin

# ÖZET


## JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTE BAĞLI SUBKLİNİK BARSAK İNFLAMASYONUNUN TANISINDA FEKAL KALPROTEKTİNİN YERİ

**AMAÇ:** Günümüzdeki bilgilere göre spondiloartropati tanılı hastalarda eklem inflamasyonu ve intestinal inflamasyon arasında klinik ilişki vardır. Barsakların eklem inflamasyonunda patojenik rolü olabileceğine dair klinik kanıt mevcuttur. Hastalık remisyonu barsak inflamasyonunun azalması ile ilişkili bulunmuştur. Fekal proteinler barsak duvarında nötrofil göçünü ve artmış intestinal permeabiliteyi gösteren indirekt markırlardır. Noninvaziv ve kolay ölçülebilir olması nedeniyle intestinal inflamasyon monitorizasyonunda kullanılabilirler.

Çalışmamızın amacı Juvenil idiyopatik artrit (JİA) hastalarında fekal kalprotektin düzeylerini ölçerek, alt gruplarda subklinik barsak inflamasyon sıklığını karşılaştırmak, hastalık aktivasyonu ve barsak inflamasyonu birlikteliğini araştırmaktır. Bu çalışmanın JİA tanılı hastaların izleminde subklinik barsak inflamasyonunun gösterilmesi ve hastalık aktivasyonunun erken dönemde saptanmasında kullanılabilecek uygulanabilir, güvenli ve noninvaziv bir testin klinik kullanılabilirliği açısından önemli olabileceğini düşünüyoruz.

**YÖNTEM:** Araştırmamızda kesitsel olarak JİA tanılı 48 hasta ve 25 sağlıklı kontrol değerlendirildi. Tüm hastaların sosyodemografik verileri, JİA alt grupları, kullanmakta oldukları anti-romatizmal tedaviler, geçmiş medikal öyküleri kaydedildi. Juvenil idiyopatik artrit tanısı konmuş olan her hastadan hastalık aktivitesinin belirlenmesi amacıyla tam kan sayımı, eritrosit sedimantasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) tetkikleri ve gaita örnekleri alındı. Gaita örneklerinden ekstraksiyon ile elde edilen süpernatantlar, "Enzyme linked immunosorbent assay" (ELISA) yöntemiyle ölçüldü. Veriler SPSS sürüm16.0 programı kullanılarak değerlendirildi.

**BULGULAR:** Yapılan bu çalışmada hasta grubu ile kontrol grubunun demografik özellikleri arasında fark yoktu. Çalışma sonucunda hasta ve kontrol grubu arasında kalprotektin düzeylerinde anlamlı fark bulunmadı (p:0,59); ancak gastrointestinal semptomlar ve fekal kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptandı(p:0,033). Anti-TNF tedavisi alan grupta fekal kalprotektin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkate değer düzeyde daha düşük saptandı(p:0,07). NSAİİ ile kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı(p:0,36). Beyaz küre sayısı, CRP, trombositoz ile kalprotektin düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı bulunmasa da dikkate değer düzeyde bulundu.

**SONUÇ:** Bu çalışmada JİA ile barsak inflamasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır, ancak gastrointestinal semptom varlığı ile barsak inflamasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu sonuç JİA tanılı hastalarda semptom varlığında olası barsak inflamasyonundan şüphelenilmesi ve hastaların bu yönde değerlendirilmesi gerekliliğini göstermektedir.

**ANAHTAR KELİMELER:** Juvenil idiyopatik artrit, kalprotektin, Entezit ilişkili artrit, spondiloartropati, barsak inflamasyonu

# SUMMARY

## FECAL CALPROTECTIN IN THE DIAGNOSIS OF SUBCLINIC GUT INFLAMMATION IN JUVENILE IDIOPATHIC ATHRITIS

**OBJECTIVES:** Clinic correlation between arthritis and gut inflammation in Juvenile spondiloarthropathies is well known. There is clinic evidence that gut has a role in the pathogenesis of joint inflammation. Remission of joint inflammation is associated with disappearance of gut inflammation. Fecal proteins are indirect markers of neutrophil migration and increased intestinal permeability, regarding gut involvement. These proteins are suitable for monitoring intestinal inflammation because of being noninvazive and easy to measure.

In this study we aim to investigate and compare the frequency of intestinal inflammation between subgroups of Juvenile idiopathic arthritis and to investigate the correlation of gut inflammation and gastrointestinal symptoms in active disease.

**PATIENTS AND METHOD**: In this study we investigated 48 children with Juvenile Idiopathic Arthritis and 25 healthy controls. Demographic characteristics, juvenile idiopathic arthritis subtypes, medications, past medical records were recorded from all patients. Blood samples for complete blood count, eritrocyte sedimentation rate, C-reactive protein tests to evaluate disease activity and stool samples were taken. ELISA procedure was used to obtain fecal calprotectin levels from stool extracts. Statistical analyses were performed using SPSS version 16.0 for Windows.

**RESULTS:** There was no significant difference between patients and control group in terms of gender and age. We found no significant difference in calprotectin levels between patients and control group (p: 0,59), regarding all subgroups of JIA. There was a relationship between calprotectin levels and gastrointestinal symptoms (p: 0,033). Fecal calprotectin levels were lower in patients under anti-TNF treatment, but it was not statistically significant (p: 0,07).

We found no relationship between non-steroid antiinflamatuar drug treatment and calprotectin levels.

**CONCLUSION:** In this study there was no correlation between Juvenile idiopathic arthritis and fecal calprotectin in general, although we found a relationship between fecal calprotectin levels and gastrointestinal symptoms. So in case of gut inflammation in JIA, gastrointestinal symptoms should be evaluated with fecal calprotectin levels.

**KEY WORDS:** Juvenile idiopathic arthritis, calprotectin, Enthesitis related arthritis, spondyloarthropathy, gut inflammation.

# GİRİŞ VE AMAÇ:

Barsak inflamasyonu spondiloartropati tanılı hastaların %30-60'ında görülmektedir. Ancak hastalardaki barsak inflamasyonu görünenden çok daha fazla olabilir. Histopatolojik olarak barsak inflamasyonu olan hastaların sadece %27'sinde intestinal semptomlar ortaya çıkmaktadır. Subklinik barsak inflamasyonu eklem ile ilgili hastalıkların 2/3'ünde pozitif bulunmuştur(1). Benzer sonuçlar kısıtlı sayıda pediatrik hasta grubunda da saptanmıştır (2)(3).

Genetik yatkınlığı olan hastalarda Salmonella typhimurium, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica ve Shigella gibi çeşitli barsak enfeksiyonlarının periferal eklem inflamasyonunu artırabileceği gözlemi, periferal artrit ve barsak mukozasının inflamasyonu arasında bir ilişki olduğunu işaret etmiştir. Reaktif artritli bu hastaların %20'si ilerleyen zamanda Ankilozan Spondilit (AS) hastalığına dönüşmektedir (4). Yaklaşık yirmi yıl önce spondiloartropati (SpA) hastalarının 2/3'ünde gastrointestinal semptomlar olmadan barsak inflamasyonunu gösteren mikroskobik bulgular gösterilmiştir (5). Üstelik bu hastaların %6-13'ünde ilerleyen dönemlerde inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ortaya çıkmaktadır.

Klinik ve histopatolojik bulgulara ek olarak SpA ve Crohn hastalığının (CH) patogenez ilişkisine dair bazı genetik predispozan faktörler de tanımlanmıştır. HLA B27 ve SpA arasındaki kuvvetli genetik ilişki literatürde geniş olarak dokümante edilmiştir. Son zamanlarda interlökin-23 reseptör polimorfizmi hem CH hem de SpA'de gösterilmiştir (6).

Kolonoskopi kullanılarak yapılan çalışmalarda, subklinik barsak inflamasyonu olan SpA hastalarının izlemlerinde hastalık aktivasyon riskinin arttığı gözlenmiştir (2)(3)(4)(7)(8). Bu sonucun prognostik önemini göz önüne alırsak hastaların rutin izleminde barsak inflamasyonunu değerlendirmek gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Riskli grup hastalarda kolonoskopinin özellikle çocuklarda kolay uygulanabilir olmaması nedeniyle araştırmalar inflamasyonu

gösterebilecek fekal kalprotektin, laktoferrin gibi noninvaziv tetkiklere yönelmiştir (6).

Kalgranulinler, S100 ailesine ait üç proteini içerir; S100A8 (Kalgranulin A veya Myeloid ilişkili protein 8/ MRP8), S100A9 (Kalgranulin B, MRP14) ve S100A12 (Kalgranulin C). Kalgranulinler antimikrobiyal, proinflamatuvar ve regülatuvar özellikler içeren kalsiyum bağlayıcı proteinlerdir. Bu maddeler, nötrofiller, barsak epitelyum hücreleri, aktive monosit ve makrofajlar tarafından sekrete edilir. S100A8 ve S100A9'un heterodimerleri kalprotektin olarak adlandırılır. Kalprotektin nötrofillerin sitozolik protein içeriğinin %40-60'ını oluşturarak en çok bulunan proteindir. Kalprotektin serum, sinovyal sıvı, gaita gibi vücut sıvılarında ölçülebilir (9)(10)(11).

Kalprotektin düzeyi barsaktaki nötrofil varlığı ve inflamasyon ile orantılıdır. Crohn hastalarında, gaitadaki kalprotektin konsantrasyonu ve 111-Indium işaretli nötrofil ekskresyonu arasında korelasyon bulunmuştur (12)(13)(14).

Fekal kalprotektin düzeyleri inflamatuvar barsak hastalıkları, kolorektal karsinom ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımında artmaktadır. Fekal kalprotektinin organik ve organik olmayan barsak hastalıklarının ayrımında negatif prediktif değeri %100'e kadar çıkmaktadır (14). İBH'da fekal kalprotektin düzeyleri klinik, endoskopik ve histolojik bulgularla ilişkili bulunmuştur (15)(16)(17)(18). Fekal kalprotektin noninvaziv ve güvenilir olması nedeniyle, barsak inflamasyonunu saptamada pediatrik klinik kullanım için oldukça elverişlidir (19).

Tekrarlanan çalışmalarda kalprotektin düzeyleri, İBH olan erişkin ve çocuk hastalarda İrritabl barsak sendromu (İBS) olan veya sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (20). Tibble ve ark. İndium-111işaretli lökosit ekskresyonu ve fekal kalprotektin düzeylerini Crohn hastalığı olan 22 hastada karşılaştırarak fekal kalprotektinin intestinal inflamasyonu göstermede kullanılabilecek bir markır olduğunu doğrulamıştır. Sonrasında tanı almış olan

111 Crohn hastasında fekal kalprotektin ölçümü yaparak sensitiviteyi değerlendirmişlerdir (21). Aynı çalışmada ilaveten İBH/İBS ayrımı için tetkik edilen 220 hastada fekal kalprotektin düzeyini karşılaştırarak, kalprotektini tanısal kesinlik açısından değerlendirmiş; cut-off değeri 30 mg/l olarak belirleyerek CH ile İBS ayrımında kalprotektin sensitivitesini %100, spesifitesini %97 bulmuştur. Chung-Faye ve ark.'nın 148 hastada yaptığı başka bir çalışmada, İBH tanısında sensitivite ve spesifite bir miktar daha düşük (sırasıyla %80 ve %74) bulunmuştur (22). Langhorst ve ark. tanısal ileokolonoskopiye giden 139 hastada yaptıkları çalışmada sensitiviteyi %81,7 ve spesifiteyi %83,5 saptamışlardır (23).

Von Rheenen ve ark. tarafından yapılan, toplam 1041 hastanın (670 erişkin, 371 çocuk) katıldığı 13 çalışmanın metaanalizinde fekal kalprotektinin İBH tanısındaki doğruluk oranı değerlendirilmiştir. Çalışmalarda fekal kalprotektin değerleri endoskopi ile eşleştirilmiştir. Sonuç olarak meta analizde sensitivite ve spesifite sırasıyla %93 ve %96 bulunmuştur. Ancak çocuklarda spesifite (%76) anlamlı olarak görece düşük bulunmuştur(24). Erişkinlerde fekal kalprotektini İBH için kullanmanın endoskopi ihtiyacında %67 azalma sağladığı gözlenmiştir.

Fekal kalprotektin ve benzer bir nötrofilik markır olan laktoferrin, C-reaktif protein (CRP), Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ve anti-Saccharomyces cerevisiae antikor (ASCA) gibi serum markırlarından daha üstündür (20).

Son yıllarda fekal kalprotektinin hastalık aktivasyonunda da kullanılabileceği düşünülerek endoskopik ve histolojik bulguların ve kalprotektin düzeylerinin karşılaştırıldığı çalışmalar yapılmıştır. Langhorst ve ark. fekal kalprotektinin aktif ve inaktif İBH'nın ayrımında değerli olduğunu saptamıştır (21). Yapılan çalışmalarda kalprotektin düzeyinin klinik aktiviteye göre endoskopik bulgularla daha korele olduğu saptanmıştır. Buna göre kalprotektin düzeyi, klinik olarak sessiz seyreden rezidüel inflamatuvar aktiviteyi saptamakta oldukça önemlidir (20).

Bu çalışmanın amacı Juvenil idiyopatik artrit hastalarında fekal kalprotektin düzeylerini ölçerek, alt gruplarda subklinik barsak inflamasyon sıklığını karşılaştırmak, hastalık aktivasyonu ve barsak inflamasyonu birlikteliğini araştırmaktır.

# GENEL BİLGİLER

## Juvenil İdiyopatik Artrit

Juvenil idiyopatik artrit (JİA), ağırlıklı olarak periferik artrit ile ortaya çıkan, endojen ya da ekzojen antijenlerin patogenezinde rol aldığı, bağışıklık siteminde artmış yangısal yanıtla belirginleşen bir hastalıktır. Juvenil idiyopatik artrit, tekil bir hastalık olmaktan çok çeşitli klinik tabloların bir arada görülebileceği bir hastalıklar grubudur (25).

### *Juvenil İdiyopatik Artrit Tarihçesi*

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

Juvenil idiyopatik artrit, yüzyıllar öncesinden beri tanınan bir hastalıktır. Yapılan arkeolojik çalışmalarda M.S. 1000 yıllarından kalma iskelet değişikliklerinin olduğu kronik artritli çocuk kalıntıları bulunmuştur. Hastalığın 1500'lerde tanımlanmasına karşın özenli çalışmalar 1800'lerde Cronil ve Diamestberg'in çalışmalarına kadar yapılmamıştır. 1890 yılında kronik artritli çocuklarda büyüme bozuklukları iki araştırmacı tarafından ilk kez bildirilmiştir. Bunu izleyerek 1897'de Dr. George F. Still tarafından yapılan çalışma ile çocuklardaki süreğen artritin yetişkinlerdeki Romatoid Artrit'ten oldukça farklı olduğu gösterilmiştir (26).

### *Juvenil İdiyopatik Artrit Sınıflaması*

1972 yılında Amerikan Romatoloji Birliği (ACR), JRA olarak adlandırılan hastalığı klinik formlarına göre sistemik başlangıçlı, oligoartiküler ve poliartiküler tip olmak üzere 3 alt tipe ayırmışlardır. Fakat bu sınıflamanın hastalığın bazı tiplerini tam olarak açıklayamadığını düşünen Avrupa Romatizma ile Savaş Ligi (EULAR)'a bağlı Pediyatrik Romatoloji Grubu, 1977 yılında hastalığı Juvenil Kronik Artrit (JKA) olarak adlandırıp yeniden sınıflandırmıştır. Bu sınıflamaya

göre hastalık klinik formlarına göre Oligoartiküler, RF Pozitif Poliartiküler, RF Negatif Poliartiküler, Juvenil Spondiloartropati, Juvenil Ankilozan Spondilit, Juvenil Psöriatik Artrit ve yangısal barsak hastalıkları ile ilişkili artrit olarak alt tiplere ayrılmıştır. Uluslararası bir sınıflandırma oluşturmak amacıyla 1995 yılında Santiago'da toplanan Avrupalı ve Amerikalı bilim adamları hastalığı Juvenil idiyopatik artrit (JİA) olarak adlandırıp Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi (ILAR) sınıflamasını oluşturmuşlardır.

Günümüzde tüm merkezlerce kullanılmasına çalışılan ILAR kriterleri önce 1995yılında Santiago, 1998'de ise Durban sınıflandırma ölçütleri adı altında, bir kez daha gözden geçirilip, son olarak ise 2001 Edmonton düzenlemesi ile yayımlandı. On altı yaşından önce başlayan (juvenil), nedeni bilinmeyen (idiyopatik) ve en az 6 hafta süren artritlerin sınıflaması Durban ölçütlerine göre Tablo 1'deki gibi yapılmaktadır (Tablo 1).

***Tablo 1.*** *Juvenil idiyopatik artritte sınıflama ve tanılandırma (25)*

| Hastalık | Ölçütler | Tanımlayıcılar | Dışlanacak hastalıklar |
|---|---|---|---|
| 1. Sistemik artrit<br>a. Kesin | 1. En az 2 hafta süren gösterilmiş, pik yapan ateş | 1. Başlangıç yaşı | 1. Yenidoğan başlangıçlı multi-enflamatuvar hastalık |
| | 2. Eritematöz döküntü | 2. Artritin gidişi<br>a. Oligoartiküler<br>b. Poliartiküler<br>c. Yinelemeyen tip | 2. Periyodik sendromlar (özellikle ailesel Akdeniz ateşi) |
| | 3. Artrit | 3. Hastalık gidişi | 3. İlaç duyarlılığı |
| b. Olası | Artritin olmadığı durumda yukarıdaki ikisine ek olarak | 4. Pozitif ANA | |
| | 1. Yaygın lenf bezi büyüklüğü<br>2. Hepatomegali ya da splenomegali | 5. Pozitif RF | |
| 2. RF negatif poliartrit | Hastalığın ilk 6 ayında ya da daha fazla eklemin artriti | 1. Başlangıç yaşı | Pozitif RF |
| | | 1. Artrit dağılımı<br>a. Simetrik<br>b. Asimetrik | |
| | | 3. Pozitif ANA | |
| | | 4. Üveit | |
| 3. RF Pozitif poliartrit | 1. Hastalığın ilk 6 ayında 5 ya da daha fazla eklemin artriti | 1. Başlangıç yaşı | Ailede psoriazis öyküsü |
| | 2–3 aylık süre dışında en az 2 kez saptanan pozitif RF | 1. Artrit dağılımı<br>a. Simetrik<br>b. Asimetrik | |
| | | 3. Pozitif ANA | |
| 4. Oligoartrit | Hastalığın ilk 6 ayında 1-4 eklemin tutulduğu artrit | 1. Başlangıç yaşı | 1. Ailesel psoriazis |
| | | 2. Artrit dağılımı<br>a. Büyük eklemler<br>b. Küçük eklemler<br>c. Ağırlıklı üst ekstremitenin tutulduğu<br>d. Ağırlıklı alt ekstremitenin tutulduğu | 2- Ailesel spondilartropati |
| | | 3. Pozitif ANA | 3. Pozitif RF |
| | | 4. Üveit | |
| 5. Uzamış oligoartrit | 1. Hastalığın ilk 6 ayında 1-4 eklemin tutulduğu artrit | 1. Başlangıç yaşı | 1. Ailede psoriazis |
| | 2. Hastalığın ilk 6 ayından sonra 5 ya da daha fazla eklemin tutulduğu artrit | 2. Artrit dağılımı<br>a. Büyük eklemler<br>b. Küçük eklemler<br>c. Ağırlıklı üst ekstremitenin tutulduğu<br>d. Ağırlıklı alt ekstremitenin tutulduğu | |
| | | 3. Pozitif ANA | |
| | | 4. Üveit | |

***Tablo 1**. Juvenil idiyopatik artritte sınıflama ve tanılandırma (devamı)*

| Hastalık | Ölçütler | Tanımlayıcılar | Dışlanacak hastalıklar |
|---|---|---|---|
| 6. Entesit ile ilişkili artrit | Artrit ya da entesitin birlikte olduğu ya da her birinin aşağıdakilerden en az ikisi ile birlikte olduğu durum: | 1. Başlangıç yaşı | 1. Pozitif ANA |
| | 1. Sakroilyak eklem duyarlılığı | 2 Artrit dağılımı<br>a. Büyük eklemler<br>b. Küçük eklemler<br>c. Ağırlıklı üst ekstremitenin tutulduğu<br>d. Ağırlıklı alt ekstremitenin tutulduğu<br>e. Büyük, küçük eklem tutulum farkının olmadığı<br>f. Aksiyel iskelet sistem tutulumu | 2. Pozitif RF |
| | 2. Enflamatuvar bel ağrısı | | 3. Yangısal barsak hastalığı artriti |
| 7. Jüvenil psoriatik artrit | Artrit ve psoriazis ya da artritle birlikte psoriazisin aile öyküsü ile birklikte<br>1. Daktilit<br>2. Tırnak bozuklukları (yenik ya da onikoliz) | ElA'de olduğu gibi | Pozitif RF |
| 8. Diğer | Herhangi bir sınıfa sokulmayan ya da birden çok sınıfa giren olgular | | |

### *Juvenil İdiyopatik Artrit Epidemiyolojisi*

Hastalıkların epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi genetik ve çevresel faktörlerin hastalık üzerindeki etkisini saptamada, tedaviye yaklaşımda ve koruyucu halk sağlığının geliştirilmesinde önemlidir. Çocukların %7-8'i eklem ağrısından yakınırken bunların ancak %1'inde kronik artrit gelişir (27).

Hastalık tüm coğrafi bölgelerden bildirilmiştir; ancak insidans ve prevalansı etnik köken, immunogenetik yatkınlık ve çevresel faktörlere göre değişkenlik gösterir (27)(28)(29)(30). Bu konu ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına karşın hastalığın net bir insidans ve prevalans değeri bulunamamıştır. Kronik artritlerin insidansı 2-20/100.000 arası değişmektedir (28)(31)(32). Gelişmiş ülkelerde prevalansı 16-50/100.000 olarak bildirilmektedir (27)(31). Ülkemizde yapılan bir çalışmada JİA prevalansı 64/100.000 olarak bulunmuştur (33). Kuzey Avrupa ülkelerinde en sık görülürken, en az sıklık Japonlarda bildirilmiştir (34).

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA tipi anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği ve üveit varlığı ile süren oligoartrit iken gelişmekte olan ülkelerde bu alt gruba daha az sıklıkta rastlanmaktadır. Buna karşın, bize benzeyen ülkelerde en sık görülen JİA tipi ise Sistemik JİA, Geç başlangıçlı ya da Entezit İle İlişkili Artrit ve Poliartiküler JİA olmaktadır.

### *Juvenil İdiopatik Artrit Etiyopatogenezi*

Juvenil idiyopatik artrit başlığı altında toplanan klinik tabloların etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Fakat iki ana neden üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birincisi hastalarda bulunan immünolojik yatkınlık, ikincisi ise çevresel etkenlerdir. Çevresel nedenler içinde en çok suçlanan enfeksiyonlar olmakla birlikte stres ve travmada etiyolojide önemli rol oynamaktadır. Özellikle düşme sonrası oluşan oligoartrit, hasara bağlı yeni oto antikorların ortaya çıkmasına bağlanabilir. İmmünolojik yatkınlıkta en çok suçlanan nedenler ise belli doku gruplarının varlığıdır. En çok sözü edilenler ise HLA B27 ve HLA DR4'tür (25). Çevresel etmenler arasında en çok suçlananlar ise enfeksiyonlardır. Hastalık enfeksiyonla birlikte ya da post-enfeksiyöz süreçte ortaya çıkabilir. Juvenil idiyopatik artrit patofizyolojisinde anormal immün düzenleme, sitokin üretimi, immünogenetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar yer almaktadır (35).Çeşitli nedenler ile uyarılmış olan T lenfositleri T helper (Th)1 ve Th2 olmak üzere iki ana alt gruba farklılaşırlar. JİA'da baskın olan Th2 hücrelerdir. T hücre aktivasyonu eklemlerde ve etkilenen diğer dokularda doku hasarına yol açan B hücre aktivasyonu, komplaman tüketimi ve özellikle interlökin (IL)-6, IL-13, Tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin belki de özgül genetik alllellerin kontrolü altında salınımı gibi çeşitli olaylar zincirine yol açar (28). Bu salınım sonucu hedef eklem üzerinde çeşitli yangısal olaylar başlamaktadır. Yangısal etkileşim sonucu villöz hipertrofi ve hiperplazi ile birlikte subsinoviyal dokuların hiperemisi ve ödemi ile karakterize olan sinovit ve eklem içi sıvı miktarında artış olmaktadır (28). Sinoviyumda vasküler endotelyal hiperplazi belirgindir (31); T ve B hücreleri, mononükleer hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir (28)(31). Sinovyal dokuda fazla miktarda

proanjiyogenik, vasküler endotelyal büyüme faktörü salınmaktadır. Kronik inflamasyon sonucu oluşan sinovyal hipertrofi ve sinovit ise pannus olarak adlandırılmaktadır. Pannus oluşumu ileri veya kontrol altına alınamayan hastalarda görülür ve eklem kıkırdağı ve çevresindeki kemiğin ilerleyici erozyonu ile karakterizedir (28)(31).

T hücre reseptörü ekspresyonu konusunda yapılan çalışmalar eklem sinovyasında bulunan ve henüz karakterize edilmemiş olan antijenler için özgül T hücrelerinin toplandığını doğrulamaktadır. Özgül T hücre popülasyonları zamanla değişebilir, bazen hücrelerin koruyucu olabilen klonal genişlemesi söz konusudur ve tıbbi tedaviye yanıtın artması ile birliktelik gösterir (28)(36).

Tedaviye direnç kısmen yüzeylerinde kronik aktivasyona uygun şekilde moleküller bulunan T hücrelerinin sinoviyuma göçünden kaynaklanabilir. Bu T hücrelerinin toplanması etkilenen çocuklarda daha fazla oranda bulunan belli HLA tipleri sayesinde olur. Belli allellerin kalıtılması bu sitokinlerden daha fazla oranda üretilmesine ve bunun sonucunda daha şiddetli hastalığa katkıda bulunur (28).

Sitokinler JİA'nın alt gruplarına göre değişik roller göstermektedir (37). JİA'nın tüm alt tiplerinde özellikle TNF-α ve İnterferon gama (INF-γ) patogenezde önemli rol oynamaktadır. Bazı çalışmalarda hem serum hem de sinovyal sıvıda TNF seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, TNF'ün kronik inflamasyon medyatörü olarak hastalığın patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Seropozitif poliartiküler JİA'da IL-1 seviyelerinin hastalığın patogenezinde ve eklemdeki inflamasyondan sorumlu olduğu düşünülür (38). Sistemik JİA'da IL-6 miktarının dolaşımda artması sistemik JİA'da eklem tutulumunun genişlemesi, mikrositik anemi ve büyüme geriliği gibi eklem dışı bulguları ile ilişkilidir (39). Ateşin en yüksek olduğu dönemlerde IL-1 reseptör antagonistinin (IL1-ra) serum seviyelerinde artış olduğu, plazma IL-7 seviyelerinde artışın sistemik semptomlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (35)(40). Sistemik JİA'da serum ve sinovyal sıvıda TNF-α düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Sistemik JİA'da 'kalgranulinler' olarak bilinen fagosit spesifik kalsiyum bağlayan proteinlerin serum konsantrasyonlarının 20 kat artmış olduğu

bildirilmiştir (41). Bu hasta grubunda serum ve sinovyal sıvıda Makrofaj İnhibisyon Faktörü (MİF) düzeyinde artış gösterilmiştir (42). Sistemik JİA ile HLA ilişkisi gösterilmemiştir (35).

Oligoartiküler JİA tanılı hastalarda TNF polimorfizminin anti-TNF tedaviye yanıtı değiştirebileceği belirtilmektedir (43).

Romatoid faktör (RF) pozitif poliartiküler JİA, erişkinde görülen RF pozitif romatoid artrit ile aynı patolojik değişikleri gösterir. Bazı çalışmalarda da entezit ilişkili artritin, spondiloartropati hastalık grubu ile aynı patogenetiğe sahip olduğu gösterilmiştir (31).

***Juvenil İdiyopatik Artrit kliniği***

JİA sınıflandırması farklı prezentasyon, klinik gidişleri olan alt grupları tanımlamaktadır.

***Sistemik artrit***

Çocukluk çağında kronik artritler içerisinde en az sıklıkla görülen tipidir. Tüm JİA vakalarının %10-20'sini oluşturur. Kız ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Çoğunlukla beş yaş öncesinde başlar ancak tüm çocukluk çağında ortaya çıkabilir (27). Aralıklı yüksek ateş ve diğer eklem dışı bulgularla karakterizedir.

Ateş karakteristik olarak günde bir ya da iki kez 39,5 dereceye kadar yükselir. Sonrasında normale ya da normalin altına iner. Ateş gün içinde sabah ve akşam olmak üzere 2 kez pik yapar. Çoğu hastada ateşle beraber vücutta genellikle gövde ve proksimal ekstremitelerde pembe, ateşin düşmesi ile beraber kendiliğinden sönen; bazen kaşıntılı olabilen tipik olarak maküler, ortası soluk, bir santimetreden küçük döküntüler ortaya çıkar. Hastalığın başlangıç dönemlerinde ateş pikleri tipik olmayabilir. Karakteristik ateş pikleri tedavi başladıktan sonra da görülebilir. Genellikle ateşin yükselme döneminde yorgunluk, irritabilite, uykuya eğilim ve kas ağrıları gibi sistemik bulgular belirginleşir; ateşin düşmesi ile birlikte bu yakınmalar geriler (27)(28). Bazen çoklu eklem tutulumunun olduğu,

bir kısmında persistan artritin görüldüğü hem küçük hem de büyük eklemlerin tutulduğu poliartiküler tip hastalık seyri sırasında gelişebilir. Eklem tutulumu başlangıçta oligoartiküler olmasına karşın zaman içinde hastalık çoğunlukla poliartiküler tipe dönüşür. Sıklıkla tutulan eklemler, diz, dirsek, el-ayak bileği ve kalça eklemleridir. Ancak herhangi bir küçük eklemde tutulabilir. Kalça eklemi tutulumu varsa çoğunlukla bilateral ve destrüktif gidişli olur. Genellikle poliartrit geliştikten sonra tipik ateş ve döküntü atakları kaybolur ve hastalık poliartiküler tipten ayır edilemez. Bazen ise hastalık sistemik semptomlar dışında klinik belirti göstermeden ateş ve döküntü atakları halinde yineleyebilir. Daha az sıklıkta hastalar tenosinovit, sinovyal kist, peritonit, miyokardit olmadan valvülit veya beraberinde miyokardit, pulmoner parankimal hastalık, santral sinir sistem tutulumu renal tutulum, krikoaritenoid eklem tutulumuna bağlı olarak stridor ve lenfödem gibi nadir klinik belirtiler ile karşımıza gelebilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde belirgin lenfadenopati ve/veya hepatosplenomegali vardır. Yangısal sürece bağlı olarak karaciğer enzimlerinde hastalığın aktif döneminde hafif yükseklik saptanabilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde plörezi ve perikardit görülür. Ancak bu hastaların çoğu asemptomatiktir ve perikardit ve miyokardit steroid tedavisine çok hızlı yanıt verir. Artrit bu semptomlara eşlik edebilir ya da haftalar, aylar sonra ortaya çıkarak ve tanıyı zorlaştırabilir. Sistemik artriti olan hastalarda genellikle semptomlar şiddetlidir. Ancak nadiren hastaların ciddi ağrıları olur. Bu durumda maliynite şüphesi dışlanmalıdır. Sistemik artriti olan hastalar serözit ile başvurabilirler. Bunların %33'ü perikardittir. Ateş ve diğer semptomların altı aydan daha fazla devam etmesi nadirdir. Sistemik JİA tanılı hastalarda 100.000/mm3'ü aşan belirgin lökositoz görülebilir. Belirgin sola kayma ve CRP, ferritin, C3 ve C4 düzeyinde yükselme, belirgin olarak normositik normokrom ya da mikrositik hipokrom karakterde kronik hastalık anemisi vardır. Hastaların %40'ında görülen belirgin aneminin nedeni demir eksikliği, etkisiz eritropoez yetersiz beslenme ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan gastrointestinal kayıp olabilir. Sistemik başlangıçlı JİA tanılı hastaların hemen tamamında ANA ve RF negatif ve ESH belirgin olarak yüksek, çoğunlukla 100 mm/saat'ten fazladır. Tüketim koagülopatisi ve karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozukluk görülebilir. Akut faz göstergesi olan ferritin belirgin olarak artmıştır.

Yüksek ESH ve süregelen inflamasyonun diğer bulguları eşliğindeki düşük ve hatta normal trombosit sayısı farklı bir tanıyı (lösemi, sepsis) ya da tüketim koagülopatisi ile komplike olmuş JİA'yı işaret edebilir. Sistemik artriti olanlarda orta şiddette koagülopati sık görülür. Ancak hastaların küçük bir kısmında hastalığın erken döneminde Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS ya da Hemofagositik Sendrom) gelişebilir. MAS yaşamı tehdit edici bir hastalıktır. Bu hastalarda tipik olarak; orta/ağır DİK (trombositopeni, artmış fibrin yıkım ürünü, artmış fibrin D-dimer, azalmış fibrinojen, uzamış protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı) vardır. MAS'lı hastalarda ayrıca belirgin olarak azalmış eritrosit sedimentasyon hızı, ağır anemi, lökopeni, karaciğer fonksiyon bozuklukları (düşük albümin ve artmış transaminaz düzeyleri) görülür. MAS, poliartritli hastalarda da bildirilmiş ve özellikle Ebstein Barr virüsü (EBV) gibi viral enfeksiyonlar, nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİİ) vb. ilaçlar, intramusküler altın preparatları ve sülfasalazine bağlı olarak gelişebileceği öne sürülmüştür. MAS'ın görülmesi için hastaların tipik sistemik başlangıçlı dönemde olmasına gerek yoktur. Hastalarda süreğen ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve ensefalopati vardır. Kesin tanı kemik iliği aspirasyonu ve doku biyopsilerinde hemofagositozun gösterilmesi ile konur. Sistemik başlangıçlı JİA'lı hastalarda genellikle üveit görülmez. JİA'ya ikincil olarak gelişen AA tipi amiloidoz hastalığın önemli komplikasyonlarından birisidir. Amerika'da nadir görülmesine karşın, Avrupa'da %5 oranda görülebileceği bildirilmiştir. Bu hastalarda büyüme-gelişme geriliği sıklıkla görülür. Bu durum aktif hastalık, yetersiz beslenme ve kullanılan kortikosteroide bağlı olabilir. Ancak aktif hastalığın kontrol altına alınması ve remisyonu ile birlikte normal büyüme yakalanabilir. Juvenil idiyopatik artritlilerde mortalite oranı Amerika'da%1'in altındadır. Ancak sistemik JİA'lılarda15 yıllık sürvi %86'yı geçmemektedir.

IL-1, IL-6, IL-18 ve fagosit özgül S100 proteinlerinin hastalık aktivitesi ve ikincil komplikasyonlar ile ilişkili bulunmuştur (44).

Yüksek doz veya uzun süreli steroid tedavisine yanıtsız hastalarda anti IL-1 ve anti IL-6 gibi yeni tedavi arayışları denenmektedir (45)(46).

***Oligoartrit***

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA alt grubu olup JİA vakalarının %40-60 kadarı bu formdadır. Sıklıkla 1-4 yaşları arasında başlar ve kızlarda daha sık görülür(27).

ILAR sınıflandırmasına göre dışlayıcı kriterler; başlangıç yaşının altı yaştan büyük olduğu erkek hastalar, ailede psöriazis öyküsünün olması, birinci derece akrabada HLA B27 pozitif hastalık olması, RF pozitifliğidir. Hastalarda asimetrik artrit, altı yaştan önce başlangıç ve yüksek sıklıkta ANA pozitifliği ve yüksek iridosiklit (ciddi görme bozukluğuna sebep olabilen kronik nongranülomatöz anterior üveit) gelişme riski mevcuttur.

ILAR sınıflandırmasına göre oligoartrit iki alt tipe ayrılır;

A. Sürekli (persistan) oligoartrit: Dört veya daha az eklem tutulumu olur;

B. Uzamış (extended) oligoartrit: İlk altı aydan sonra hastalık dörtten fazla eklemi etkiler.

Uzamış oligoartrit nispeten daha ciddi klinik gidiş göstermekle birlikte klinik bulgular başlangıç yaşı tutulan eklemlerin asimetrik olması açısından alt gruplar benzerlik göstermektedir (31). Üst ekstremite tutulumu olması, başlangıçta ESH yüksekliği olması uzamış tip gelişimi için prediktördür. Uzamış alt tip oligoartrit hastalarının %50'sinde görülebilir (47)(48).

Oligoartrit daha çok alt ekstremitenin hastalığıdır. En sık diz, ikinci sıklıkta ayak bileği tutulumu olur. Hastaların %30-50'sinde başlangıçta tek eklem tutulumu mevcuttur (31). Üst ekstremitenin büyük eklemleri tutulur, ancak bu hastalık tipi için karakteristik değildir. El ve ayağın küçük eklemleri nadiren tutulur (28). Kalça tutulumu oligoartiküler JİA'da hemen hiç bir zaman ilk belirti değildir (25). Eklem bulguları genellikle geriler, ciddi bir fonksiyon kaybına yol açmaz (25). Yakınmalar sinsi veya ani başlangıçlı olabilir. İlk yakınma genellikle istirahat sonrası topallamadır. Hasta genelde başlangıçta farkında değildir. Sabah sertliği geçtikten sonra hasta koştuğunda topallama daha belirgin hale gelir. Eklemde şişlik, kızarıklık, ısı artışı da görülebilir. Ateş, yorgunluk ve kilo kaybı

gibi genel hastalık belirtileri nadiren görülür (28). Akut faz reaktanları genelde normal veya hafif yükselmiş saptanır. ANA, hastaların %70-80'inde pozitif saptanır ve artmış iridosiklit riskini gösterir (47). Başlangıç EİA'deki ağrılı akut iridosiklit tablosunun aksine sinsi ve genellikle tamamen asemptomatiktir. Kronik iridosiklit RF negatif poliartrit veya psöriatik artritte özellikle de hasta ANA pozitif hastalarda görülebilir.

Erken dönemde ufak eklem tutulumu hastalık seyrinde tutulan eklem sayısının artabileceğini ya da sedef artropatisinin gelişebileceğinin habercisi olabilir. Psöriatik artritte, oligoartiküler başlangıç 3:4 oranında görülmektedir. Oligoartrit ve entezopati (fasya, tendon ve ligamanların kemik ile birleşim yerlerindeki ağrılı inflamasyon) olan çocuklarda Juvenil spondiloartropati şüphesi vardır. Anti-nükleer antikor %40-60 pozitif bulunmaktadır. Hastaların tümünde RF negatiftir (28).

***Poliartrit***

Poliartiküler JİA, hastalığın ilk altı ayında beş ya da daha fazla eklemde artrit olması şeklinde tanımlanmaktadır. Bu grup tüm JİA vakalarının yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Hastalık 1-3 ve 8-10 yaşlarında yoğun olarak görülür ve vakaların yaklaşık %75'i kızdır. 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 temporomandibuler eklem sıklıkla tutulur. Genelde hem büyük hem de küçük eklemlerde tutulumla karakterizedir. Herhangi bir sinovyal eklem tutulumu görülebilir. Ancak lumbotorasik eklem tutulumu çoğunlukla yoktur. Artrit başlangıçta simetrik olabilir, bazen de asimetrik poliartrit görülebilir. Başlangıçta bir kaç eklem tutulumu şeklinde başlayıp zamanla poliartrit şeklini alır. Elin küçük eklemleri tutulumu ve el bileği eklemlerinin simetrik olarak tutulumu tipiktir. Daha büyük eklem tutulumu, kalça, boyun, omuz, temporomandibuler eklem tutulumu hastaların yaklaşık %50'sinde görülebilir. Apofizyal eklemlerin servikal çıkıntısı sıklıkla tutulur ve atlantoaksiyal subluksasyon riski mevcuttur.

Kalça tutulumu özellikle ağır olabilir ve 20 yaşından önce eklem replasmanına ihtiyaç duyulabilir (28).

Kronik inflamasyona bağlı olarak orta derecede kronik hastalık anemisi vardır. Aktif hastalık döneminde genellikle orta derecede lenfadenopati ve hepatosplenomegali vardır. Hastalığın aktivitesinin derecesine göre belirgin olarak büyüme gelişme geriliği görülebilir. Karaciğer enzimlerinde hastalığın aktivitesi ve kullanılan tedaviye bağlı olarak yükseklik olabilir. Aktif hastalığın ortadan kalkmasıyla normale döner. Başlangıçta üveit olmamakla birlikte hastaların %5'inde hastalık seyri sırasında üveit gelişebilir.

Romatoid faktör pozitif (seropozitif) ve romatoid faktör negatif (seronegatif) olmak üzere ikiye ayrılır.

*Romatoid faktör pozitif poliartrit:*

En az 3 ay ara ile bakılan iki romatoid faktör (RF) IgM pozitif değeri olan hastalar bu gruba alınırlar. RF pozitif hastalık tüm JİA hastalarının %5–10'unu oluşturur. Bu alt tip erişkinlerde görülen RF pozitif romatoid artrit ile hemen hemen aynıdır ve genelde adölesan kızlarda görülür. Tipik prezentasyonda el ve ayak küçük eklemleri simetrik olarak tutulur. Hastalık başlangıcında büyük eklemler, genellikle diz ve bilek, küçük eklemlerle birlikte tutulabilir. Hastaların üçte birinde dirsek ve önkolda klasik romatoid nodüller görülebilir. Bazen hastalık oligoartiküler asimetrik başlayabilir (49).

*Romatoid faktör negatif poliartrit:*

RF negatif saptanan poliartritli hastalar bu gruba alınırlar. RF negatif hastalık ise tüm JİA hastalarının %20–30'unu oluşturur. RF pozitif poliartrit kadar iyi tanımlanmamıştır ve muhtemelen en heterojen grubu oluşturur. En az üç alt grup tanımlanabilir. İlk alt grup ilk altı ayda tutulan eklem sayısı dışında erken başlangıç yaşı, cinsiyet, ANA pozitifliğinin ve iridosiklit sıklığının yüksek olması gibi özellikleri ile erken başlangıçlı oligoartiküler JİA'ya benzemektedir. Bu nedenle bir görüşe göre bu alt grup erken başlangıçlı oligoartiküler JİA ile aynı hastalık olup daha şiddetli ilerleyen formudur. İkinci alt grup erişkin başlangıçlı

RF negatif romatoid artrit ile benzerlik göstermektedir. Geniş ve küçük eklemlerde simetrik sinovit, okul çağında başlangıç, ESH yüksekliği, ANA negatifliği görülür. Üçüncü alt grup kuru sinovit olarak bilinir. Bu hastalarda eklem şişliği önemsiz olup daha çok eklemde tutukluk, fleksiyon kontraktürleri saptanır; ESH normal ya da hafif yüksektir. Bu alt grup tedaviye dirençlidir ve destrüktif gidişlidir (50)(26).

***Entezit ilişkili artrit (EİA)***

Entezopati, tendonların kemiğe yapışma bölgelerinin inflamasyonudur. Entezit ve artrit ile karakterli olan bu grup hastalık daha çok altı yaş sonrası erkekleri etkiler. Hastaların yaklaşık %60'ında HLA B27 pozitif saptanır. Bu grupta yer alan çocukların en önemli özellikleri RF ve ANA'larının negatif olması, entezopatilerinin ve alt ekstremite artrit ya da artraljilerinin olmasıdır. Entezit en sık aşil tendonunda, bunun yanında plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yeri tarsal alanda görülür. Artrit daha çok alt ekstremite eklemlerinde görülür. Hastalarda artritin ortaya çıkışını ateşli hastalıklar ya da travma provoke edebilir. Diğer alt tiplerden farklı olarak prezentasyonda kalça tutulumu sıktır. EİA'de hastalık seyri yineler tarzda ve orta şiddettedir. Bazı hastalarda kalça ve spinal eklem tutulumu ve ankilozan spondilit kliniği gelişir.

Bu grup hastalar son 20 yıldan bu yana Pediatrik Romatoloji'nin önemli tartışma konularından birisini oluşturmaktadır. Çünkü bu çocuklar hem JİA özelliklerini hem de juvenil spondilartropati özelliklerini taşımaktalardır. EİA tanılı çocuklarda erişkinlere göre çok daha fazla ekstraaksiyel semptomlar görülse de spondiloartropatiler grubunda değerlendirilir. Bu terim juvenil ankilozan spondilit ve izole periferik artrit, entezit, tendinit, daktilit ile giden daha önce seronegatif entezit ve artrit sendromları olarak bilinen çoğu andiferansiye spondiloartropatileri kapsar. EİA ile ilgili ILAR kriterleri psöriatik artrit reaktif artrit juvenil spondiloartritler içerisinde değerlendirilmediği ve inflamatuvar barsak hastalığında görülen artrit sadece hastalığın tanımlayıcısı olarak değerlendirildiği için eleştirilmiştir (51).

Akut semptomatik üveit entezit ile ilişkili artritli hastaların yaklaşık %10-20'sinde görülür. Üveit akut, ağrılı ve fotofobik iritis, sklera ve konjonktivanın belirgin kızarıklığı ile karakterizedir. Üveit tek taraflı ve ataklar halinde belirginleşebilir. Hatta iskelet yakınmalarından önce kendini gösterebilir. Yani akut, tekrarlayıcı, bazen tek taraflı olabilen ön üveit durumunda gelişebilecek spondilit ve alt ekstremitelerin asimetrik büyük eklem artriti akılda tutulmalıdır. Tutulan eklemler ayak bileği, kalça, diz ve metatarsofalengeal eklemlerdir. Akut anterior üveitin HLA B27 pozitif olan hasta grubunda gelişme olasılığı daha yüksektir.

Eklem tutulumu NSAİ ilaçlara hızla yanıt verir. Artropati yineler tarzda sürebilir ve bazen de uzun süren tam ya da parsiyel remisyonlar olabilir. Eklemlerde sekel oluşma oranı diğer gruplara göre oldukça azdır.

***Psöriatik Artrit***

Artriti ve psöriazisi olan çocuklarda daktilit, tırnakta noktalanma veya onikolizis ve ailede birinci derecede akrabada psöriazis öyküsü bulunması durumun ikisinin bulunması ile konur. Sedef artropatisi daha önce seronegatif spondilartritler grubunda ele alınmaktaydı. Giderek daha iyi tanımlanması sonucu, kendi ismi ile anılabilecek kadar belirleyici özellikleri olduğu kararına varıldı. Sadece spondilit ve sakroileit ile seyreden tipi yine juvenil spondiloartropatiler arasında değerlendirilmektedir. Genellikle 9-12 yaşlar arasında başlar ve kız çocuklarında daha sık görülür (kız erkek oranı 3: 2'dir). Southwood'un önerdiği Juvenil psöriatik artrit (JPsA) tanı ölçütleri; majör olanlar artrit ve tipik sedef plakları, minörler ise daktilit, yüksük tırnak, sedefe benzer döküntü, ailede sedef öyküsünün bulunmasıdır. Kesin JPsA için 1 majör ve 3 minör ya da 2 majör kriter gerekmekte, olası tanı içinse 1 majör ve 2 minör yetmektedir. Artrit %50 olguda cilt lezyonlarından önce ortaya çıkar. Eklem tutulumu değişik tablolar gösterir. Tipik olarak küçük eklemleri tutan asimetrik oligo veya poliartrit olarak başlar. Distal interfalengeal eklem tutulumu sedef artritini düşündürür. Genellikle bir ya da birkaç parmağın hem metakarpofalangeal, hem proksimal interfalengeal ve distal interfalengeal eklemi tutulur ve sosis parmak denilen görüntü ortaya çıkar.

Bu görüntü artrit yanında fleksör tenosinovit ile de oluşur. Hastaların %20-40 kadarında bu klinik tablo vardır. Etkilenen parmak tırnaklarında çukurcuklar (nail pitting) görülür. Bazı hastalar ise seropozitif poliartiküler JİA'dakine benzer simetrik poliartrit ile karşımıza gelebilir. Hastaların bir bölümünde ise sakroileit ve spondilit tipi tutulum olabilir. Sakroileit genelde tek taraflıdır. Juvenil psöriatik artritte (JPsA) aksiyel tutulum erişkinlere oranla azdır. Erişkinlerden bir farkı da artroplasti gerektiren kalça tutulumunun çocuklarda daha fazla olmasıdır.

Sedefin deri bulguları bazen çok belirgin ve yaygın olabilir. Ancak bazı olgularda özellikle aramak gerekebilir. Tipik olarak sedef plakları eklemlerin ekstansör yüzlerine, saçlı deriye, umblikal çukura, perineye yerleşir. Tırnaklardaki sedef bulguları da oldukça tipiktir. Yüksük tırnak görünümü, subungal hiperkeratoz, onikoliz gibi değişiklikler artritle seyreden sedef olgularında %60 oranında görülmesine karşılık, artrit olmayanlarda %30–40 kadardır. Kronik ön üveit JPsA'te %17 oranında görülmekte ve bunların %60-70'inde ANA pozitif olarak bulunmaktadır. Üç-altı ay aralarla biyomikroskopla göz muayenesi gerekmektedir.

***Andiferansiye artrit***

Andiferansiye alt grubu belli bir grubu ifade etmekten çok tanı kriterlerini tam doldurmayan ya da birden çok alt gruba uyan vakaları ifade eder.

***Juvenil idiyopatik artrit tanısı***

Juvenil idiyopatik artritin tanısı tamamı ile klinik ölçütlere dayanılarak yapılmaktadır. Juvenil idiyopatik artrit tanısının konulabilmesi ve tam klinik tablonun oturması bazen uzun bir zaman alabilir. Hastalar başlangıçta farklı tanılar ile izlenebilir. Hastalığın özgün bir laboratuvar verisi yoktur. Laboratuvar verileri yalnızca ayırıcı tanıda, alt grupları ayırmada ve izlemde yardımcı olmaktadır. Tanıda mutlaka her hastaya göz ön kamara muayenesi yapılmalıdır.

Juvenil idiyopatik artritte en büyük sorun tanı konulmasından çok hastalık aktivitesinin nasıl değerlendirileceği konusunda yaşanmaktadır. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde JAFAR (Juvenile Arthritis Functional

Assesment Report), JAFAS (Juvenile Arthritis Functional Assesment Scala) ve CHAQ (Childhood Health Assesment Questionnaire) testleri kullanılmaktadır. JİA'te özellikle CHAQ testi çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu test Türkçe'ye uyarlanmıştır (Tablo 2).

***Tablo 2.*** *Çocukluk çağı sağlık değerlendirme anketi (25)*

Bu bölümde, çocuğunuzun hastalığının onun günlük yaşam faaliyetlerini nasıl etkilendiğini öğrenmek istiyoruz. Bu sayfanın arkasına kendi görüşlerinizi ekleyebilirsiniz. Aşağıdaki soruları yanıtlarken, BİR ÖNCEKİ HAFTAYI GÖZ ÖNÜNE ALIN ve lütfen çocuğunuzun günlük hareket yeteneğini en iyi tanımlayan tek bir yanıtı işaretleyiniz. Soruları yanıtlarken, SADECE HASTALIKTAN DOLAYI ORTAYA ÇIKAN GÜÇLÜKLERİ VE KISITLILIKLARI BELİRTİNİZ. Sorgulanan, çocuğunuzun yaşıtlarının da yapması beklenmeyen bir iş ise, lütfen "Uygulanamaz" kutusunu işaretleyiniz. Örneğin eğer çocuğunuz herhangi bir hareketi HASTALIK NEDENİ İLE DEĞİL DE yaşı küçük olduğu için yapmakta zorlanıyorsa, lütfen bunu "UYGULANAMAZ" olarak işaretleyiniz.

| | Hiç zorlanmadan | Biraz zorlanarak | Çok zorlanarak | Yapamıyor | Uygulanamaz |
|---|---|---|---|---|---|
| **Giyinme ve Kişisel Bakım** | | | | | |
| Çocuğunuz | | | | | |
| Ayakkabı bağlarını bağlayabilmek ve düğmelerini ilikleyebilmek dahil, kendi başına giyinebiliyor mu | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Saçını yıkayabiliyor mu | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Çoraplarını çıkarabiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| El tırnaklarını kesebiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| **Ayağa Kalkma** | | | | | |
| Çocuğunuz | | | | | |
| Alçak bir sandalyeden veya yerden ayağa kalkabiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Yatağa girip çıkabiliyor veya bebek karyolasında ayakta durabiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| **Yemek Yeme** | | | | | |
| Çocuğunuz | | | | | |
| Tabağındaki eti kesebiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Bir fincan ya da bardağı ağzına götürebiliyor mu? | | | | | |
| Cips paketini açabiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| **Yürüme** | | | | | |
| Çocuğunuz | | | | | |
| Ev dışında düz yolda yürüyebiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Beş tane basamağı çıkabiliyor mu ? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |

Yukarıdaki işleri yapmak için çocuğunuzun genellikle kullandığı yardımcı alet ve cihazları lütfen işaretleyiniz:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Baston | ❑ | – Giyinmek için kullanılan aletler ( düğme ilikleme aleti, fermuar çekme aleti, uzun saplı ayakkabı çekeceği, vs.) | ❑ |
| Yürüteç | ❑ | – Çevresi kalınlaştırılmış kalem veya özel gereçler (çatal, kaşık, bıçak vs.) | ❑ |
| Koltuk değneği | ❑ | – Özel yapılmış veya desteklenmiş sandalye | ❑ |
| Tekerlekli sandalye | ❑ | – Diğer ( lütfen belirtiniz .....) | ❑ |

Çocuğunuzun HASTALIĞINDAN DOLAYI başka bir kimsenin yardımına ihtiyaç duyduğu durumları işaretleyiniz.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Giyinme ve kişisel bakım | ❑ | – Yemek yeme | ❑ |
| Ayağa kalkma | ❑ | – Yürüme | ❑ |

***Tablo 2.*** *Çocukluk çağı sağlık değerlendirme anketi (devamı)*

| | Hiç zorlanmadan | Biraz zorlanarak | Çok zorlanarak | Yapamıyor | Uygulanamaz |
|---|---|---|---|---|---|
| **Vücut Bakımı (Hijyen)** | | | | | |
| Çocuğunuz | | | | | |
| Tüm vücudunu yıkayıp, kurulanabiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Banyo küvetinde yıkanabiliyor mu? (küvete girip, çıkabiliyor mu?) | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Tuvalet veya lazımlığa oturup kalkabiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Dişlerini fırçalayabiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Saçlarını tarayıp fırçalayabiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| **Uzama** | | | | | |
| Çocuğunuz | | | | | |
| Başının üzerindeki bir yerden ağır bir oyuncak kutusunu veya bir kitap alıp aşağı indirebiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Giysi veya bir kağıt parçasını almak için yere eğilebiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Bir kazağı başından aşağı geçirebiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Omuzlarının üzerinden geriye bırakmak için boynunu çevirebiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| **Tutma** | | | | | |
| Çocuğunuz | | | | | |
| Tükenmez kalem veya kurşun kalemle yazı yazabiliyor veya karalama yapabiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Araba kapısı açabiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Önceden açılmış kavanoz kapaklarını açabiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Musluklari açıp kapayabiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Bir kapıyı açmak için tokmağını çevirip,aynı zamanda kapıyı itebiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| **Faaliyetler (Aktiviteler)** | | | | | |
| Çocuğunuz | | | | | |
| Ayak işleri görebiliyor, alışveriş yapabiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Otomobile, oyuncak arabaya veya otobüse binip inebiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| İki veya üç tekerlekli bisiklete binebiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Ev işlerini yapabiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |
| Koşup oynayabiliyor mu? | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ | ❑ |

Yukarıdaki işleri yapmak için çocuğunuzun genellikle kullandığı yardımcı alet ve cihazları lütfen işaretleyiniz:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Yükseltilmiş tuvalet oturağı | ❑ | – Küvet tutamaçları | ❑ |
| Küvet taburesi | ❑ | – Uzanmak için uzun saplı aletle | ❑ |
| Kavanoz açacağı (önceden açılmış kavanozlar için) | ❑ | – Banyoda kullanılan uzun saplı aletler | ❑ |

Çocuğunuzun HASTALIĞINDAN DOLAYI başka bir kimsenin yardımına ihtiyaç duyduğu durumları işaretleyiniz.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Vücut bakımı (Hijyen ) | ❑ | – Tutma ve açma | |
| Uzanma | ❑ | – Ayak işleri ve ev işleri | ❑ |

**Ağrı:** Çocuğunuzun hastalığından kaynaklanan ağrısının olup olmadığını öğrenmek istiyoruz. **Geçen hafta içinde,** sizce çocuğunuzun hastalığından kaynaklanan ne kadar ağrısı oldu? Ağrının şiddetini göstermek için aşağıdaki çizgi üzerine tek bir işaret koyarak değerlendiriniz.

Ağrısız 0 ——— 100 Çok şiddetli ağrı

**Genel değerlendirme:** Romatizmanın çocuğunuzu etkileyen tüm yönlerini gözden geçirip, onun ne derece etkilendiğini aşağıdaki çizgi üzerine tek bir işaret koyarak değerlendiriniz.

Hiç etkilenmedi 0 ——— 100 Çok etkilendi

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde Amerikan Romatizma Derneğinin (ACR) tanımladığı altı çekirdekli seride en az 3 veride %30 ya da %50 düzelmenin olması aranır (Tablo 3).

***Tablo 3.****Juvenil idiyopatik artrit aktivitesinin belirlenmesinde kullanılan 6 çekirdekli yöntemdeki değerlendirme ölçütleri(52)*

- Hekim toplam iyilik değerlendirmesi (Görsel analog skala)
- Aile ve hasta sağlık değerlendirmesi (Görsel analog skala)
- İşlevsel etkilenim (CHAQ-Türkçe değerlendirmesi)
- Aktif eklem sayısı
- Hareket yeteneği kısıtlanmış eklem sayısı
- Eritrosit çökme hızı
  - Bu değerlendirme yönteminde 6 ölçütten en az 3'ün de %30'dan çok iyileşme olmaması yanıtsızlık,
  - 6 ölçütün üçünde %30 ile %50 arasında iyileşme saptanması göreceli (parsiyel) yanıt ve daha yüksek oranda iyileşme olması ise tam yanıt olarak kabul edilmektedir.

### *Juvenil İdiyopatik Artrit İlaç tedavisi*

JİA tedavisi farmakolojik ve fiziksel tedavi, psikososyal desteği içeren kombine tedavi yaklaşımını içerir. Her ne kadar hastalığın kesin tedavisi bulunamamış olsa da tedavi yaklaşımlarındaki önemli gelişmeler sayesinde son on yılda prognoz belirgin iyileşmiştir. Tedavinin amacı hastalığın tam kontrolünü sağlamak yanında fiziksel ve psikososyal bütünlüğün sağlanması, hastalıkla ya da tedaviyle uzun dönem komplikasyonların engellenmesini sağlamaktır. Bu nedenle hastalık aktivitesi, tedavi monitorizasyonu hasar açısından hastaların uzun dönem izlenmesi gereklidir (53)(54)(55).

JİA tek bir hastalık olmadığı için tedavi yaklaşımı alt tipler arasında farklılık göstermektedir. Hangi hastada tam iyileşme sağlanabileceği ya da eklem hasarı ve sekel oluşabileceği hastalık başlangıcında saptanamadığı için kesin bir tedavi yaklaşımı yapılamamaktadır.

NSAİİ bu hastalık grubunun birincil basamak tedavi yaklaşımını oluşturmaktadır. Tedavide önemli rolleri mevcuttur ve JİA hastası çocukların çoğunda ilk aşamada NSAİİ kullanılır.

Çocuklarda kullanımı onaylanmış birkaç NSAİİ'dan en çok kullanılanları ibuprofen, naproksen ve indometazindir. Genellikle iyi tolere edilirler ve yan etkiler erişkinlere göre daha az sıklıkta görülür (56).

Triamkinolon veya heksasetonid ile intraartriküler steroid enjeksiyonu hastalık başlangıcında veya süresince sıklıkla başvurulan tedavilerdir. Monoartriküler veya oligoartrtiküler JİA'te NSAİİ ile birlikte veya NSAİİ tedavisinin yerine kullanılabilirler. Bu tedavi yöntemi hızlı etkilidir daha da önemlisi eklem deformitelerine, kontraktürlere sebep olan kısır döngünün kırılmasını sağlayabilmektedirler. İntraartriküler enjeksiyon tedavisi küratif olmamakla birlikte etkisi oldukça uzun sürebilir.

Bu yaklaşımlarla ve uygun fizik tedaviye rağmen hastalık kontrol altına alınamıyorsa daha agresif tedaviler denenmelidir. Orta veya yüksek doz steroid tedavisi NSAİİ'lara cevap vermeyen sistemik JİA alt grubunda kullanılmalıdır. Kortikosteroid tedavisi, sistemik dışındaki JİA alt gruplarında, olası toksik etkilerinin, yararlı etkilerinden fazla olabileceği düşünülerek dikkatli verilmelidir. Diğer tedavilere cevap vermeyen yaygın poliartriti olan hastalarda veya ikinci kademe ilaç tedavilerinin tam etkinliklerinin oluşmasına kadar geçen sürede düşük doz prednizon tedavisi kullanılabilir.

Metotreksat persistan aktif artritte tedavi etkinliğinin iyi olması ve toksik etkilerinin tolere edilebilir olması nedeniyle ikinci kademe ilaç tedavisi olarak tercih edilmektedir (57)(58). Tedavi etkinliğinin görülebilmesi için genellikle 6-12 hafta geçmesi gerekmektedir. Tedavi sırasında folik asit veya folinik asit takviyesi karaciğer enzimlerinin yükselmesini engelleyebilir (58). Konvansiyonel tedavi seçeneklerine dirençli hastalarda biyolojik ajan kullanımı çok önemli bir tedavi seçeneği haline gelmiştir. Yapılan kontrollü bir çalışmada metotreksat tedavisini tolere edemeyen veya tedaviye dirençli olan hastalarda haftada 2 kez 0,4 mg/kg dozda etanarcept kullanımının etkinliği kanıtlanmıştır (59). Sonrasında yapılan çalışmalar ile de tedavinin etkinliğini ve güvenilirliğini onaylanmıştır (59)(60). Etanarcept pediatrik kullanım için onaylanan tek anti-TNF ajan olmakla birlikte adalimumab, infliksimab gibi diğer ajanlar ile ilgili de kontrollü çalışmalar yapılmıştır (61)(59).Etanarcept ve infliksimab tedavi etkinliği ile ilgili

raporlar bu ajanların juvenil spondiloartritli hastaların tedavisinde önemli rolünün olabileceğini göstermektedir (62)(63). Anti-TNF ajanların çocuklarda toleransı iyi olmakla birlikte özellikle uzamış kullanımda potansiyel yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (63). TNF inhibitörü alan hastalarda tüberküloz reaktivasyonu bildirilmiş olduğu için biyolojik ajan tedavisi başlanmadan hastalar mutlaka tüberküloz açısından taranmalıdır (64).

Spesifik bazı durumlar için farklı ajanlar önerilebilmektedir. Juvenil SpA'li ve geç başlangıçlı oligoartritli hastalarda sülfasalazin tedavisinin faydalı olabileceği gösterilmiştir (65)(51).

## Kalprotektin

Kalprotektin en fazla nötrofillerde ve mononükleer fagositer hücrelerin bazı alt gruplarında bulunmaktadır. Nötrofillerde toplam sitozol proteinlerinin yaklaşık yarısını kalprotektin oluşturur. Kalprotektin uyarılmış nötrofiller ile monositlerden salınır ve hücre parçalanması ve ölümü sırasında açığa çıkar. Hücre ölümünden sonra kalprotektin, mikrobisidal nükleohistonlarla birlikte abse ya da inflamasyon sıvısına salınır (66). Ayrıca kalprotektin çözülmüş halde plazmada, idrarda, bağırsak sıvısında, çeşitli vücut sıvılarında ve gaitada bulunur (67)(68).

Kalprotektine kalsiyum bağlanmasıyla, MRP8/14 heterodimerik kompleks tetramerize olur ve heterotetramer haline dönüşür. Heterotetramer durumu diğer proteinlerin bağlanmasına olanak verir. Kalprotektinin diğer S100 ailesi üyelerinden daha fazla çinko bağlama özelliği vardır. Hem MRP8 hem de MRP14 histidin temelli Zn bağlayıcı sıralar (His-X-X-X-His motif) içerir. Bunlar kalprotektinin anti bakteriyel aktivitesinde rol oynar. Kalprotektinin CD36 ve RAGE (receptor for advanced glycation endproducts/ ilerlemiş glikasyon son ürün reseptörü) reseptörleri üzerinden etki ettiği düşünülmektedir. Reseptörlerle etkileşim sonrasında aktivatör protein-1 (AP-1), NF-κB ve diğer transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu olur. Böylece akut ve kronik inflamasyon, tümör gelişimi ve doğal immün yanıt gibi biyolojik etkiler ortaya çıkar. Ayrıca kalprotektinin monositlerdeki CD11b ekspresyonunu artırarak ve transendotelyal migrasyon mekanizmasında yer alarak inflamatuvar süreçte rol oynadığı da

düşünülmektedir (69). Kalprotektinin hücre adezyonunda önemli görevleri olduğu gösterilmiştir. MRP 14 alt ünitesi, endotelde bulunan heparan sülfat proteoglikanlarıyla ilişkiye girerek lökositlerin ekstravazasyonu ve endotele adezyonunda rol oynar (70).

Monositlerin aktive endotelle karşılaşması sonucu kalprotektin salınımı olur, bu da inflamasyon sırasında çeşitli vücut sıvılarındaki yüksek kalprotektin düzeylerini açıklamaktadır (71).

Kido ve ark. kalprotektin salınım mekanizmasını araştırmak üzere yaptıkları çalışmada insan kanından elde ettikleri nötrofilleri porfiromonas gingivalis lipopolisakkaritleri ile uyarmışlar ve kalprotektin sentezinin arttığını gözlemlemişlerdir. Sonra NF-κB inhibitörü verdiklerinde kalprotektin salınımının azaldığını gözlemlemişler ve bu bulgularla insan nötrofillerinden kalprotektin salınımının NF-κB yoluyla olabileceğini savunmuşlardır (72).

Kalprotektinin antimikrobiyal ve apoptozisi başlatıcı özelliği vardır. Kalprotektin, çinko bağlayarak matriks metalloproteinazları ile embriyo gelişiminde, yara iyileşmesinde, anjiyogenezde, inflamasyon ve kanserde rol oynayan çinko bağımlı enzimleri inhibe eder. Bu yönüyle vücuttaki birçok fizyolojik sürecin düzenlenmesinde görev alır (67). Kalprotektin aynı zamanda çinko ile yarışarak mikrobiyal çoğalmayı durdurur. Nötrofil ve diğer kalprotektin taşıyan hücrelerin sitoplazmalarına mikrobiyal ajanların girmesini engeller. Kalprotektin sentezinde proinflamatuvar sitokinlerin yanı sıra genetik faktörler de etkilidir.

Ekstraselüler matriks proteinleri TNF-α, IL-6 ve süper oksit anyonlarının üretimini artırdığı gibi kalprotektin üretimini de artırmaktadır. Yüksek TNF-α seviyeleri ile kalprotektin ekspresyonu arasındaki ilişki insan alveolar makrofajlarında gösterilmiştir (73). Fekal kalprotektin kolonik bakteriyel parçalanmaya dirençlidir, oda ısısında bir hafta süre ile stabil kalmaktadır, 'Enzyme linked immunosorbent assay'(ELISA) ile düzeyi ölçülebilmektedir (68).

Serum ve çeşitli vücut sıvılarındaki kalprotektin düzeyleri klinikte inflamasyon belirteci olarak kullanılabilir. Devam eden inflamasyon ve nötrofil

döngüsü varlığında plazma, sinovyal sıvı, idrar ve gaitada artmış kalprotektin düzeyleri saptanır (68)(74). Fekal kalprotektin inflamasyonda regülatuvar rol oynamaktadır ve gastrointestinal sistemde inflamasyonu saptamada oldukça sensitif bir belirteçtir. Fekal kalprotektin inflamatuvar barsak hastalıkları ile noninflamatuvar barsak hastalıkları ayırıcı tanısında kullanılan noninvaziv ve hastalar tarafından kabul edilen bir belirteçtir. Fekal belirteçler, İBS ve İBH ayırıcı tanısında, İBH varlığında hastalık aktivitesi ile İBH'nda tedaviye yanıtı değerlendirmek ve hastalık nüksünü erken saptamak için kullanılır. 30 çalışmayı kapsayan bir meta analizde erişkinlerde 50µg/g altındaki değerler ile endoskopik ve histopatolojik hastalık aktivitesi paralellik göstermektedir (75). Tibble ve ark. tarafından 602 kişiyi kapsayan çalışmada fekal kalprotektinin organik hastalıkları belirlemedeki sensitivitesi %89, spesifitesi %79 olarak saptanmıştır (76). Van Roon ve ark. tarafından yapılan meta analizde İBH tanısında fekal kalprotektin CRP, ESH, anti-saccharomyces cerevisiae antikor, perinükleeranti-nötrofilik sitoplazmik antikora göre daha üstün bulunmuştur (75). Klinik olarak remisyonda olan hastalara yapılan kolonoskopi sonucu anormal histopatolojik bulguları olan hastalarda fekal kalprotektin düzeyleri belirgin yüksek saptanmıştır (71). Fekal kalprotektin İBH'a spesifik değildir, bakteriyel gastroenterit, viral gastroenterit, helikobakter pilori gastriti, gastroözefajial reflü, giardia, divertikülit, kolorektal kanser, gastrik karsinom, NSAİİ kullanımı, Çölyak hastalığı (tedavi almayanlarda), mikroskopik kolit, karaciğer sirozu, obezite gibi durumlarda anormal fekal kalprotektin düzeyleri karşımıza çıkabilmektedir (24)(77).

# GEREÇ VE YÖNTEM

## Hasta seçimi

Araştırmamız, Ağustos 2013- Mart 2014 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmasını takiben Çocuk Romatoloji kliniğinde JİA tanısı ile izlenen, yaşları 3-17 yıl arasında olan çalışmaya katılmayı kabul eden 50 çocuk hasta alınmıştır.

Juvenil İdiyopatik Artrit (JİA) tanısı uluslararası Edmonton 2001 kriterlerine göre JİA tanısı ile izlenen 48 hasta ve 25 sağlıklı kontrol araştırmaya alınmıştır. Katılımcıların, sosyodemografik özellikleri, hastalık alt grupları, kullanmakta oldukları anti-romatizmal tedaviler kaydedilmiştir. Hastaların sınıflandırılması ILAR (Uluslararası Romatoloji Birliği) kriterlerine uygun olarak yapılmıştır. Tüm hastaların tam fizik muayeneleri yapılmış ve hastalık aktivite skoru, gastrointestinal sistem ile ilişkili belirtiler sorgulanmıştır. Hastalardan hastalık aktivitesinin belirlenmesi amacıyla hemogram, sedimentasyon, CRP rutin olarak istenmektedir. Bu rutin tetkikler alınırken gaita örnekleri de alınmıştır

Kontrol grubu olarak hasta grubu ile aynı yaş ve cinste olan, enfeksiyonu ve sistemik bir hastalığı olmayan ve herhangi bir ilaç almayan, tamamen sağlıklı 25 çocuk alınmıştır.

## Fekal Kalprotektin Testi

### *Örnek Toplanması ve Depolanması*

Kalprotektin testi için 50-100 mg gaita örneği gerekmektedir. Toplanmış gaita örnekleri düz gaita kaplarında toplanarak buzdolabında 2-8°C'de 6 güne kadar saklanabilir. Dondurma işlemi ile nötrofillerden salınabilecek kalprotektinler nedeniyle kalprotektin düzeyleri bir miktar daha yüksek çıkabilir. Örnekler -20ºC'de en az 4 ay stabil kalmaktadır.

### *Fekal Kalprotektin Testinin Prensibi*

Fekal kalprotektin testi Kalprotektin ELISA kiti kullanılarak dışkı örneğinde Kalprotektin (MRP8/14; S100A8/S100A9) düzeyinin ölçüldüğü bir testtir. Tahlilde 49 hacim ekstraksiyon tamponu ve bir hacim feçes kullanılarak yapılan kısa bir ekstraksiyon prosedürü sonrası sandviç ELISA yöntemi ile kalprotektin ölçümü yapılmaktadır. Mikro titre plaka kalprotektinin heterodimerik ve polimerik kompleksleri için oldukça spesifik olan 'monoklonal capture antikor' ile kaplanmıştır. Kalibratörler, kontroller ve hasta ekstraktları oda ısısında 30 dakika inkübe edilir. Yıkama aşamasından sonra Horseradish peroksidaza (HRP) konjuge olan 'tanımlama antikorları' plak üzerinde kalprotektine bağlanmış olan monoklonal antikorları saptar. İnkübasyon ve sonrasında tekrar yıkama aşamasından sonra mavi renk oluşumuna sebep olan tetramethylbenzidine (TMB) eklenir; bunu da sarı renk oluşumuna sebep olan stop reaksiyon izler. Absorbans 450 nm'de ölçülür.

### *Fekal Kalprotektin Testinin Uygulanışı*

Fekal kalprotektin ELISA yöntemine dayanan ticari bir test olup üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır.

Kalprotektin testi iki basamakta yapılır:

1- Örneklerin ekstraksiyonu
2- ELISA

### *Örneklerin Ekstraksiyonu*

Ekstraksiyon için 1,3 ml kullanıma hazır ekstraksiyon tamponu içeren örnekleme tüpleri kullanılmıştır.

1. Örnekleme çubuğu gaita örneğine (yaklaşık 2 cm) daldırıldı. Tüm olukları doldurabilmek amacıyla örnekleme 4 kez tekrarlandı.
2. Örnekleme çubuğu tekrar örnekleme kabına koyuldu ve sıkıca kapatıldı.

3. Homojenize etmek amacıyla örnek 30 saniye boyunca vortekslendikten sonra; 10 dakika beklendi ve tekrar 30 saniye vortekslendi. Bu aşama gaita örneklem çubuğundan tamamen ayrılana kadar tekrarlandı (Niceliksel sonuçlar alabilmek amacıyla gaita örneğinin ekstraksiyon tamponu ile iyi homojenize edilmesi önemlidir).

4. Ekstraksiyon sonrası tüpler 3'000xg 10 dakika santrifüj edildi. 5 dakikalık kısa santrifüj süresi tortulu solüsyon oluşumuna sebep olabileceği için santrifüj süresi 10 dakika olarak belirlendi (Tortu oluşumu daha uzun süreli santrifüj ile engellenebilmektedir ve uzun santrifüj süresinin kantitatif ölçüme etkisi yoktur).

***ELISA***

Fekal kalprotektin sandviç ELISA yöntemine göre çalışılmıştır. Ölçüm dar veya geniş aralıklı ELISA prosedürüne göre yapılabilir. Prosedür beklenen kalprotektin düzeylerine göre tercih edilmelidir. 600 µg/g'a kadar olan örnekler dar aralıklı 1:50 dilusyon uygulanan (ölçüm aralığı 10-600µg/g), 600µg/g üzerindeki ölçümler için 1:150 dilusyon uygulanan (ölçüm aralığı 30-1800µg/g) geniş aralıklı prosedür kullanılabilir. Bu çalışmada dar aralıklı ELISA prosedürü kullanılmıştır.

*Dar aralıklı ELISA prosedürü uygulanması (Ölçüm aralığı: 10-600µg/g):*

Çalışma öncesi reagentların 18-28°C'de dengede olması önerilir.

1. Dışkı örneği inkübasyon tamponu ile 1:50 oranında dilue edildi ve iyice karıştırıldı. Örneklerin 18-28°C'ye gelmeleri için en az 5 dakika beklendi.

2. Kalibratörün, kontrollerin ve dilue edilmiş örneklerin test edilmesi için yeterli sayıda strip içeren plaka hazırlandı.

3. Her bir kuyu en az 300 µl yıkama tamponu ile iki kez yıkadıktan sonra kuyular boşaltıldı ve kurutma kağıdı üzerine hafifçe vuruldu. Her üç yıkamada bir yıkama tamponu ile en az 20 saniye inkübasyon sağlandı.

4.a. A1+A2‘ye 100µl inkübasyon tamponu pipetlendi.

B1+B2‘ye 100µl kalibratör A pipetlendi.

C1+C2‘ye100µl kalibratör B pipetlendi vb...

b. G1+G2 ve H1+H2‘ye 100µl düşük ve yüksek kontrolleri sırasıyla eklendi.

c. Her bir dilüe edilmiş örnek 100µl olarak ikişerli kuyulara pipetlendi.

5. Plakaların üzeri kapatılarak plak karıştırıcıya (plate rotator) yerleştirildi. 400-600 rpm ayarlanarak 18-28°C’de 30+5 dakika inkübe edildi.

6. Plakaların üzeri açıldı ve kuyular boşaltılarak 3 kez her biri en az 300µl yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyular boşaltıldı ve kurutma kağıdının üstüne hafifçe vurularak kalan yıkama tamponunun da boşaltılması sağlandı.

7. Tüm kuyulara 100µl Enzyme Label (Anti-Calprotectin Ab conjugated to HRP) pipetlendi.

8. Plakaların üzeri kapatıldı ve karıştırıcıda 400-600 rpm, 18-28°C’de 30+5 dakika inkübe edildi.

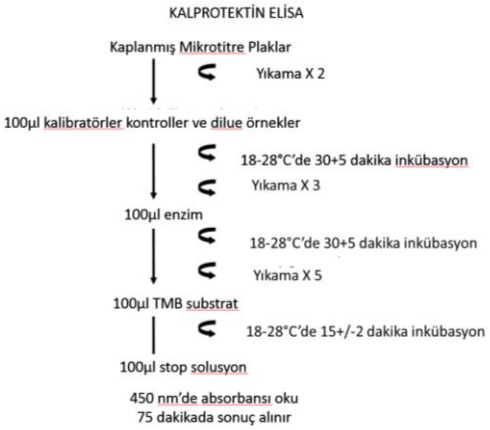
9. Plakaların üzeri açıldı ve kuyular boşaltılarak 5 kez her biri en az 300µl yıkama tamponu ile yıkandı. Kuyular boşaltıldı ve kurutma kâğıdının üstüne kuvvetlice vuruldu.

10. Tüm kuyulara 100µl of TMB substrat solusyonu pipetlendi.

11. Plakaların üzeri kapatıldı ve güneş ışığından korunacak şekilde karıştırıcıda 400-600 rpm, 18-28°C’de 15+2 dakika inkübe edildi.

12. Tüm kuyulara stop solüsyon pipetlendi. Bu aşamadan sonra 30 dakika içerisinde bir sonraki (on üçüncü)aşamaya geçildi.

13. Absorbans 450 nm mikrotitre plak okuyucuda okundu.




***Şekil 1.*** *Gaitada fekal kalprotektin testi aşamaları*

***Fekal Kalprotektin Testinin Hesaplaması ve Testin Sonuçlandırılması***

Çalışma aralığı: 10-600µg/g

***Fekal Kalprotektin Testinin Kalite Kontrolü***

Kalprotektin testinin etkin şekilde kullanılabilmesi için talimatların tam olarak anlaşılması ve uygulanması sağlandı.

Ölçüm hassasiyeti belirlenen laboratuvar limitleri arasında değil ise ve teknik hatalar ekarte edildi ise aşağıdaki durumlar kontrol edildi:

- Pipetler, ısı kontrolü zamanlama cihazları
- ELISA ayarları
- Reagant son kullanım tarihi
- Depolama ve inkübasyon durumları
- TMB substrat solüsyonu renksiz olması
- Kullanılan suyun saflığı

***Fekal Kalprotektin Testinin Sonuçlarının Yorumlanması***

Ölçüm Değerleri:

Kalprotektin ölçümü gastrointestinal sistem inflamasyonunu ölçmede kolay ve güvenilir bir tetkiktir. ROC curve analizi (AUC: 0.935) sonucunda

optimal klinik cut-off değeri 50 µg/g olarak saptanmıştır. Bu cut-off değeri ile klinik olarak %84,4sensitivite ve %94,5spesifite sağlanabilmektedir (Tablo-4).

***Tablo 4.*** *Kalprotektin cut-off değeri*

| | Kalprotektin (EK-CAL) |
|---|---|
| n | 401 |
| Cut-off | 50 mcg |
| Sensitivite | %84,4 |
| Spesifite | %94,5 |
| PPV | %87,8 |
| NPV | %92,8 |
| LR+ | 15,4 |
| LR- | 8,25 |

Çocuklarda ve erişkinlerde fekal kalprotektin seviyesi benzer saptanmakla birlikte yenidoğanlarda anlamlı ölçüde yüksek saptanabilmektedir(78).

Bu bilgiler doğrultusunda normal kalprotektin değeri 50 µg/g olarak önerilmektedir.

50 µg/g altındaki değerler gastrointestinal sistem inflamasyonu için belirleyici değildir(79).Erişkinler için kullanılan bu cut-off değeri (50 µg/g) 4-17 yaş arası çocuklarda cinsiyet farkı olmaksızın rahatlıkla kullanılabilir(80) . Üç dört arası çocuklarda kalprotektin cut-off düzeyi 75 µg/g olarak kabul edilebilir (81).

50 ve 200µg/g arasındaki değerler hafif gastrointestinal sistem inflamasyonunu ifade eder (79).

200µg/g üstündeki değerler aktif gastrointestinal inflamasyonu ifade eder (79).

## İstatistiksel değerlendirme

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Fonundan 2013. KB. SAG. 052 Proje no'suyla desteklenmiştir. İstatistiksel analiz, SPSS Software 16.0'da yapılmıştır. İkiden fazla grubun arasındaki farklılıkların değerlendirilmesi varyans analizi (One-Way ANOVA) ile yapılmıştır. İki grup arasındaki farklılıklar $n<30$ olması nedeniyle non-parametrik Mann Whitney-U testi ile incelenmiş, $p<0,05$ ise sonuçlar anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubu verileri arasındaki ilişki ise Pearson korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

# BULGULAR

## Demografik Özellikler

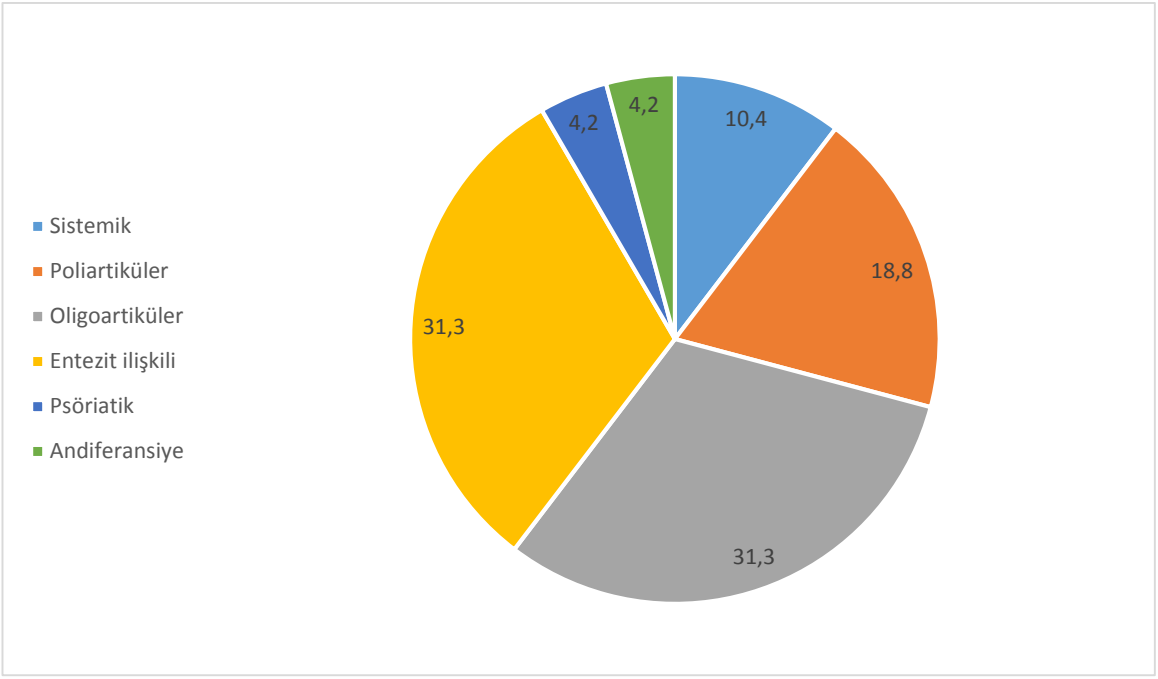
Araştırmaya alınan 48 Juvenil İdiyopatik Artrit (JİA) hastasının, 21'i erkek (%44) ve 27'si kız (%56) idi; Ortanca yaş 12 yıl idi. 25 kontrol hastasının 15'i erkek (%60), 10'u kız (%40) idi; Ortanca yaş 9 yıl idi. Hasta grubu ile kontrol grubunun demografik özellikleri arasında fark yoktu (Tablo 5).

***Tablo 5.*** *Hasta ve kontrol gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması*

| | **Hasta** | **Kontrol** | **P değeri** |
|---|---|---|---|
| **Cinsiyet (K/E)** | 27/21 | 10/15 | 0,19 |
| **Yaş (Ortanca)** | 12 | 9 | 0,153 |

Mann Whitney-U testi, $p<0,05$ anlamlı

Hastaların 15'i Entezit ile ilişkili artrit (%31,3), 15'i Oligoartiküler JİA (%31,3), 9'u Poliartiküler JİA (%18.8), 5'i Sistemik JİA (%10,4), 2'si (%4.2) Psöriatik artrit ve 2'si (%4.2)Andiferansiye JİA tanısıyla izlenmekte olan hastalardı (Şekil 5).




***Şekil 2.*** *Hastaların alt gruplarına göre dağılımı*

Hastaların izlenme süreleri, ortalama 29,7±27,4 (min: 2, maks: 95) ay idi.

Hastaların 19'u (%40) aktif, 29'u (%60) inaktif seyreden olgulardı.

Gastrointestinal sistem ile ilgili semptomların değerlendirilmesi yapılırken hastaların gaita sıklığı (0-2, 3-5, >5/gün), gaita kıvamı (sıvı/ şekilli) ve karın ağrısı sorgulandı.

İshali olan 7 (%15) hastanın 3'ü (ishali olan hastaların %43'ü) EİA grubunda idi. İshali olan diğer hastaların 1'i poliartiküler, 2'si andiferansiye JİA grubunda idi. Karın ağrısı olan 14 (%29) hastanın 3'ü (karın ağrısı olan hastaların %22'si) ise EİA grubundaydı. Karın ağrısı olan diğer hastalar sistemik (n:1), poliartiküler (n:3), oligoartiküler(n:2) ve andiferansiye (n:2) JİA gruplarındaydı.

Hastaların 27'si NSAİİ (%56), 23'ü metotreksat (%48), 15'i sülfasalazin (%31), 8'i steroid (%16), 9'u anti-TNF (%19), 4'ü diğer biyolojik ajanları (n:2 tosilizumab, n:2 kanakinumab) (%8) kullanmakta idi.

## Sonuçlar

Hasta grubu ve kontrol grubunun kalprotektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,59) (Tablo 6).

***Tablo 6.*** *Hasta grubu ve kontrol grubunun kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması*

| | Kalprotektin düzeyleri | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **n** | **25. persentil** | **Ortanca** | **75. persentil** | **P değeri*** |
| **Hasta** | n: 48 | 19,25 | 38 | 114 | 0,59 |
| **Kontrol** | n: 25 | 16 | 42 | 89 | |

* Mann Whitney-U testi, p< 0,05 anlamlı

Hasta grubunda aktif hastalığı olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında, kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p: 0,31) (Tablo 7).

***Tablo 7.*** *Hasta grubunda aktif hastalığı olanlar ve olmayanların kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması*

| | Kalprotektin düzeyleri | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **n** | **%** | **25. persentil** | **Ortanca** | **75. persentil** | **P değeri*** |
| **Aktif** | n: 19 | %39 | 19,5 | 35 | 71 | |
| **İnaktif** | n: 29 | %61 | 15 | 53 | 145 | 0,31 |

* Mann Whitney-U testi, p< 0,05 anlamlı

Hasta grubunda ishali olanlar ve olmayanlar arasında kalprotektin düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı (p:0,033) (Tablo 8).

***Tablo 8.****Hasta grubunda ishali olanlar ve olmayanlar arasında kalprotektin düzeylerinin karşılaştırılması*

| | Kalprotektin düzeyleri | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **n** | **%** | **25. persentil** | **Ortanca** | **75. persentil** | **P değeri*** |
| **İshal -** | n: 41 | %86 | 16,5 | 35 | 71 | |
| **İshal +** | n: 7 | %15 | 89 | 116 | 123 | 0,033 |

* Mann Whitney-U testi, p<0,05 anlamlı

Hasta grubunda alınan tedaviye göre kalprotektin değerlerinin karşılaştırılması Tablo 9'da gösterilmiştir. NSAİİ, steroid, metotreksat tedavisi ve kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı (sırası ile p: 0,36, p: 0,59, p: 0,30 ) (Tablo 9).

Anti-TNF tedavisi alan grupta fekal kalprotektin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte dikkate değer düzeyde daha düşük saptandı (p:0,07) (Tablo 9).

***Tablo 9.****Kalprotektin düzeylerinin alınan tedaviye göre karşılaştırılması*

| | Kalprotektin düzeyleri | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **n** | **%** | **25. persentil** | **Ortanca** | **75. persentil** | **P değeri*** |
| **NSAİİ -** | n: 21 | %44 | 15 | 35 | 117 | 0,36 |
| **NSAİİ +** | n: 27 | %56 | 27,5 | 49 | 102,5 | |
| **Steroid -** | n: 40 | %83 | 19, | 36,5 | 104 | 0,59 |
| **Steroid+** | n: 8 | %17 | 19,25 | 52,5 | 121 | |
| **MTX -** | n: 25 | %52 | 24 | 52 | 104 | 0,30 |
| **MTX+** | n: 23 | %48 | 14 | 32 | 123 | |
| **Anti- TNF-** | n: 39 | %81 | 24 | 51 | 117 | **0,07** |
| **Anti- TNF+** | n: 9 | %19 | 10 | 22 | 44 | |

* Mann Whitney-U testi, p< 0,05 anlamlı

Entezit ilişkili artrit tanılı hastalar ve diğer JİA alt gruplarının arasında kalprotektin düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı (p:0,79).

Entezit ilişkili artrit tanılı hastalarda hastalık aktivitesi ile kalprotektin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0,18). Ancak beyaz küre sayısı, CRP, trombositoz ile kalprotektin düzeyleri arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı bulunmasa da dikkate değer düzeydeydi (Tablo 10).

Entezit ilişkili artrit tanılı hastalarda periferik artrit varlığı ile kalprotektin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p: 0,37).

Çalışmaya dahil edilen olgulara ait veriler arasındaki bağlantı analizi Tablo 10'da gösterilmiştir.

***Tablo 10.*** *Pearson korelasyon analizi*

| | **Kalprotektin** | **Yaş** | **Hastalık süresi** | **CRP** | **ESR** | **BK** | **Hb** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Yaş** | **-0,09** | | | | | | |
| **Hastalık süresi** | **0,83** | 0,18 | | | | | |
| **CRP** | **0,06** | -0,09 | -0,055 | | | | |
| **ESR** | **0,23** | -0,156 | -0,301 | 0,273 | | | |
| **BK** | **0,075** | -0,231 | 0,066 | 0,026 | 0,044 | | |
| **Hb** | **0,10** | 0,518** | -0,073 | -0,043** | -0,216 | -0,055 | |
| **Plt** | **0,077** | -0,187 | -0,108 | 0,652** | 0,376** | 0,046 | -0,465** |

N: 48, Pearson korelasyon analizi, *<0.05 ise korelasyon anlamlı, ** <0.01 ise korelasyon anlamlı

# TARTIŞMA

Artrit ve intestinal inflamasyon arasındaki ilişki 30 yılı aşkın süredir bilinmektedir. Başta SpA olmak üzere çeşitli kronik artrit tiplerinde, barsak inflamasyonun gösterilmesi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Erişkinde yapılan çalışmalarda çeşitli kronik artritlerde değişen oranlarda barsak inflamasyonu saptanmıştır. Araştırmalarda erişkinlerde barsak inflamasyon sıklığı AS'lerde %60, reaktif artritlerde %90'a kadar, andiferansiye SpA'lerde %65, çeşitli psöriatik artrit tiplerinde %16 bulunmuştur. Çocuklarda ise JİA ve barsak inflamasyonunu değerlendiren çalışma sayısı kısıtlıdır (82)(83)(2).

Kolonoskopi kullanılarak yapılan çalışmalarda, subklinik barsak inflamasyonu olan SpA hastalarının izlemlerinde hastalık aktivasyon riskinin arttığı gözlenmiştir (2) (3) (4) (7) (8). Bu sonucun prognostik önemini göz önüne alırsak hastaların rutin izleminde barsak inflamasyonunu değerlendirmek gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Riskli grup hastalarda kolonoskopinin özellikle çocuklarda kolay uygulanabilir olmaması nedeniyle araştırmalar inflamasyonu gösterebilecek fekal kalprotektin, laktoferrin gibi noninvaziv tetkiklere yönelmiştir (6).

Kalprotektin düzeyi barsaktaki nötrofil varlığı ve inflamasyon ile orantılıdır (12) (13) (14). Fekal kalprotektinin organik ve organik olmayan barsak hastalıklarının ayrımında negatif prediktif değeri %100'e kadar çıkmaktadır (14). İBH'da fekal kalprotektin düzeyleri klinik, endoskopik ve histolojik bulgularla ilişkili bulunmuştur (15) (16) (17) (18). Fekal kalprotektin noninvaziv ve güvenilir olması nedeniyle, barsak inflamasyonunu saptamada pediatrik klinik kullanım için oldukça elverişlidir (19).Tekrarlanan çalışmalarda kalprotektin düzeyleri, İBH olan erişkin ve çocuk hastalarda İrritabl Barsak Sendromu (İBS) olan veya sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (20).

Bu bilgiler ışığında, yapılan bu çalışmada JİA alt gruplarında fekal kalprotektin aracılığı ile barsak inflamasyonunu saptamak ve barsak

inflamasyonunun gastrointestinal sistem belirtileri ile ilişkisini araştırmak amaçlanmıştır. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla şu ana kadar çocuklarda JİA alt gruplarında barsak inflamasyonunu değerlendiren yapılmış en geniş çalışmadır.

Çalışma sonucunda hasta ve kontrol grubu arasında kalprotektin düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak gastrointestinal semptomlar ve fekal kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Literatürde çocuklarda yapılan çalışmalara bakıldığında gastrointestinal semptomlar ile barsak inflamasyonu arasında ilişki bulunmadığı görülmektedir. Stoll ve ark.'nın 9 EİA, 12 diğer JİA alt grupları 9 mikst konnektif doku hastalığı (KDH), 6 kontrol ile yaptığı çalışmada EİA grubunda fekal kalprotektin düzeyi diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur; bu çalışmada hastaların 3'ünde ( EİA:2 ve diğer JİA alt grubu:1) gastrointestinal semptom olduğu belirtilmiş, ancak fekal kalprotektin düzeyi ve gastrointestinal semptomlar arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır(84). Mielants ve ark'nın tedaviye dirençli oligoartiküler JİA'lı hastalarda ileokolonoskopi ile yaptıkları prospektif çalışmada da, 12 hastanın 9'unda (%75) barsakta inflamasyon saptanmıştır. Bu hastaların sadece 3'ünde diare atakları tariflendiği belirtilmiştir. Bu çalışmada da klinik ve barsak inflamasyonu arasında ilişki bulunmamıştır (2). 48 JİA tanılı hastada yapılan bu çalışmada önceki iki çalışmanın aksine JİA'lı hastalarda barsak inflamasyonun gastrointestinal semptomlar ile ilişkisinin saptanmış olması kayda değerdir ve bu konuda daha geniş çalışmalar yapılması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Sonuç olarak bu çalışma JİA hastalarında gastrointestinal semptomların barsak inflamasyonuna işaret edebileceğini ve rutin kontrollerinde hastaların gastrointestinal semptomlar açısından detaylı taranmasının gerekliliğini göstermektedir.

Çocuk hastalarda yapılan kısıtlı çalışmalarda JİA'in EİA alt grubu ve barsak inflamasyonu arasında ilişki saptandığı görülmektedir. Stoll ve ark.'nın JİA alt gruplarında fekal kalprotektin aracılığıyla taradığı barsak inflamasyonu EİA grubunda fekal kalprotektin düzeyi diğer gruplara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Mielants ve ark.'nın dirençli oligoartiküler JİA'lı çocuk hastalarda yaptığı çalışmada da hastaların %75'inde barsak inflamasyonu pozitif saptanmıştır

(2). Mielants'ın daha önce juvenil başlangıçlı erişkin SpA hastalarında yaptıkları retrospektif çalışmada da benzer sonuçlar (32 hastanın 26'sında barsak inflamasyonu pozitif) bulunmuştur (85). Bu araştırmalara katılan hastalar değerlendirildiğinde Mielants'ın çalışmasında hastaların hepsinin, hastalık aktivitesi açısından aktif durumda olduğu belirtilmiştir; Stoll ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise aktif hastalık oranı belirtilmemektedir. Bu araştırmada ise EİA hastalarında aktif hasta oranı %47 diğer alt grup JİA'da %36'dır. Literatürde yapılan çalışmalarda eklem inflamasyonundaki remisyon barsak inflamasyonunun kaybolması ile korele bulunmuştur; benzer şekilde barsak inflamasyonun genellikle persistan periferal artrite eşlik ettiği saptanmıştır (85)(86). Bu bilgileri göz önüne aldığımızda bu çalışmada kontrol ve hasta grubunun kalprotektin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamasının hastalık aktivitesi oranının görece düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

TNF-α, İBH, RA ve SpA hastalarda lamina propriadan salınan önemli bir proinflamatuvar sitokindir (84). TNF-α JİA'te sinovyal inflamasyondan da sorumludur (87). Anti-TNF ilaçlar ile hem eklem hem de barsak inflamasyonunda terapötik yararlar sağlanabilmektedir; dolayısıyla İBH'nda JİA'da sıkça kullanılmaktadır (88)(89). Ancak kullanılan her anti-TNF'ün barsak inflamasyonuna etkinliği aynı değildir; adalimumab tedavisinin İBH'nda etkinliği kanıtlanmışken (90)(91)(92);etanercept tedavisinin barsak inflamasyonuna etkisiz olduğu bilinmektedir (93)(94). Hatta etanercept tedavisinin SpA hastalarında İBH insidansını artırabileceğine yönelik yapılan çalışmalar mevcuttur. Bu bilgiler ışığında EİA ve barsak inflamasyonunun pozitif saptandığı Stoll ve ark.'nın bulgularının aksine bu çalışmada, EİA grubunda barsak inflamasyonun anlamlı yüksek bulunmamasının sebebi hastaların aldığı anti-TNF tedavilerinin barsağa etkilerinin farklılığı olabilir. Sonuç olarak yapılan bu çalışma ve literatürdeki çalışmalar arasındaki bu farklı bulgularda alınan tedaviler ve hastalık aktivitesinin etkisi olduğu söylenebilir.

Bu çalışmada anti-TNF alan hastaların çoğunluğu, ki EİA tanılı hastaların %33'ü bu gruptadır; barsak inflamasyonuna da etkili olduğu bilinen adalimumab

tedavisi almaktadır. Bu durum hastalık aktivitesi oranını etkilemiş olabileceği gibi EİA grubunda ve tüm hasta grubunda fekal kalprotektin düzeyinin anlamlı yüksek çıkmamasına sebep olmuş olabilir. Bu çalışmada anti-TNF alan hastaların fekal kalprotektin düzeyinde, diğer hastalar ile karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da dikkate değer bir düşüklük saptanmış olması (p:0,07) bu hipotezi destekler niteliktedir.

Çalışmada saptanan bir diğer önemli sonuç fekal kalprotektin düzeyleri ile NSAİİ alımı arasında ilişki saptanmamış olmasıdır. NSAİİ tedavisinin barsak inflamasyonu üzerindeki etkisi uzun süre belirsiz kalmıştır. JİA hastalarında birinci aşama tedavisi olan NSAİİ'dan, İBH'nda hastalık alevlenmesine yol açabileceği olasılığı nedeniyle kaçınılması önerilmiştir. Bu sanıyı yok etmek amaçlı yapılan birçok retrospektif vaka-kontrol ve kohort çalışmalarından birbirine karşıt sonuçlar çıkmıştır (95) (96) (97) (98) (99) (100). NSAİİ'ların İBH alevlenmesindeki rolü kesin olmamakla birlikte Amerikan Gastroenteroloji Derneği, NSAİİ kullanımının, hastalığın gidişini kötüleştirebilecek potansiyel bir etken olduğunu belirtmektedir (101). NSAİİ'ların subklinik barsak inflamasyonuna etkisi ile ilgili Mielants ve Veys'in yaptığı çalışmada NSAİİ kullanan ve kullanmayanlarda barsak inflamasyonunun prevelansının benzer olduğunu saptanmıştır (102). Benzer şekilde Stoll ve ark.'nın çalışmasında da NSAİİ kullanımı ve barsak inflamasyonu arasında ilişki saptanmamıştır(84). Sonuç olarak bu bulgular NSAİİ ilaçların subklinik barsak inflamasyonu olan hastalarda İBH gelişmesindeki rolü hakkında bir sonuca ulaşmak için yetersizdir. Yine de bu bulgular NSAİİ tedavisi alan hastalarda barsak inflamasyonu göstergesi olarak fekal kalprotektin testinin güvenle kullanılabileceğine işaret ediyor olabilir. Bu konu ile ilgili daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada JİA ile barsak inflamasyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır, ancak gastrointestinal semptom varlığı ile barsak inflamasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu sonuç JİA tanılı hastalarda semptom varlığında olası barsak inflamasyonundan şüphelenilmesi ve hastaların bu yönde değerlendirilmesi gerekliliğini göstermektedir.

## KAYNAKLAR


1. Dal Pont E, D'Incà R, Caruso A, Sturniolo GC. Non-invasive investigation in patients with inflammatory joint disease. World J Gastroenterol 28 May 2009; s. 15(20):2463-8.

2. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al.Gut inflammation in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis and evolution to adult spondyloarthropathy--a prospective study. J Rheumatol. 1993;20(9):1567–72.

3. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, et al.Gut inflammation in the spondylo-arthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. J Rheumatol 1991;18(10):1542–51.

4. Leirisalo-Repo M. Prognosis, course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 1998;24:737–751.

5. Jacques P., Elewaut D., Mielants H. Interactions between gut inflammation and arthritis/spondylitis. Current Opinion in Rheum. 2010; 22:368–374.

6. Stoll, Matthew L.Interactions of the innate and adaptive arms of the immune system in the pathogenesis of spondyloarthritis., Clin Exp Rheumatol 2011;29(2):322–330.

7. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al.Ileocolonoscopic findings in seronegative spondylarthropathies. J Rheumatol 1988;27:95–105.

8. De Vos M, Cuvelier C, Mielants H, et al.Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy. Gastroenterology 1989;96:339–44.

9. Klingberg E, Carlsten H, Hilme E et al.Calprotectin in ankylosing spondylitis – frequently elevated in feces but normal in serum., Scandinavian Journal of Gastroenterology 2012;47;435–444.

10. Heizmann CW, Fritz G, Schafer BW.S100 proteins: structure, functions and pathology., Front Biosci, 2002;Cilt 7:1356–68.

11. Leukert N, Vogl T, Strupat K, et al.Calcium-dependent tetramer formation of S100A8 and S100A9 is essential for biological activity. J Mol Biol 2006;359:961–72.

12. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK.Correlation faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes between and calprotectin, a granulocyte marker protein. January, Scand J Gastroenterol 1999;34(1):50-4.

13. Perera C, McNeil HP, Geczy CL.S100 Calgranulins in inflammatory arthritis., Immunol Cell Biol 2010;88:41–9.

14. Meucci G, D'Inca R, Maieron R, et al.Diagnostic value of faecal calprotectinin unselected outpatients referred for colonoscopy: a multicenter prospective study. Dig Liver Dis 2010;42:191–5.

15. Foell D, Wittkowski H, Roth J.Monitoring disease activity by stool analyses: from occult blood to molecular markers of intestinal inflammation and damage., Gut 2009;58:859–68.

16. Gisbert JP, McNicholl AG.Questions and answers on the role of faecal calprotectin as a biological marker in inflammatory bowel disease., Dig Liver Dis 2009;41:56–66.

17. Sutherland AD, Gearry RB, Frizelle FA.Review of fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. Dis Colon Rectum 2008;51:1283–91.

18. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, et al.Fecal calprotectin correlates more closely with the simple endoscopic score for crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. Am J Gastroenterol, 2010;105:162–9.

19. Tomoki Aomatsu, Atsushi Yoden, Kyoichi Matsumoto, et al.Fecal calprotectin is a useful marker for disease activity in pediatric patients with ınflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 2011;56:2372–2377.

20. Burria E, Beglingera C. Faecal calprotectin– a useful tool in the management of inflammatory bowel disease. Swiss Med Wkly 2012;142:w13557.

21. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, et al. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. Gut 2000;47(4):506–13.

22. Chung-Faye G, Hayee Bh, Maestranzi S, et al. Fecal M2-pyruvate kinase (M2-PK): a novel marker of intestinal inflammation. Inflamm Bowel Dis 2007;13(11):1374–8.

23. Langhorst J, Elsenbruch S, Koelzer J, et al. Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices. Am J Gastroenterol 2008;103(1):162–9.

24. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ 2010;341:c3369.

25. Çocuk Romatoloji Derneği Juvenil İdiyopatik Artrit Tedavi Uzlaşı Rehberi.

26. BE, Ostrov. What is the significance of dry synovitis? Pediatr Rheumatol Online J 2004; 2:114–18.

27. Petty RE, Cassidy TJ. Chronic artritis. Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier Saunders Company, Fifth edition, 2005; s. 206-341.

28. Miller ML, Cassidy JT. Juvenile Rheumatoid Artritis. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds) Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia : Saunders, 2008; s.1001-1011.

29. Oen K. Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. . Current Opinion in Rheumatology 2000;12:410–414.

30. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor Arthritis Rheum 2007;56:1974-84.

31. Ravelli A, Martini A.Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2007;369:767-78.

32. Athreya BH, Ostrov BE, Eichenfield AH, et al. Lymphedema associated with juvenile rheumatoid arthritis., J Rheumatol 1989;16: 1338-1340.

33. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O et al. Prevalance of jca and familial mediterranean fever in Turkey: A field study. J Rheumatol 1998;25: 2445-9.

34. Fujikawa S, Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. Acta Paediatr Jpn 1997;39: 242–4.

35. Mangge H, Schauenstein K. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis (JRA). Cytokine 1998;10: 471-80.

36. Kamphuis S, Kuis W, de Jager W, et al. Tolerogenic immune responses to novel T-cell epitopes from heat-shock protein 60 in juvenile idiopathic arthritis., Lancet 2005;366:50–56.

37. Muzaffer MA, Dayer JM, Feldman BM, et al. Differences in the profiles of circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin 1 receptor antagonist reflect the heterogeneity of the subgroups of juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2002;29:1071-8.

38. Lepore L, Pennesi M, Saletta S, et al. Study of IL-2, IL-6, TNF alpha, IFN gamma and beta in the serum and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis. Clin Exp Rheumatol 1994;12:561–5.

39. De Benedetti F, Massa M, Robbioni P, et al. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis, Arthritis Rheum 1991;34:1158–63.

40.De Benedetti F, Massa M, Pignatti P, et al.Elevated circulating interleukin-7 levels in patients with systemic juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1995;22:1581-5.

41. Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. Arthritis Rheum 2004;50: 3762–71.

42.Meazza C, Travaglino P, Pignatti P, et al. Macrophage migration inhibitory factor in patients with juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2002;46: 232–37.

43. Zeggini E, Thomson W, Kwiatkowski D et al. Linkage and association studies of single-nucleotide polymorphism-tagged tumor necrosis factor haplotypes in juvenile oligoarthritis. Arthritis and Rheumatism 2002;46:3304–3311.

44. Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis--from pathophysiology to treatment. Rheumatology 2008;47:121-5.

45. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp. Med 2005;9:1479–86.

46. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis and Rheumatism 2005;52: 818–825.

47. Guillaume S, Prieur AM, Coste J, et al. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2000;43: 1858–65.

48. Felici E, Novarini C, Magni-Manzoni S, et al.Course of joint disease in patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2005;32:1805–10.

49. Leak AM, Millar-Craig MW, Ansell BM.Aortic regurgitation in seropositive juvenile arthritis., Ann Rheum Dis 1981;40:229–34.

50. BM Ansell. Juvenile chronic arthritis., Scand J Rheumatol 1987;66:47–50.

51. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, et al. A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies., Ann Rheum Dis 2002;61:941–42.

52. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum 1997;40(7):1202-9.

53. Magni-Manzoni S, Rossi F, Pistorio A, et al. Prognostic factors for radiographic progression, radiographic damage and disability in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2003;48:3509–17.

54. Van Rossum MA, Boers M, Zwinderman AH, et al. Development of a standardized method of assessment of radiographs and radiographic change in juvenile idiopathic arthritis: introduction of the Dijkstra composite score., Arthritis Rheum 2005;52: 2865–72.

55. Rossi F, Di Dia F, Galipò O, et al. The Sharp and Larsen scoring methods are suitable for assessment of radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum 2006;55:717–23.

56. Reiff A, Lovell DJ, Adelsberg JV, et al. Evaluation of the comparative effi cacy and tolerability of rofecoxib and naproxen in children and adolescents with juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2006;33: 985–95.

57. CA, Wallace. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. Arthritis Rheum 1998;41:381–91.

58. Ravelli A, Martini A. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: answers and questions. J Rheumatol 2000;27:1830–33.

59. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, et al.Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, N Engl J Med 2000;342:763–69.

60. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, et al. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. Ann Rheum Dis 2004;63: 1638–44.

61. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, et al. Comparison of safety, efficacy, and pharmacokinetics for 3 and 6 mg/kg infl iximab plus methotrexate therapy in JRA patients. Clin Exp Rheumatol 2005;23(37):67.

62. Tse SM, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy. Arthritis Rheum, 2005;52: 2103–08.

63. Henrickson M, Reiff A. Prolonged efficacy of etanercept in refractory enthesitis-related arthritis. J Rheumatol 2004;31: 2055–61.

64. . Armbrust W, Kamphuis SS, Wolfs TW, et al. Tuberculosis in a nineyear old girls treated with infl iximab for systemic juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology 2004;43: 527–29.

65. Von Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. Arthritis Rheum 1998;41:808–16.

66.Brandtzaeg P, Dale I, Fagerhol M.K. Distribution of a formalin-resistant myelomonocytic antigen (L1) in human tissues, normal and aberrant occurrence in various epithelia. Am J. Clin. Pathol 1987;87:700-707.

67. Střiž, I., Trebichavský, I. Calprotectin a pleiotropic molecule in acute and chronic ınflammation. Physiol. Res 2004;53:245-253.

68. Uslu N, Baysoy G, Balamtekin N, et al. Çocuklarda enflamatuar bağırsak hastalığı tanısında noninvazif bir belirteç: fekal kalprotektin Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011;54:22-27.

69. Hogg N, Newton, RA. Signaling Mechanisms And The Activation Of Leukocyte Integrins. J. Immunol 1998;160:1427-1435.

70. Robinson M.J., Tessier P., Poulsom R., et al. The s100 family heterodimer, mrp-8/14, binds with high affinity to heparin and heparan sulfate glycosaminoglycans on endothelial cells. J. Biol. Chem 2002;277:3658-3665.

71. Frosch M, Strey A, Vogl T, et al. Myeloid related proteins 8 and 14 are specifically secretedduring interection of phagocytes and activated endothelium

anda re useful markers for monitoring disease activity in pauciartricular-onset juvenile RA. Arthritis Rheum 2000; 43:628-637.

72. Kido J, Kido R, Kataoka, M, et al. Calprotectin release from human neutrophils is induced by porphyromonas gingivalis lipopolysaccharide via the Cd-14–toll-like receptor–nuclear factor κb pathway. J. Periodont Res 2003;38:557–563.

73. . Zheng L, Teschler H, Guzman J, et al. Alveolar macrophage TNF-alpha release and bal cell phenotypes in sarcoidosis. Am. J. Respir. Crit. Care Med 1995;152:1061-1066.

74. Hammer HB, Degard, S, Fagerhol MK, et al. Calprotectin (a major leucocyte protein) İs Strongly And İndependently Correlated With Joint İnflammation And Damage İn Rheumatoid Arthritis. Ann. Rheum. Dis 2007;66:1093–1097.

75. Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. Am J Gastroenterol 2007;102:803-13.

76. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, et al. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. Gastroenterol 2002;123:450–60.

77. Berni Canani R, Rapacciulo L, Romano MT, et al. Diagnostic value of faecal calprotectin in paediatric gastroenterology clinical practise. Dig Liver Dİs 2004;36:467-70.

78. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflam-matory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2006;12(6), 524-34.

79. Tschanguizi. Stool Calprotectin as a Marker of inflammation. Poster at UEGW 2007.

80. Fagerberg UL, Lööf L, Myrdal U, Hansson LO, Finkel Y. Colorectal inflammation is well predicted by fecal calprotectin in children with gastro-intestinal symptoms., J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;40(4):450-5.

81. Oord T, Hornung N. Fecal calprotectin in healthy children. Scand J Clin Lab Invest, 2014;74(3):254-8.

82. Mielants H, Veys E, Cuvelier C, De Vos M. Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. Bailliere Clin Rheumatol 1996;10(1):147–64.

83. Schatteman L, Mielants H, Veys EM, et al. Gut inflammation in psoriatic arthritis: a prospective ileocolonoscopic study. J Rheumatol 1995;22(4):680–3.

84. Stoll ML, Punaro M, Patel AS. Fecal calprotectin in children with the enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol 2011;38(10):2274-5.

85. Cuvelier C, Barbatis C, Mielants H, et al. Histopathology of intestinal inflammation related to reactive arthritis. Gut 1987;28(4):394–401.

86. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint. J Rheumatol 1995;22(12):2279–84.

87. Krishnan A, Stobaugh DJ, Deepak P. Assessing the likelihood of new-onset inflammatory bowel disease following tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy for rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2014

88. Davis JC Jr, Van Der Heijde D, Braun J et al. Enbrel Ankylosing Spondylitis Study Group Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum 2003;48(11):3230-6.

89. De Keyser F, Baeten D, Van den Bosch F, et al. Gut inflammation and spondyloarthropathies. Curr Rheumatol Rep 2002;4:525–532.

90. Apostolaki M, Manoloukos M, Roulis M et al. Role of beta 7 integrin and the chemokine/chemokine receptor pair CCL25/CCR9 in modeled TNF-dependent Crohn's disease. Gastroent 2008;134(7):2025-35.

91. Sandborn WJ, Hanauer S, Loftus EV Jr, et al. An open-label study of the human anti-TNF monoclonal antibody adalimumab in subjects with prior loss of response or intolerance to infliximab for Crohn's disease. Am J Gastroenterol 2004;99(10):1984-9.

92. Youdim A, Vasiliauskas EA, Targan SR, et al. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. Inflamm Bowel Dis 2004;10:333–338.

93. D'Haens G, Swijsen C, Noman M, et al.Etanercept in the treatment of active refractory Crohn's disease: a single-center pilot trial. Am J Gastroenterol 2001;96:2564–2568.

94. Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2001;121:1088–1094.

95. Felder JB, Korelitz BI, Rajapakse R, et al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on inflammatory bowel disease: a case-control study. Am J Gastroenterol 2000;95(8):1949-54.

96. Mahadevan U, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, et al. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2002;97(4):910-4.

97. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4(2):196-202.

98. Matuk R, Crawford J, Abreu MT, Targan SR. The spectrum of gastrointestinal toxicity and effect on disease activity of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2004;10(4):352-6.

99. Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, et al. An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatorybowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. Aliment Pharm Ther 2003;17(11):1371–80.

100. Biancone L, Tosti C, Geremia A, et al. Rofecoxib and early relapse of inflammatory bowel disease: an open-label trial. Aliment Pharm Ther 2004;19(7):755–64.

101.Van Praet LV, Van den Bosch F, Mielants H, et al.. Mucosal Inflammation in Spondylarthritides: Past, Present, and Future. Curr Rheumatol Rep 2011;13:409–415.

102. Mielants H, Veys E.Ankylosing spondylitis and reactive arthritis: Pathogenic aspects and therapeutic consequences. Ghent University, Ghent:1988

103. Burgos-Vargas R, Rudwaleit M, Sieper J. The place of juvenile onset spondyloarthropathies in the Durban 1997 ILAR classifi cation criteria of juvenile idiopathic arthritis. International League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol 2002;29: 869–7.

104. Lovell DJ, Reiff A, Jones OY, et al. Long-term safety and efficacy of etanercept in children with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2006;54:1987–94.

105. Dekker L, Armbrust W, Rademaker CM, et al. Safety of anti-TNFalpha therapy in children with juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol 2004;22:252–58.

106. Von Rheenen PF, Van de Vijyer E, Fidler V.Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. BMJ 2010; 341.

107. Shitrit AB, Braverman D, Stankiewics H, et al. Fecal calprotectin as a predictor of abnormal colonic histology. Dis Colon Rectum 2007;50(12):2188-93.

108. Fantini, F. Classification of chronic arthritides of childhood (juvenile idiopathic arthritis): criticisms and suggestions to improve the efficacy of the Santiago-Durban criteria. J Rheumatol 2001;28: 456–59.

109. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, De Vos M, Botelberghe L. HLA-B27 related arthritis and bowel inflammation. Part 2.Ileocolonoscopy and bowel histology in patients with HLA-B27 related arthritis. J Rheumatol. 1985;12(2):294–8.

110. Kontoyiannis D, Pasparakis M, Pizarro TT et al.. Impaired on/off regulation of TNF biosynthesis in mice lacking TNF AU-rich elements: implications for joint and gut-associated immunopathologies. Immunity. 1999;10(3):387-98.

# EK-1

HASTA ONAM FORMU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı'nda bana doktorum tarafından 'çocukluk çağı süreğen eklem romatizması' tanısı ile izlenen hastalarda 'barsak iltihabı ve hastalık aktifliği ilişkisi' konusunda bir araştırma yapılacağı açıklandı. Erişkin çağı çeşitli eklem romatizma hastalıklarında barsak iltihabı ile eklem bulgularının aktifliği arasında bir ilişkinin yapılan çalışmalarla gösterildiği ve benzer bir ilişkinin çocuk romatizma hastalarında gösterilmesinin bu hastaların klinik izlemine olası yararlar getirebileceği bana anlatıldı.

Bu çalışmaya katılır isek çocuğumdan rutin izlemi sırasında zaten alınan kan tetkikleri (hemogram, sedimantasyon ve CRP) dışında kan örneği alınmayacağı, yalnızca tek sefere mahsus olmak üzere dışkı örneği alınacağı belirtildi. Çalışmaya katılımın tek kontrolle sınırlı olduğu ve çocuğumun hastalığı ve tedavisinin gerektirdiği sıklıkta poliklinik kontrollerine gelmeye devam edeceği ve çalışma için tekrar çağrılmayacağı açıklandı.

Bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahip olduğumuz, çalışmaya katılmamamız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmamızın çocuğumun daha sonraki tıbbi bakımını etkilemeyeceği belirtildi. Araştırmacının da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, çocuğumu araştırma dışı bırakabilme hakkı olduğu açıklandı. Bu çalışma sırasında yapılacak tetkiklerin masrafının güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyeceği belirtildi.

Bu çalışmada yer aldığımız süre içerisinde çocuğumun kimlik bilgilerinin ve sağlık kayıtlarının kesinlikle gizli kalacağı, çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında çocuğumun isminin kullanılmayacağı açıklandı.

Yukarıdaki bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı- soyadı: Telefon:

Adres: İmzası:

Gönüllünün ebeveyn/ yasal vasisi

Adı- soyadı: Telefon:

Adres: İmzası:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı- soyadı: Telefon:

İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı: Görevi:

Tarih: ...../... ...../..... İmzası:

# EK-2

GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı'nda bana doktorum tarafından 'çocukluk çağı süreğen eklem romatizması' tanısı ile izlenen hastalarda 'barsak iltihabı ve hastalık aktifliği ilişkisi' konusunda bir araştırma yapılacağı açıklandı. Erişkin çağı çeşitli eklem romatizma hastalıklarında barsak iltihabı ile eklem bulgularının aktifliği arasında bir ilişkinin yapılan çalışmalarla gösterildiği ve benzer bir ilişkinin çocuk romatizma hastalarında gösterilmesinin bu hastaların klinik izlemine olası yararlar getirebileceği bana anlatıldı.

Bu çalışmaya katılır isek çocuğumdan kan örneği alınmayacağı, yalnızca tek sefere mahsus olmak üzere dışkı örneği alınacağı belirtildi. Çalışmaya katılımın tek kontrolle sınırlı olduğu ve çocuğumun hastalığı ve tedavisinin gerektirdiği sıklıkta poliklinik kontrollerine gelmeye devam edeceği ve çalışma için tekrar çağrılmayacağı açıklandı.

Bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahip olduğumuz, çalışmaya katılmamamız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmamızın çocuğumun daha sonraki tıbbi bakımını etkilemeyeceği belirtildi. Araştırmacının da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, çocuğumu araştırma dışı bırakabilme hakkı olduğu açıklandı. Bu çalışma sırasında yapılacak tetkiklerin masrafının güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyeceği belirtildi.

Bu çalışmada yer aldığımız süre içerisinde çocuğumun kimlik bilgilerinin ve sağlık kayıtlarının kesinlikle gizli kalacağı, çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında çocuğumun isminin kullanılmayacağı açıklandı.

Yukarıdaki bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün

Adı- soyadı: Telefon:

Adres: İmzası:

Gönüllünün ebeveyn/ yasal vasisi

Adı- soyadı: Telefon:

Adres: İmzası:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı- soyadı: Telefon:

İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı: Görevi:

Tarih: ...../... ...../..... İmzası:

# EK-3

| KARAR BİLGİLERİ | Karar No:2013/09-02 | Tarih: 14.03.2013 |
|---|---|---|
| | Prof.Dr.Ş.Erbil ÜNSAL'ın sorumlusu olduğu **"Juvenil İdiopatik Artrit'e Bağlı Subklinik Barsak İnflamasyonunun Tanısında Fekal Kalprotektinin Yeri"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir. | |

| ETİK KURUL BİLGİLERİ | |
|---|---|
| ÇALIŞMA ESASI | Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi<br>İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |

**ETİK KURUL ÜYELERİ**

| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | Araştırma ile İlişkili mi? | | İmza |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan) | Tıbbi Biyokimya | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı | Kadın | E ☐ | H ☒ | |
| Prof.Dr..Besti ÜSTÜN (Başkan Yardımcısı) | Ph.D.Yüksek Hemşire | DEU Hemşirelik Fakültesi | Kadın | E ☐ | H ☒ | |
| Prof.Dr.Kemal Kürşad GENÇ | Fizyoloji | DEU Tıp Fakültesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu | Erkek | E ☐ | H ☒ | |
| Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU | Halk Sağlığı | DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D. | Kadın | E ☐ | H ☒ | |
| Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU | Kalp Damar Cerrahisi | DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı | Kadın | E ☐ | H ☒ | |
| Prof.Dr.Ece BÖBER | Pediatrik Endokrinoloji | DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | Erkek | E ☐ | H ☒ | |
| Prof.Dr.Hüseyin BASKIN | Mikrobiyoloji | DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı | Erkek | E ☐ | H ☒ | |
| Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK | Nöroloji | DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı | Kadın | E ☐ | H ☒ | |
| Prof.Dr.Bilgin CÖMERT | İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D) | DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı | Erkek | E ☐ | H ☒ | |
| Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ | Tıbbi Farmakoloji | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı | Kadın | E ☐ | H ☒ | |
| Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK | Mikrobiyoloji | DEU Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı | Kadın | E ☐ | H ☒ | |
| Doç.Dr.Nihal GELECEK | Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon | DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu | Kadın | E ☐ | H ☒ | |
| Doç.Dr.Işıl TEKMEN | Histoloji ve Embriyoloji | DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı | Kadın | E ☐ | H ☒ | |
| Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN | Hukuk | DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D | Erkek | E ☐ | H ☒ | |
| İhsan ÇELİKDEMİR | Sağlık mensubu olmayan üye | 75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd. | Erkek | E ☐ | H ☒ | |

ASLI GİBİDİR
Yunus KARSLI
D.E.Ü. Tıp Fakültesi
Fakülte Sekreteri