

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

**JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA
SERUM GHRELİN, LEPTİN, REZİSTİN VE
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN NUTRİSYONEL
DURUM VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERLE
İLİŞKİSİ**

DR. SANEM EREN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2011

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

**JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA
SERUM GHRELİN, LEPTİN, REZİSTİN VE
ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN NUTRİSYONEL
DURUM VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SANEM EREN

TEZ YÖNETİCİSİ

PROF. DR. NUR ARSLAN

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Üst düzey bilgisini bizimle paylaşmaktan hiç çekinmeyen, mütevazı, sabırlı, güleryüzlü ve barışçıl kişiliğiyle her zaman örnek aldığım bir öğretim üyesi olan, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hale Ören'e,

Tez danışmanım olduğumu öğrendiğim ilk günden beri hep kendimi şanslı hissetmeme neden olan, ulaşılmaz olmanın saygın olmak için bir gereklilik olmadığını bilen, sadece bilgisiyile değil, sabrı, sevgisi, enerjisi, olumlu düşünce konusundaki üstün yeteneği ile de tez çalışmam boyunca hep destek aldığım Prof. Dr. Nur Arslan'a,

Tez çalışmam sırasında Çocuk Romatoloji Polikliniği'nde çalışırken daha yakından tanıma fırsatı bulduğum, yapıcı eleştirilerinden çok şey öğrendiğim Prof. Dr. Erbil Ünsal'a,

Asistanlığa başladığım ilk günden beri her türlü zorlukta, umutsuzlukta bir gülümsemesiyle, birkaç sözcükle tökezlediğim yerde tekrar harekete geçme enerjisini veren, tez çalışmam boyunca da her türlü desteği esirgemeyen Doç. Dr. Balahan Makay'a,

Tezime katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Filiz Kuralay'a ve Yrd. Doç. Dr. Tuncay Küme'ye,

Çalışma boyunca örneklerin toplanması, muhafaza edilmesi ve çalışılması aşamalarında gösterdiği özen için Biyolog Oya Sayın'a,

Beslenme ve diyet uzmanı Sezer Kızılgüneşler'e,

Eğitimime katkısı olan tüm öğretim üyelerine ve uzmanlara,

Asistanlık hayatımın çeşitli dönemlerinde birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın ilk gününden beri hep yanımda olan annem, babam ve ablama,

Teşekkür ederim

Dr. Sanem Eren

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
Teşekkür	I
İçindekiler	II
Tablolar Dizini	III
Kısaltmalar	IV
Özet	1
Summary	3
1 GİRİŞ VE AMAÇ	5
2 GENEL BİLGİLER	7
2.1. Juvenil İdiyopatik Artrit	7
2.1.1. Juvenil İdiyopatik Artrit Tanımı	7
2.1.2. Juvenil İdiyopatik Artrit Sınıflaması	7
2.1.3. Juvenil İdiyopatik Artrit Epidemiyolojisi	9
2.1.4. Juvenil İdiyopatik Artrit Etiyolojisi	10
2.1.5. Juvenil İdiyopatik Artrit Patogenezi	12
2.1.6. Juvenil İdiyopatik Artrit Kliniği	15
2.1.7. Juvenil İdiyopatik Artrit Tanısı ve Ayırıcı Tanısı	17
2.1.8. Juvenil İdiyopatik Artrit Tedavisi	18
2.1.9. Juvenil İdiyopatik Artritte Nutrisyonel Durum	20
2.2. Adipokinler	20
2.2.1. Leptin	21
2.2.2. Adiponektin	24
2.2.3. Rezistin	25
2.3. Ghrelin	26
3 GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi	28
3.2. Yöntem	28
3.3. Laboratuvar analizleri	29
3.3.1. Örneklerin toplanması	29
3.3.2. Leptin, adiponektin ve rezistin düzeyi ölçümü için serum hazırlanması	29
3.3.3. Ghrelin ölçümü için serum hazırlanması	30
3.3.4. Parametrelerin çalışılması	30
3.4. İstatistiksel değerlendirme	31
4 BULGULAR	32
5 TARTIŞMA	51
6 SONUÇLAR	58
7 KAYNAKLAR	59
Ek-1 Hasta onam formu	67
Ek-2 Gönüllü onam formu	69
Etik kurul karar belgesi	71

TABLO DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa no
I	Juvenil idiyopatik artrit sınıflaması	8
II	Çocukluk çağında eklem ağrısı nedenleri	18
III	Hastalık aktivite kriterleri	29
IV	Çalışmada kullanılan kitler	30
V	Hasta grubuyla kontrol grubunun demografik, antropometrik özelliklerinin ve günlük enerji alımlarının karşılaştırılması	32
VI	JIA hastalık alt tiplerinin demografik, antropometrik özellikler ve akut faz reaktanları açısından karşılaştırılması	34
VII	Hasta ve kontrol grubunun yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması	35
VIII	Aktif, inaktif hastalar ve kontrol grubunun demografik, antropometrik özellikler, akut faz reaktanları ve günlük enerji alımları açısından karşılaştırılması	36
IX	Aktif, inaktif hastalar ve kontrol grubunun yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması	37
X	Boya göre vücut ağırlığı (BGVA) <90 (grup 1), BGVA 90-110 (grup 2), BGVA >110 (grup 3) olan hastaların akut faz reaktanları, yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması	39
XI	Boya göre vücut ağırlığı (BGVA) 90-110 arasındaki hasta ve kontrol grubunun yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması	40
XII	Boya göre vücut ağırlığı (BGVA) 90-110 arasındaki aktif, inaktif hastalar ve kontrol grubunun akut faz reaktanları, yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması	41
XIII	Tüm çalışma grubundaki prepubertal ve pubertal bireylerin yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması	42
XIV	Prepubertal hasta ve kontrol gruplarının yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması	43
XV	Pubertal hasta ve kontrol gruplarının yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması	44
XVI	Tüm çalışma grubundaki kızlar ve erkeklerin yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması	45
XVII	Prepubertal gruptaki kızlar ve erkeklerin yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması	46
XVIII	Pubertal gruptaki kızlar ve erkeklerin yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması	47
XIX	Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) alan ve almayan hastaların demografik, antropometrik özellikler ve akut faz reaktanları ve günlük enerji alımları açısından karşılaştırılması	49
XX	Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) alan ve almayan hastaların yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması	50

KISALTMALAR

ACR:	Amerikan Romatoloji Koleji
AgRP:	Agouti-iliskili protein
ANA:	Antinükleer antikor
ARA:	Akut romatizmal ateş
CRP:	C- reaktif protein
DMARD:	Disease Modifying Antirheumatic Drugs (Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar)
ELISA:	Enzyme linked immunosorbent assay
ESH:	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR:	Avrupa Romatizma ile Savaş Ligi
GHS-R:	Growth Hormone Secretagogue Receptor (büyüme hormonu salgılatıcı reseptörü)
GH:	Büyüme hormonu
GHRH:	Büyüme hormonu salgılatıcı hormon
GPCR:	G-protein ilişkili reseptör
G-CSF:	Granulocyte-colony stimulating factor
HLA:	Human Leukocyte Antigen
IFN:	İnterferon
IL:	İnterlökin
ILAR:	Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi
JIA:	Juvenil idiyopatik artrit
JRA:	Juvenil romatoid artrit
JKA:	Juvenil kronik artrit
LPS:	Lipopolisakkarit
MHC:	Major histocompatibility complex
MTX:	Metotreksat
NPY:	Nöropeptid Y
NSAİİ:	Non steroid antiinflamatuvar ilaçlar
OA:	Osteoartrit
PMNL:	Polimorfonükleer lökosit
RA:	Romatoid artrit
RF:	Romatoid faktör
ROM:	Range of motion (eklem hareket genişliği)
SLE:	Sistemik Lupus Eritematozis
SLZ:	Sulfasalazin
SSS:	Santral sinir sistemi
TCR:	T cell receptor
TNF- α :	Tümör nekrozis faktör alfa
VA:	Vücut ağırlığı
VB:	Vücut boyu
VKİ:	Vücut kitle indeksi

ÖZET

JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA SERUM GHRELİN, LEPTİN, REZİSTİN VE ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN NUTRİSYONEL DURUM VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERLE İLİŞKİSİ

Amaç: Juvenil idiyopatik artrit (JİA), çocuklarda sık görülen, çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılandığı, buna bağlı olarak anoreksi ve kilo kaybının sıklıkla hastalığa eşlik ettiği kronik romatolojik bir hastalıktır.

Araştırmamızda JİA'lı hastalarda iştah ve inflamasyonla ilgili olan ghrelin, yağ dokusu sitokinleri (leptin, adiponektin ve rezistin) ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve TNF- α) düzeylerinin araştırılması; ayrıca bu adipokin ve sitokinlerin hastalardaki iştah (besin alımı) ve nutrisyonel durum ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Araştırmamızda 40 JİA'lı hasta (19 aktif, 21 inaktif hasta) ve 32 sağlıklı kontrol kesitsel olarak değerlendirildi. Tüm hastaların sosyodemografik verileri, JİA alt grupları, kullanmakta oldukları antiromatizmal tedaviler ve hastalık belirti ve bulgularının süresi kaydedildi. Hastaların ve kontrol grubundaki çocukların tam fizik muayeneleri yapılarak vücut ağırlığı (VA), vücut boyu (VB), vücut kitle indeksi (VKİ), boya göre vücut ağırlığı (BGVA), Tanner evrelemesi kaydedildi. Hastalardan ve kontrol grubundaki çocuklardan 24 saatlik besin alım öyküsü istendi.

12 saatlik açlık sonrası ghrelin, proinflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- α), yağ dokusu sitokinleri (leptin, adiponektin, rezistin) için kan örnekleri alındı. Serum örnekleri "sandwich ELISA" yöntemi ile çalışıldı. Yağ dokusu sitokinleri VKİ'ye oranlanarak rölatif değerler hesaplandı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu arasında vücut ağırlığı (VA), boy, vücut kitle indeksi (VKİ), boya göre vücut ağırlığı (BGVA) dağılımı açısından fark yoktu. Günlük diyet listesi oluşturmuş olan 26 hasta ve 10 kontrol arasında günlük enerji alımı açısından fark saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu arasında ghrelin, proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-6 ve yağ dokusu sitokinlerinden olan rezistin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta ve kontrol grubu arasında rölatif adiponektin düzeylerinde (sırasıyla 0.26 ± 0.04 ; 0.39 ± 0.04 ; $p=0.041$) ve rölatif leptin düzeylerinde (sırasıyla 0.39 ± 0.05 ; 0.62 ± 0.07 ; $p=0.011$) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Rölatif adiponektinde aktif grupla (0.21 ± 0.02) inaktif grup (0.30 ± 0.08) arasında gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p=0.507$),

kontrol grubuyla (0.39 ± 0.04) aktif ve inaktif gruplar arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0.004$ ve $p=0.025$). Rölatif leptin değerleri kontrol grubu (0.62 ± 0.07) ile inaktif grup (0.32 ± 0.05) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösteriyordu ($p=0.000$). Yağ dokusunun leptin ve adiponektin üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak karşılaştırma yapabilmek için BGVA 90-110 arasındaki hastalarla kontroller karşılaştırıldığında, hasta grubunda kontrol grubuna göre adiponektin (sırasıyla 3.6 ± 0.34 ; 6.4 ± 0.80 ; $p=0.005$), leptin (sırasıyla 5.1 ± 0.74 ; 10.7 ± 1.44 ; $p=0.000$), rölatif adiponektin (sırasıyla 0.22 ± 0.02 ; 0.38 ± 0.04 ; $p=0.007$) ve rölatif leptin (sırasıyla 0.30 ± 0.04 ; 0.61 ± 0.07 ; $p=0.000$) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda leptin ve daha önce JİA'lı hastalarda hiç çalışılmamış olan adiponektinin rölatif değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük düzeylerde saptanmıştır. Bu bulgu, birim yağ kütlesi başına düşen leptin ve adiponektin üretiminin hastalık varlığında baskılanmasına bağlı olabilir. JİA'lı hastalarda hastalığın adipokinler üzerine olan etkisini gösterebilmek için daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği, hastalığın ve kullanılan tedavilerin etkisini prospektif olarak inceleyen ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: juvenil idiyopatik artrit, ghrelin, leptin, adiponektin, rezistin, aktivite

SUMMARY

RELATIONSHIP OF SERUM GHRELIN, LEPTIN, RESISTIN, ADIPONECTIN LEVELS WITH NUTRITIONAL STATUS AND INFLAMMATORY DETERMINANTS IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Aim: Juvenile idiopathic arthritis is a common chronic disease of childhood in which several proinflammatory cytokines are excessively secreted leading to anorexia and weight loss.

In this study, we aimed to investigate the levels of ghrelin, a cytokine which is related to appetite and inflammation; adipose tissue cytokines (leptin, adiponectin and resistin) and proinflammatory cytokines (IL-6 and TNF- α) in JIA patients. Besides, we further aimed to investigate the relationship between this adipokines and cytokines with patients' appetite and nutritional status.

Patients and method: In this cross-sectional study, we investigated 40 JIA patients (19 active, 21 inactive patients) and 32 healthy controls. The sociodemographic data, JIA subgroups, antirheumatoid treatments, duration of signs and symptoms of the disease of the patients were recorded. Body weight, length, body mass index, weight for height, and Tanner staging of the patients and controls were also recorded after a complete physical examination. A-24-hour food intake record of the patients and controls were also required.

After a 12-hour hunger period, blood samples were taken for ghrelin, proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α), and adipose tissue cytokines (leptin, adiponectin, resistin). The serum samples were studied by "sandwich ELISA". The adipose tissue cytokines were proportioned to BMI in order to measure relative values.

Results: There was not a significant difference between patients and the controls regarding the weight, length, body mass index, and weight for height. 26 patients and 10 controls gave the 24-hour food intake list; there was not a significant difference between these 2 groups. There was not a significant difference between patients and the controls regarding the levels of ghrelin, TNF- α , IL-6 and resistin. There was a statistically significant difference between patients and controls regarding the levels of relative adiponectin (0.26 ± 0.04 ; 0.39 ± 0.04 , respectively; $p=0.041$) and relative leptin (0.39 ± 0.05 ; 0.62 ± 0.07 , respectively; $p=0.011$). Regarding relative adiponectin, the difference between active group (0.21 ± 0.02) and inactive group (0.30 ± 0.08) was not statistically significant ($p=0.507$); however, there was a significant difference between controls (0.39 ± 0.04) and either active or inactive disease group ($p=0.004$ ve

p=0.025, respectively). Relative leptin levels were statistically significant between control group and inactive disease group (0.62 ± 0.07 vs 0.32 ± 0.05 , p=0.000). We also compared the patients whose weight for height were 90-110 with healthy controls in order to make a comparison independent from the effects of adipose tissue on levels of leptin and adiponectin: levels of adiponectin were significantly lower in patients than controls (3.6 ± 0.34 vs 6.4 ± 0.80 ; p=0.005), levels of leptin were significantly lower in patients than controls (5.1 ± 0.74 vs 10.7 ± 1.44 ; p=0.000), levels of relative adiponectin were significantly lower in patients than controls (0.22 ± 0.02 vs 0.38 ± 0.04 ; p=0.007) and levels of relative leptin were significantly lower in patients than controls (0.30 ± 0.04 vs 0.61 ± 0.07 ; p=0.000).

Conclusion: In this study, we showed that levels of relative leptin and adiponectin of JIA patients were lower than controls. This may be related to the inhibition of leptin and adiponectin production per unit of fat mass in the existence of disease. Further prospective studies including larger number of patients are required to demonstrate the effect of the disease and the treatments on adipokines in JIA patients.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, ghrelin, leptin, adiponectin, resistin, activity

1. GİRİŞ VE AMAC

Juvenil idiyopatik artrit (JIA), çocuklarda en sık görülen kronik romatolojik hastalıktır (1-3). Anoreksi ve kilo kaybının sıklıkla eşlik ettiği bu hastalıkla ilgili yapılan pek çok çalışmada interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi artmış olarak bulunmuştur (4,5). Anoreksi ve kilo kaybı kronik inflamatuvar hastalıklarda en sık görülen klinik belirtilerdir. Bu hastalıklarda gelişen iştahsızlık ve ağırlık kaybının IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (6). Bu sitokinlerin uzun süre aşırı miktarlarda salgılanması katabolik değişiklikler ve kaşeksiyle sonuçlanan sürece katkıda bulunmaktadır (7).

Leptin, temel olarak adipoz dokudan salgılanan peptid yapıda bir hormondur, tanımlanan ilk adipokindir. Yüksek leptin düzeyleri vücuttaki enerji depolarının yeterli olduğu konusunda santral sinir sistemine sinyal gönderir, iştahı baskılar ve enerji tüketimini artırır (8,9). Ghrelin büyüme hormonu salgılatıcı reseptörünün (GHS-R) endojen ligandı olarak tanımlanan bir peptiddir (10). İştahı ve gıda alımını uyararak ve yağ kullanımını azaltarak pozitif enerji dengesine neden olur (10). Bu yönüyle leptin ile zıt etkilere sahiptir. GHS-R'ün immun sistemdeki çeşitli hücrelerde yaygın olarak bulunması ghrelinin immunoreglatuvar etkilerinin olabileceğini düşündürmüştür (7,11,12). İmmun hücrelerden inflamatuvar sitokinlerin salınımının da santral sinir sistemi (SSS) üzerine etki ederek gıda alımını ve enerji homeostazisini kontrol ettiği bilinmektedir (13). Ghrelin IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin mRNA ve protein ekspresyonları üzerinde, GHS-R aracılığıyla, inhibe edici etkiler gösterir (12). Leptin ise monosit ve T hücrelerinden IL-1 α , IL-1 β , IL-6 ve TNF- α ekspresyon ve salınımını uyarır (12). Ghrelin ve leptin, SSS'de gıda alımı üzerine gösterdikleri antagonistik etkiye benzer şekilde, immun sistemde de ters düzenleyici etkilere sahiptir.

Başka bir adipokin olan adiponektinin insulin-duyarlaştırıcı rolü bilinmektedir. Obesite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gibi adipoz dokunun arttığı ve düşük dereceli kronik inflamasyonla karakterize hastalıklarda düzeyi azalmakta (14,15), IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerle negatif ilişki göstermektedir (15). Tersine, kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda düzeyi artmakta, proinflamatuvar sitokinlerle de pozitif korelasyon göstermektedir (16-18).

Rezistin, TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin sentezini indükleyen proinflamatuvar bir adipokindir (19). İnsulin direnci ve obezite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Eklemlerde inflamasyona neden olduğu yönünde bulgular mevcuttur (19,20).

Bu bilgilerin ışığında, bu çalışmada JİA'li hastalarda, ghrelin, leptin, adiponektin ve rezistinin inflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve TNF- α ile ilişkilerinin araştırılması; ayrıca bu mediatör ve sitokinlerin hastalardaki iştah (besin alımı) ve nutrisyonel durum ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Juvenil İdiyopatik Artrit

2.1.1. Juvenil İdiyopatik Artrit Tanımı

Juvenil İdiyopatik Artrit (JİA) 16 yaşından önce başlayan, altı haftadan uzun süren ve sebebi bulunamayan tüm artrit çeşitlerini kapsar (1). JİA; Juvenil Romatoid Artrit (JRA) ve Juvenil Kronik Artrit (JKA) yerine geçen, her iki eski tanımı da ortak olarak kapsayan bir terimdir (3,21). JİA çocukluk çağında en sık görülen kronik romatolojik hastalıktır ve bu dönemdeki kronik yeti kaybının en önemli nedenidir (3,22).

2.1.2. Juvenil İdiyopatik Artrit Sınıflaması

1972 yılında Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından başlanan sınıflandırma çalışmaları, Avrupa Romatizma ile Savaş Ligi (EULAR) tarafından 1977 yılında yapılan sınıflama ile devam etmiştir. Uluslararası bir sınıflandırma oluşturmak amacıyla 1995 yılında Santiago’da toplanan Avrupalı ve Amerikalı bilim adamları hastalığı Juvenil İdiyopatik Artrit olarak adlandırıp Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi (ILAR) sınıflamasını oluşturmuşlardır (21). ILAR kriterleri önce 1995 yılında Santiago, 1998’de ise Durban sınıflama ölçütleri adı altında, bir kez daha gözden geçirilip, son olarak 2001 Edmonton düzenlemesi ile yayımlanmıştır. ILAR kriterleri ile JİA yedi alt gruba ayrılmıştır (Tablo I). Tanı için artrit en az altı hafta sürmesi ve SLE (Sistemik Lupus Eritematozis), ARA (Akut Romatizmal Ateş), septik artrit, neoplazi, immun hastalıklar gibi diğer artrit nedenlerine yönelik ayırıcı tanının yapılmış olması gereklidir (23).

Tablo I: Juvenil idiyopatik artrit sınıflaması

Artrit tipi	Tanımlama
1.Sistemik artrit	<u>Kesin Tanı:</u> a- En az iki hafta süren ateş b- Nonfikse eritematöz döküntü c- Artrit <u>Olası Tanı:</u> Eğer artrit yoksa üstteki a ve b kriterleri ile birlikte aşağıdakilerden ikisi ile olası tanı konulmaktadır. d- Generalize lenf nodu büyümesi e- Hepatomegali veya splenomegali f- Serozit
2.Romatoid faktör (RF) negatif poliartrit	Hastalığın ilk altı ayında beş veya daha fazla sayıda eklemden artrit ve RF'nin negatif olması
3.Romatoid faktör pozitif poliartrit	Hastalığın ilk altı ayında beş veya daha fazla sayıda eklemden artrit ve en az iki kez saptanan RF pozitifliği.
4.Oligoartrit	Hastalığın ilk altı ayında bir-dört eklem tutulduğu artrit. <u>-Uzamış oligoartrit (extended oligoarticular):</u> hastalığın ilk altı ayında bir-dört eklem, altı aydan sonra toplamda beş veya daha fazla eklem tutulduğu artrit.
5.Entezit ile ilişkili artrit	Artrit ve entezit veya artrit ve aşağıdakilerden en az ikisinin birlikte bulunması: a- Sakroiliak eklem hassasiyeti b- İnflamatuvar spinal ağrı c- HLA B27 pozitifliği d- Birinci derece veya 2. derece akrabalarda anterior üveit, spondiloartropati, inflamatuvar barsak hastalığına ait pozitif aile öyküsü e- Gözde ağrı, kızarıklık ve fotofobi ile birlikte anterior üveit
6. Psöriyatik artrit	Artrit ve psöriyazis veya artrit ile birlikte ebeveyn veya çocuklarda psöriyazise ait aile öyküsüne ek olarak daktilit veya tırnak bozuklukları (yeniç , onikoliz,...)
7. Sınıflandırılmayan	

2.1.3. Juvenil İdiyopatik Artrit Epidemiyolojisi

Eklem ağrısı çocuklarda oldukça sık rastlanan bir yakınma olmakla birlikte (%7-8) bunların ancak %1'inde kronik artrit gelişir. Tüm kronik artritlerin %5 kadarı çocukluk çağında başlamaktadır (3).

Hastalığın insidans ve prevalansı etnik köken, immunogenetik yatkınlık ve çevresel faktörlere göre değişkenlik gösterir (3,22,24,25). Gelişmiş ülkelerdeki çalışmalarda prevalansı 16-150/100.000 olarak bildirilmektedir (1,3). Ülkemizde yapılan bir çalışmada JİA prevalansı 64/100.000 olarak bulunmuştur (26). En sık Kuzey Avrupa ülkelerinde görülür, Avustralya'da okul çocuklarının taranması temeline dayalı bir çalışmada prevalans 400/100.000 olarak bildirilmiştir (2).

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA tipi ANA pozitifliği ve üveit varlığı ile süren oligoartrit iken gelişmekte olan ülkelere bu alt gruba daha az sıklıkta rastlanmaktadır. Türkiye'de yapılmış çeşitli çalışmalarda ANA pozitifliği %6 (27) ile %18 (28) arasında bulunmuştur (27-29). Bir çalışmada en sık başlangıç tipi poliartiküler JİA (%37.2) iken, diğer alt tipler sıklık sırasına göre oligoartrit (%34.2), sistemik artrit (%15.3), entezit ilişkili artrit (%9.7) ve psöriyatik artrit (%1). Hastaların %14.2'sinde ANA (+) olup, kronik üveit oligoartritli 2 hastada ortaya çıkmıştır. Entezit ilişkili artritli olan iki hastada akut üveit gelişmiştir. Batı ülkelerinden farklı olarak Türk çocuklarında daha fazla poliartiküler JİA görülmekte, ANA (+)liği ve üveit hızı ise daha az olmaktadır (29). Daha önce de Türk çocuklarında yapılan bir araştırmada oligoartiküler hastalık varlığı %16, ANA pozitifliği %6, kronik anterior üveit varlığı ise %7 olarak bulunmuştur (27).

Hastalığın tüm tipleri göz önüne alındığında JİA kızlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülmektedir. Hastalık alt tipine göre cinsiyet ve yaş dağılımı değişebilir (3). Oligoartiküler tip kızlarda üç kat fazla görülürken, sistemik başlangıçlı JİA' da ise cinsiyet farkı yoktur (1,3). Oligoartiküler tip sıklıkla 6 yaşından küçük kızlarda görülür, sistemik form ise her yaşta görülebilir (1). JİA' nın gelişmiş olan ülkelere kızlarda daha sık görülmesine karşın gelişmekte olan ülkelere erkeklerde daha sık görülmesi gelişmiş ülkelere daha fazla görülen oligoartiküler hastalığın kızlarda daha sık olmasına bağlıdır. JİA tanımında da belirtildiği gibi 16 yaşından önce başlayan artritler bu gruba dahil edilir. Hastalığın en erken görülme yaşı ise infant dönemi olarak bildirilmiştir. Altı aydan önce görülmesi oldukça nadirdir (30). RF pozitif poliartrit en çok adolesan kızlarda görülür (1). RF negatif poliartrit ise kendi içinde farklı alt tipler gösterir ve her birinin cinsiyet ve yaş dağılımı farklıdır (1). Entezit ilişkili artrit daha çok 6-10 yaşından büyük erkek çocuklarda görülür (1,21). Psöriyatik artrit ise 9-12 yaşlarında başlar ve kızlarda erkeklere göre daha sık görülür (21).

2.1.4. Juvenil İdiyopatik Artrit Etiyolojisi

Juvenil idiyopatik artritinin nedenleri ve patogenezi henüz kesin olarak belirlenemese de hem genetik hem çevresel etmenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Hastalığın heterojen yapısı da farklı faktörlerin katkıda bulunduğu fikrini desteklemektedir (1,22). En çok üzerinde durulan, immunogenetik duyarlılık ve enfeksiyonlar, travma, stres gibi çevresel tetikleyici faktörlerdir (1,3,21,22).

Çevresel etkenlerden özellikle enfeksiyonların genetik yatkınlığı olan bireylerde artrit tetiklediği yönünde kuvvetli görüşler olmakla birlikte henüz tam olarak kanıtlanamamıştır (1). Çeşitli bakteri ve virüsler etiyojide suçlanmıştır. Özellikle romatoid artrit (RA) enfeksiyonun yerini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır. Çok uzun süre üzerinde durulan mikobakteriyel enfeksiyonla artrit ilişkisini göstermek için yapılan deneysel çalışmalar sonucunda herhangi bir kanıt bulunamamış ve antimikobakteriyel kemoterapi hastalık üzerinde bir etkinlik gösterememiştir (31-33). Mikoplazmalarla ilgili son zamanlarda yapılan çalışmaların çoğunda mikoplazma enfeksiyonu sıklığı romatoid artritlilerde kontrollere göre artmış bulunmuştur. Bununla birlikte diğer kronik inflamatuvar romatolojik hastalıklarda da benzer enfeksiyon prevalansı bildirilmiştir (%5-30) (34-37). Bu bilgiler RA gelişiminde mikoplazmanın kesin rolü olduğuna dair yeterince kuvvetli destek sağlamamaktadır. RA'da tetrasiklin tedavisine kısmi yanıtın gösterildiği bir çalışma olmakla birlikte, bu etki, bu gruptaki antibiyotiklerin antisitokin etkisine veya metalloproteinazların inaktivasyonuna bağlı olabilir (38). Farklı romatolojik hastalıklarda yapılmış pek çok çalışmada sinoviyal örneklerde PCR tekniği ile çok sayıda bakteri DNAsı bulunmuş fakat hastalık ile organizma arasında tutarlı bir ilişki gösterilememiştir (39,40). Bu bulgu inflame sinoviyumun bakteri parçaları için bir tuzak gibi hareket etmesi ile ilişkili olabilir (41). Parvovirus B19 ün kısa süreli artropati etkisi bilinmektedir. Kronik romatoid artrit akut hastalığı takip edebileceği yönünde kanıtlar da vardır (41). Bununla birlikte yeni başlamış artritli büyük bir grup hastada parvovirus enfeksiyonu için serolojik kanıt elde edilememiştir (42) ve parvovirus DNAsının sinoviyumda kalıcı hale gelmesi, RA ile ilişkilendirilmemiştir (43). JİA'lı hastalarda çok sayıda etkenin arandığı bir çalışmada primer JİA'lı hastaların %38.4'ünde *M. pneumoniae*, *C. pneumonia* veya *C. jejuni*, tekrarlayan JİA'lı hastaların %40'ında *S. enteritidis*, Epstein Barr virus (EBV), *M. pneumoniae*, *C. jejuni* veya *B. burgdorferi* etkenlerinden biri bulunmuştur. Kontrol grubunda ise *C. pneumoniae* ve *C. jejuni* saptanma oranı % 8 dir (44). T hücre lenfotropik virüs, sitomegalovirüs ve herpes virüs (3,45), Parvovirüs B19 (46,47), persistan rubella enfeksiyonu (48) ile kronik artrit arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (45). Beta-hemolitik streptokoklar ve enterik çomaklar (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* ve *Yersinia*) iyi bilinen reaktif artrit nedenleridir (3). EBV proteinlerinin

eklemede inflamatuvar yanıtı tetiklediği gösterilmiştir (45,49). HIV enfeksiyonunun bir komplikasyonu olarak (50), Hepatit B aşısı (51) ve kızamıkçık aşısı (52) sonrası da kronik artrit geliştiği bildirilmiştir. Sonuç olarak henüz kesin olarak gösterilemese de bazı mikroorganizmalar artriti tetikleyebilir ve klinik durumu ağırlaştırabilir.

Epidemiyolojik çalışmalar JİA yatkınlığında genetik yapının çok önemli olduğuna işaret etmektedir. Bu yöndeki kanıtlar pekçok hastalıkta olduğu gibi ikiz ve kardeş çalışmalarından gelmektedir (53-56). JİA'da farklı hastalık alttiplerinde farklı başlangıç şekli görülmekte ve JİA'lı kardeşlerde genelde hastalığın başlangıç şeklinin de aynı olması genetik temeli desteklemektedir (53,55,57). Monozigot ikizlerde konkordans %25-%40 arasında değişir, indeks vakaların kardeşleri arasında prevalans genel popülasyonun 15-30 katına kadar çıkar (58).

JİA spesifik bir fenotipi ortaya çıkarmak için immunité ve inflamasyonla ilgili çok sayıda genin etkileşim içinde olduğu kompleks bir genetiğe sahiptir (59,60).

İmmunogenetik yatkınlıkta en çok üzerinde durulan belli doku gruplarının varlığıdır. HLA (human leukocyte antigen) kompleksi kromozom 6 üzerinde bulunan en az 128 gen içeren bir gen kümesidir. Bu genlerin %40 kadarı immunolojik fonksiyonlarla ilgilidir. Bu genlerin kodladıkları HLA sınıf I (HLA-A, B, C) ve HLA sınıf II (HLA-DR, DQ, DP) molekülleri T lenfositlerine antijen sunulmasında görev alır (57). Farklı otoimmün hastalıklarda ortak genetik yatkınlık faktörleri bulunabilir, HLA kompleks moleküllerini kodlayan genlerdeki polimorfizm çok sayıda otoimmün hastalıkla ilişkilidir (61). Erişkinlerde ankilozan spondilit ile HLA-B27 (62) ve romatoid artrit ile HLA-DR4 (63) ilişkisi kesin olarak gösterildikten sonra JİA ile HLA ilişkisi de araştırılmaya başlanmıştır. JİA RA'dan farklı bir genetik temele sahiptir (59,64). HLA allellerinin hastalığın başlangıç yaşında nasıl etkili olduğu, JİA için yatkınlık veya koruyuculuk etkisi kesin olarak belirlenmiştir (65). JİA'da tanımlanan ilk HLA ilişkisi zamanla spondiloartropati bulguları geliştiren büyük erkek çocuklarda sıklığı artan HLA-B27 varlığıydı (66). Entezit ilişkili artritte HLA-B27 sıklığı artmıştır (1,67,68) ve HLA-B27 varlığı JİA'da sakroiliit gelişimi (69) ile ve hastalığın daha yaygın olması (70) ile ilişkilidir. Oligoartriti olan kız çocuklarda HLA-A2 sıklığı artmıştır (71) ve HLA-A2 erken yaştaki hastalık yatkınlığıyla ilişkilidir (65). HLA-DRB1*08 ile RF negatif JİA arasında kuvvetli bir ilişki mevcuttur (72). Oligoartiküler JİA'da DRB1*08, DR5 (DRB1*11), DR6 (DRB1*1301) ve DPB1*0201 sıklığı artmıştır, DRB1*07, DRB1*04 ise hastalıktan koruyucu etki gösterir (73-75). RF negatif poliartiküler JİA DRB1*08 ve DPB1*0301 ile ilişkilidir (73). HLA-DR4 RF pozitif poliartiküler JİA ve sistemik JİA riskini artırır (76). HLA-DR5 (DRB1*11) kronik üveit ile ilişkilidir (73). Aynı lokus içinde veya farklı lokuslar arasında HLA genlerinin etkileşim içinde olması da hastalık riskini artırabilir (57).

HLA bölgesinde sınıf I ve sınıf II genlerinin dışında JİA genetiğinde katkısı olduğu düşünölen başka genler de tanımlanmıştır. TNF genleri sınıf III bölgesinde bulunur. TNF JİA patofizyolojisinde önemli bir proinflamatuvar sitokindir. TNF- α genindeki polimorfizm sistemik JİA ile ilişkili olabilir (77). HLA-A yakınında bulunan mikrosatellit D6S265'teki allellerle de JİA ilişkisi gösterilmiştir (78).

HLA varyantları pek çok otoimmün hastalıkta genetik yatkınlığın ancak bir kısmını açıklayabilir, örneğin HLA-DR JİA'da genetik yatkınlığın ancak %17'sine karşılık gelir (79), bu da HLA bölgesi dışında bulunan genlerin de hastalık yatkınlığında rol oynadığını düşündürür (61). HLA dışı genlerle olan ilişki pek çok otoimmün hastalıkta bulunduğundan, otoimmüniteye genel bir yatkınlıktan da sorumlu olabilirler (57,65). Yüzden fazla HLA dışı genin JİA ile ilişkisi araştırılmıştır (58,80-82). Pek çok genle ilişki bildirilse de, tekrarlanabilen ilişkiler sadece PTPN22, MIF, SLC11A1 (NRAMP1), TNFA ve WISP3 genleri ile gösterilmiştir (58,82). STAT4, TNFAIP3, IL2RA, TRAF1/C5 gibi diğerleri de son zamanlarda listeye eklenen yeni genlerdir (61). MIF (macrophage migration inhibitory factor) proinflamatuvar aktivite gösterir, makrofajların fonksiyonunu, TNF- α üretimini, T hücre aktivasyonunu artırır. Bu gendeki polimorfizm, sistemik JİA'lı çocukların serum ve sinoviyal sıvılarında artmış MIF proteini düzeyleri ile ilişkilidir (83,84). MIF-173cC alleli taşıyan sistemik JİA'lı hastaların daha uzun süre steroid ihtiyacı olduğu, intraartiküler steroidlere yanıtın daha kısa sürdüğü, daha fazla sayıda aktif eklem tutulumunun olduğu ve sonuç olarak bu hasta grubunda kötü prognoz belirteci olduğu düşünülmektedir (85).

Sistemik JİA'lı hastalarda interlökin-6 (IL-6) geninde saptanan polimorfizm, stres kaynağı uyarılara verilen IL-6 yanıtında bireyler arasında genetik olarak belirlenmiş farklılıklar olduğunu gösterir (86). Yine sistemik JİA'lı hastalarda; IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını ve fonksiyonlarını baskılayıcı özelliği olan IL-10'un düşük ekspresyonuna neden olan bir genetik polimorfizm saptanmıştır (87).

2.1.5. Juvenil İdiyopatik Artrit Patogenezi

Hastalığa olan ailevi yatkınlık, HLA ilişkileri, otoantikorların varlığı ve inflame sinoviyumun karakteristik histopatolojisi JİA'nın otoimmün bir patogenezi olduğunu düşündürür (88).

Patolojik otoimmün cevabın "antigen-driven" ve T hücre aracılı olduğunu düşündüren çeşitli bulgular vardır: 1) T hücreleri üzerinde önceden gerçekleşmiş *in vivo* aktivasyonu düşündüren aktivasyon belirteçlerinin varlığı 2) Sinoviyumda kalıcı oligoklonal genişleme gösteren T hücre popülasyonlarının varlığı 3) Aynı hastada farklı klonlarda benzer TCR DR3

sekansının bulunması 4) Sinoviyumda baskın olarak Th1 tip T-hücre kaynaklı sitokin varlığı (88).

İmmunogenetik yatkınlığı olan bireylerde çeşitli tetikleyicilerin neden olduğu abartılı immun yanıt eklemde inflamasyona yol açmaktadır (22).

İnflamasyon (yangı) klinik olarak kızarıklık, ağrı, ısı artışı ve ödem varlığı ile tanımlanır. Doğal bağışıklık sisteminin nötrofil, monosit, mast hücre gibi hücreleri ve TNF- α , IL-1, IL-12 gibi mediyatörleri inflamasyonun erken evrelerinde rol oynar. Bu hücreler yabancı antijenlere karşı cevap oluşturacak şekilde programlanmıştır. Kronik inflamasyon genelde kazanılmış bağışıklık sistemine ait T ve B hücreleri ve IL-2, IL-4, γ -IFN gibi mediyatörlerin katkılarıyla oluşur. Oluşan immun yanıtın devam ettirilmesi ve anormal bir otoimmun inflamatuvar yanıtın başlaması için hem doğal hem kazanılmış bağışıklık sistemine ihtiyaç vardır. Doku hasarına neden olan herhangi bir etken inflamasyon sürecini başlatır. Pıhtılaşma kaskadı, kompleman aktivasyonu, bradikinin üretimi, trombositlerin kümelenmesi ve aktivasyonuna, bu da çeşitli kemokinler (ADP, trombin, CCL5, CXCR4, araşidonik asit metabolitleri-lipid mediyatörler) aracılığıyla ortama nötrofil ve monositlerin çağırılmasına neden olur. Ortamda bulunan mast hücreleri de doku proteazlarının açığa çıkması veya kompleman aktivasyonu sonucu aktif hale gelir ve önceden sentezlenmiş histamin, lökotrien gibi mediyatörlere ek olarak TNF- α , IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-8 salar. Özellikle TNF- α ve IL-8 nötrofil göçü için önemli mediyatörlerdir. Mast hücreleri tarafından salınan TNF- α endotel hücre adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır, inflamasyon bölgesine diapedez gerçekleşir (89).

Enfeksiyonda bu inflamasyon sürecini yönlendiren sinyal bir mikroorganizma iken, kronik artritte bu tehlike sinyalinin aktive T hücreleri ve stromal hücreler tarafından sağlandığı düşünülmektedir (89).

İnflamasyonun buraya kadarki doğal bağışıklıkla ilgili kısmı her türlü artritte ve alerjik cevap, immun kompleks birikimi ve enfeksiyona bağlı inflamasyonda ortaktır. İnflamasyon çeşitlerini birbirinden ayıran ise inflamasyonu başlatan ajan ve hücresel infiltratın karakteridir. Pekçok inflamatuvar olayda nötrofiller, monositler, T hücreleri, B hücreleri ve plazma hücrelerinden oluşan bir hücre topluluğu söz konusudur (89). Juvenil artritte, histopatolojik olarak lenfositler, plazma hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücreler sinoviyumu infiltre etmiştir (88). Bu hücre infiltratı diffüz olabileceği gibi, T ve B hücrelerinden oluşan, germinal merkez reaksiyonu da gösterebilen agregatlar şeklinde de olabilir (90-92). JİA'da sinoviyumda hem lenfosit, hem myeloid hücreler bulunur. Nötrofillerin JİA'da oldukça aktif olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur (93-95). Nötrofillerin baskın olarak bulunması doğal bağışıklık hücrelerinin inflamasyonun üretiminde büyük payı olduğunu düşündürür. Sinoviyumda en fazla

bulunan ikinci hücre tipi T lenfositlerdir. Bu hücreler baskın olarak aktive hafıza hücreleridir; baskın olan CD4+ T hücrelerdir, ancak CD8+ T hücreleri de anlamlı miktarda bulunur (96-98). Oligoartiküler tipte CD8 hücre aktivitesi poliartiküler tipten anlamlı olarak yüksektir, CD4/CD8 oranı düşüktür (92). T hücreleri üzerinde önceden gerçekleşmiş *in vivo* aktivasyonu düşündüren aktivasyon belirteçlerinin [CD25 (IL-2R), CD45RO, CD69, VLA-1, MHC sınıf II, CCR5 ve CXCR3 gibi kemokin reseptörleri] saptanması (91,99) eklemde T hücrelerinin lokal aktivasyonu ve klonal çoğalmasını veya aktive T lenfositlerin eklem hareketini düşündürür (96). Eklem sıvısında T lenfositlerinin artmasına ek olarak B lenfositlerinin sayıca azalması, humoral immunité ile ilgili bakılan parametrelerde değişiklik olmaması temel olarak hücresel immunitenin baskın olduğunu düşündürür (97). Sinoviyumdaki T hücreleri genelde Th1 fenotipindedir (88,99).

T hücreleri dendritik hücreler, makrofajlar gibi antijen prezente eden (sunan) hücreler üzerinde bulunan MHC (major histocompatibility complex) molekülleri aracılığıyla antijenleri tanıyabilirler. Genel olarak MHC sınıf I molekülleri intrasellüler proteinlerden elde edilen peptidleri (virüsler) CD8 T hücrelerine, MHC sınıf II molekülleri ise ekstrasellüler alandan alınan antijenlere ait peptidleri (bakteri, ortak viral antijenler, kendi proteinleri) CD4 T hücrelerine sunarlar. CD4 ve CD8 molekülleri T hücreleri üzerinde bulunur ve T hücre reseptörüne (TCR) yardımcılık (koreseptör) görevi yapar (89). JİA etiopatogenezinde T hücrelerinin rol oynadığını düşündüren ilk bulgular da belirli HLA tiplerinin hastalık ile ilişkisinin gösterilmesidir (66,71). Farklı hastalık alt tipleri ile ilişkili farklı HLA tiplerinin bulunması her bir tipte neden olan etkenin farklı olabileceğini düşündürmüştür. T hücrelerine vücudun kendi proteinleri, tolerans gelişimini sağlamak için sunulurken, yabancı proteinler aktif T hücre cevabını oluşturmak için sunulur. Antikorlarla opsonizasyon, “toll-like” reseptörlerle bağlantı, eşlik eden inflamatuvar sitokinlerin tanınması gibi yollarla protein yabancı olarak algılandığında antijen sunan hücreler bazı ek uyarıcı moleküller aracılığıyla T hücrelerini aktif bir yanıt için uyarır. Pek çok görüş olmasına rağmen JİA’da ve diğer otoimmün hastalıklarda vücudun kendi proteinlerini yabancı olarak algılama mekanizmaları ve HLA’nın rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır (89).

Antijenle bağlantısı kurulan ve aktive olan T hücreleri eklemlerde ve etkilenen diğer dokularda doku hasarına yol açan B hücre aktivasyonu, kompleman tüketimi, immun kompleks oluşumu ve özellikle IL-6, IL-1, TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımı gibi çeşitli olaylar zincirine yol açar. JİA’nın tüm alt tiplerinde özellikle TNF- α patogenezde önemli rol oynamaktadır (22). JİA’nın farklı tiplerinde farklı T hücre cevapları ve farklı sitokinlerin baskın olarak üretilmesi söz konusudur (100-102).

JİA'lı hastalarda serum ve sinoviyumda IL-2, IL-6, TNF- α , INF- γ düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada oligoartiküler hastalıkta TNF- α düzeylerinin serum ve sinoviyal sıvıda hafif yükseldiği, IL-6 düzeylerinin ise serumda hafif yükseldiği sinoviyal sıvıda ise çok fazla yükseldiği gösterilmiştir. Poliartiküler ve sistemik hastalıkta ise serumda IL-6 oldukça fazla, TNF- α ise hafif yükselmiştir. IL-2 ve INF- γ ise çok düşük düzeylerde saptanmıştır. IL-6 ve TNF- α hastalık patogenezinde rol oynamaktadır (103). Sistemik başlangıçlı JİA hastalarında aktif hastalık sırasında IL-6 miktarının dolaşımında arttığı, remisyonda ise bu yüksekliğin devam etmediği gösterilmiştir. Serum IL-6 düzeyleri eklem tutulumunun yaygınlığı ve şiddeti ile orantılıdır ve sistemik JİA patogenezinde önemli rol oynar (104). JİA alt tiplerinde soluble TNF reseptörlerinin (sTNFR55 ve 75) ve IL-1 reseptör antagonistinin (IL-1RA) ölçüldüğü bir çalışmanın sonucunda sistemik inflamasyon ve sistemik başlangıçlı JİA'te TNF'in IL-1'den daha önemli rol oynadığı bulunmuştur. IL-1 ise inflamatuvar artrit gelişiminde, özellikle RF (+) poliartiküler JİA patogenezinde önemli rol oynar (102). Ayrıca IL-12 de sistemik, poliartiküler ve oligoartiküler JİA'da hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (4).

Aktive T hücreleri monosit, makrofaj ve sinovyal fibroblastları uyarak IL-1, IL-6, TNF- α salınımına neden olur. Bu inflamatuvar mediatörler adhezyon moleküllerinin ortaya çıkmasını ve ortama daha fazla hücre göçünün sağlanmasını, kartilajı hasarlandıran matriks metalloproteinazlarının uyarılmasını, nötrofillerin aktive olarak çeşitli proteazları salgılamasını sağlar. Elastaz, kollagenaz ve myeloperoksidaz gibi proteazlar da sinoviyum ve kartilaj üzerinde yıkıcı etki gösterir. Sinoviyumun örtücü iç tabakasında hiperplazi ve hipertrofi, hemen altındaki subsinovyal tabakada inflamatuvar hücre birikimi, ödem, sinoviyal sıvıda artış ile karakterize sinovit gelişir. Proanyojenik, vasküler endotelial büyüme faktörünün sinoviyal dokuda fazla salınması sonucu vasküler endotelial hiperplazi görülür. Kronikleşen inflamasyon sonucu oluşan pannus ise ileri veya kontrol altına alınamayan hastalarda görülür ve eklem kıkırdağı ve çevresindeki kemiğin ilerleyici erozyonu ile karakterizedir (1,22,89).

2.1.6. Juvenil İdiyopatik Artrit Kliniği

İlk belirtiler sıklıkla sabah sertliği, özellikle öğleden sonra ilk saatlerde, okuldan sonra kolay yorulma, günün ilerleyen saatlerinde eklem ağrısı ve eklem şişliğidir. Belirtiler sinsi veya ani başlayabilir. Tutulan eklemler genellikle sıcaktır, hareketle ağrılıdır ve eklem hareket genişliği (ROM) kısıtlanmıştır. Eritem çok sık görülmez (22).

JİA'lı çocuklarda en sık karşılaşılan semptom olan yorgunluk özellikle başlangıçta ve hastalık iyi kontrol altına alınamadığında ortaya çıkar (3). Sistemik başlangıçlı ve poliartiküler JİA'lı çocuklarda iştahsızlık, kilo kaybı ve büyüme geriliği görülebilir. Oligoartiküler başlangıçlı çocuklarda özellikle istirahat sonrası belirginleşen topallama ilk belirtidir (3).

Artrit inflamasyonun temel belirtileri ile ortaya çıkar; şişme, eritem, ısı artışı, ağrı ve bunlara bağlı fonksiyon kaybı görülür (3). Eklem şişliği, periartiküler yumuşak doku ödemeine, intraartiküler sıvı artışına ve sinovyal membranın hipertrofinesine bağlı olmaktadır (3). Tutulan eklem sıcaktır ancak septik artrit veya akut romatizmal ateşte olduğu kadar eritemli değildir (3,22).

Ağrı yakınması istirahat sırasında çok belirgin değildir, özellikle istirahat sonrası aktif ve pasif hareketler sırasında ağrı olur. Ağrı eklem ve hipertrofik inflame sinovya üzerinde belirgindir (3,22,105). Kemik üzerinde ağrı ve hassasiyet olması durumunda kemikte veya sistemik bir maligniteden şüphelenilmelidir (106). Ağrı eşiğinin etkilenen eklemlerle birlikte etkilenmeyen eklemlerde ve remisyondaki çocuklarda da düşük bulunması, ağrı duyusunun santral hafıza üzerindeki etkisinin uzun sürmesine bağlı olabilir. Klinikte baskıyla ve hareketle ağrı görülür. Ağrı, poliartiküler ve sistemik hastalığı olan çocuklarda oligoartikuler hastalığa göre daha ön plandadır, inflame eklem sayısı ile ağrı eşiği ilişkilidir (105).

Oligoartrit öncelikle alt ekstremitedeki büyük eklemleri etkiler. Sıklıkla başlangıçta tek eklem tutulur. Üst ekstremitedeki büyük eklemlerin izole tutulumu karakteristik değildir. Kalça neredeyse hiçbir zaman ilk eklem olarak tutulmaz, kalçada hastalık daha ileri dönemlerde görülebilir ve genelde kötüleşen fonksiyonel sürecin bir parçasıdır (22).

Poliartrit genelde üst ve alt ekstremitelerin büyük ve küçük eklemlerinin birlikte tutulumu ile karakterizedir. Bu alt tipte beşten fazla eklem tutulumu tanı için gereklidir (22). Romatoid nodüller çok sık olmasa da dirsek ekstensör yüzlerinde, "Achilles" tendonu üzerinde görülebilir ve daha ciddi bir seyir göstergesidir. Mikrognati temporomandibuler eklem kronik hastalığında görülebilir. Servikal omurgada apofiziyel eklemlerin tutulumu atlantoaksiyel subluksasyon ve potansiyel nörolojik sekel riskiyle birlikte (22).

Sistemik JİA'da başlangıçta eklem tutulumu görülmeyebilir, ilerleyen dönemlerde poliartiküler tarzda tutulum meydana gelir (3). Sistemik başlangıçlı hastalıkta artrit ile birlikte hepatosplenomegali, lenfadenopati gibi visseral tutulum ve perikardial efüzyon gibi serozit bulguları ve 39°C'yi geçen rekürren ateş karakteristiktir. Her bir ateş epizoduna sıklıkla soluk, eritemli, makuler, somon rengi, lineer veya sirküler, 2-5 mm boyutunda, genelde gövde ve proksimal ekstremitelerde gruplar halinde yayılan döküntü eşlik eder. Döküntüler kaşıntılı değildir ve bir saatten kısa sürebilen geçici yapısı en önemli tanısal özelliğidir (22).

JİA'da proksimal interfalangeal eklemler, el, ayak bileği çevresinde ve bu eklemlerin ekstansör yüzleri üzerinde sinovyumun dışarıya küçük keseleşmesi söz konusu olabilir. Büyük sinovyal kistler (Baker kisti) çocuklarda nadirdir (3).

Hastaların 1/3 ile 1/2' sinde kronik artrit gelişir. Çoğunlukla poliartiküler JİA'da görülür. Eklemlerin kronik enflamasyonu sonucu eklemlerde ankiloz ve ciddi düzeyde hareket kısıtlılığı gelişebilir (3,22).

2.1.7. Juvenil İdiyopatik Artrit Tanısı ve Ayırıcı Tanısı

Hastalığın tanısı temelde klinik bulgulara dayanır (21). İnflamatuvar eklem hastalığı düşündürülen öykü ve fizik incelemede artrit bulgusu olması gereklidir. Tam klinik tablonun oturması bazen uzun bir zaman dilimi alabilir, hastalar başlangıçta farklı tanımlar ile izlenebilir. Çocuklarda bu hastalığın hiçbir patognomonik bulgusu yoktur. Tanı klinik sınıflandırma kriterleri kullanılarak ve diğer eklem hastalıklarının dışlanması yoluyla konulur (22).

Klasik intermittan ateşle birlikte tipik döküntü ve objektif artrit görülmesi sistemik başlangıçlı JİA'yı büyük oranda düşündürür (22). Hastalığın özgün bir tanı testi yoktur. İnflamasyonun karakteristik laboratuvar anormallikleri olan eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) ve C-reaktif proteinde (CRP) yükseklik, lökositoz, trombositoz, kronik hastalık anemisi görülebilmekle birlikte diyagnostik değildir (22). Klinik bulgularla birlikte laboratuvar testleri klinik tanıyı destekler, ayırıcı tanıda, alt grupları belirlemede ve tedavinin toksisitesinde yardımcı olmaktadır (3,21).

JİA'da kesin tanıya gitmek için eklem tutulumu yapabilecek diğer hastalıkların ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekmektedir. JİA'nın ayırıcı tanısı, hastalığın başlangıç tipine, eklem tutulumuna, yaşına ve cinsiyete bağlıdır (22).

Öncelikle artralji (eklem ağrısı) ile artrit ayırımının yapılması gerekmektedir. Çocuklarda eklem ağrısı yapabilecek birçok neden bulunmaktadır (Tablo II).

Tablo II: Çocukluk çağında eklem ağrısı nedenleri

<p><u>Artrit:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Reaktif veya infektif• Juvenil idiyopatik artrit• Konnektif doku hast<ul style="list-style-type: none">○ SLE○ Dermatomyozit○ Sistemik skleroz• Sistemik vaskülit<ul style="list-style-type: none">○ Henoch-Schonlein Purpura○ Kawasaki○ Poliarteritis nodosa• Diğer<ul style="list-style-type: none">○ Hemofili○ İmmün yetmezlik○ Sarkoidoz	<p><u>Organik olmayan ağrı</u></p> <ul style="list-style-type: none">• İdiyopatik ağrı sendromu (refleks sempatik distrofi)• Benign nokturnal idiyopatik ekstremite ağrısı (büyüme ağrısı)• Psikojenik
<p><u>Mekanik /Dejeneratif</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Travma• Hipermobilité• Avasküler nekroz (Perthes ve Osgood Schlatter dahil)• Femoral epifiz başı kayması	<p><u>Diğer</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Osteomyelit• Tümör<ul style="list-style-type: none">○ Malign: Lösemi, nöroblastom○ Benign: Osteoid osteom• Metabolik bozukluklar<ul style="list-style-type: none">○ Rikets, diyabet, tiroid bozuklukları• Genetik bozukluklar<ul style="list-style-type: none">○ İskelet displazileri○ Mukopolisakkaridoz○ Kollajen doku bozuklukları (Ehler Danlos)

2.1.8. Juvenil İdiyopatik Artrit Tedavisi

JİA'lı hastaların tedavisindeki amaç inflamasyonu baskılamak, ağrıyı azaltmak, eklem hasarından koruyarak eklem hareket ve fonksiyonlarının devamını sağlamak, kas kuvvetini ve kütlelerini korumak, deformiteleri önlemek ve uzun dönemde normal bir büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır (1,3,21,22,107,108). Farmakolojik tedavinin yanında, fizik tedavi ve psikososyal destek tedavinin temelini oluşturur (1).

Hastalığın tipi, şiddeti ve özgül belirtilerine göre başlanan tedavi, tedaviye yanıt değerlendirilerek modifiye edilir (1,22). Hastalık patogenezi henüz tam olarak anlaşılamadığından hastalığı tamamen ortadan kaldıracak bir ilaç da mevcut değildir. Tedavide hastalığı remisyona sokmak amaçlanır. İlaçların etki mekanizmaları konusundaki bilgilerin net olmaması ve kontrollü randomize çalışmaların azlığı tedavinin zamanlaması, dozları ve ilaç kombinasyonları hakkında karar verirken her zaman sağlam kanıtların bulunmamasına neden olur. Daha önce tedavi başarısızlığı durumunda yeni ilaç ekleme yoluna gidilirken, son yıllarda

erken agresif kombinasyon tedavileri gündeme gelmiştir. Hastalığın hangi döneminde agresif tedavi endikasyonu olduğu konusunda belirlenmiş kriterler yoktur, ancak RF pozitif olan poliartiküler JİA'lı hastalarda, sistemik başlangıçlı olup hızla poliartiküler gidiş gösterenlerde ve oligoartiküler başlangıçlı olup poliartiküler forma doğru hızla ilerleyenlerde, eklem aralığında daralma ve erozyon saptananlarda agresif tedaviden kaçınılmamalıdır (108).

JİA tedavisi başlangıçta uygulanan tedavi ve uzun süreli tedavi olmak üzere iki bölümden oluşur. JİA tedavisinde klasik yaklaşım basit ve güvenli ilaçlarla tedaviye başlamaktır.

Hem başlangıç hem de idame tedavisinde en sık kullanılan birinci basamak ilaçlar nonsteroid antiinflatuar ilaçlardır (NSAİİ). Hastaların büyük bir kısmında bu ilaçlar başarılı bir şekilde güvenle kullanılmaktadır. Oligoartritli hastaların çoğunda NSAİİ ile ağrı kontrolü sağlanır ve inflamasyon bulgularında gerileme görülür. Poliartiküler hastalık veya sistemik başlangıçlı hastalıkta ise genelde tek başına yeterli olmaz (22).

Yeterli yanıt alınamayan hastalarda ikinci basamak ilaçlar kullanılır. Bu grup ilaçlar hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar olarak adlandırılır (Disease Modifying Antirheumatic Drugs - DMARD). Bu ajanların çoğu hastalığın radyolojik progresyonunu geciktirirler. Çok sayıdaki bu ilaçlardan sadece üç tanesinin çift kör plasebo kontrollü çalışmaları JİA'lı çocukların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir: metotreksat (MTX), sulfasalazin (SLZ) ve etanercept (107).

Metotreksat kullanılmakta olan ikinci basamak ilaçlar içinde en etkili, en güvenilir ve en az toksik ilaç olarak düşünülmektedir, oral veya subkutan olarak haftada bir kez kullanılır (22). Bu ilaç ile tedavi edilen JİA'lı hastaların yaklaşık olarak % 60-80'inde klinik iyileşme görülür; en iyi yanıt veren özellikle uzamış oligoartiküler JİA'lı hastalardır. Metotreksat poliartiküler JİA'lı vakalarda hastalığı kontrol altına almak için steroidlerle beraber veya tek başına ilk basamak ilaç olarak kullanılmaktadır (109).

Sulfosalazin esas olarak inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılır, ancak poliartiküler ve oligoartiküler JİA, entezit ilişkili artrit vakalarında kullanılmakta ve olumlu sonuçlar alınmaktadır (3).

Glukokortikoidler ciddi sistemik hastalıkta ve hastalığın erken döneminde konvansiyonel tedaviye yanıt alınana kadar köprü tedavisi olarak kullanılır. Ayrıca üveitin kontrolü için oküler olarak ve persistan sınırlı eklem tutulumunda intraartiküler olarak kullanılır. Çok güçlü antiinflatuar ilaçlardır, belki de günümüzde sistemik hastalık üzerinde en etkilidir fakat Cushing sendromu, büyüme geriliği ve osteopeni gibi ciddi toksisite riski vardır (22).

Etanercept (TNF- α blocker) gibi yeni tedavi yöntemleri sinoviyal enflamatuvar hastalık için daha özgül olabilir ve potansiyel olarak günümüzde kullanılan diğer daha az toksik ilaçtır

(22). Hastalık modifiye edici ilaçlarla tedavi edilen ve bir veya daha fazla yıl bunlara dirençli olan ciddi aktif poliartiküler JİA olan çocuklarda belirti ve bulguları azaltmak için kullanılırlar (3).

2.1.9. Juvenil İdiyopatik Artritte Nutrisyonel Durum

Beslenme bozuklukları juvenil idiyopatik artritte uzun süredir bilinen bir komplikasyondur (110). Uygun olmayan beslenme bu çocukların uzun dönem sağlıklarını etkiler. JİA'da beslenmenin riskli olmasına neden olan pek çok faktör vardır:

- Anoreksi veya iştahsızlık özellikle inflamasyonun arttığı dönemlerde daha belirgindir ve beslenme bozukluğunun temel nedenidir. İnflamasyonda düzeyleri artan TNF ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinler anoreksiye neden olur. Kronik inflamasyonda vücut ağırlığında meydana gelen değişiklikler sağlıklı bireylerin açlıkta yaşadığı adipoz doku kaybının tersine, daha ağırlıklı olarak yağ dokusu dışındaki vücut bölümlerinden kayıp olması şeklindedir (110).
- Anemi de altta yatan inflamasyonun derecesine bağlı olarak şiddeti değişen, genellikle normositik normokromik bir anemidir (110).
- Kullanılan ilaçlardan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların bulantı, kusma, gastrit, gastrointestinal ülserasyon gibi gastrointestinal yan etkileri beslenmeyi olumsuz olarak etkiler. Kortikosteroidler aminoasit emilim ve sentezini engelleyerek katabolizmayı artırır ve kas proteinlerinin yıkımını hızlandırır. Yine kortikosteroidlerin neden olduğu negatif kalsiyum dengesi nedeniyle osteopeni gelişir (110).
- Fizik aktivitenin kısıtlanmasına bağlı olarak bu çocuklarda obezite de görülebilir (110).
- Temporomandibuler eklem tutulumuna bağlı olarak ağız açıklığının kısıtlanması ve çiğneme sırasında ağrı duyulması, mandibula hipoplazisine bağlı olarak dişlerin diziliminin bozulması ve çiğneme yutma zorlukları gibi mekanik beslenme güçlükleri de beslenmenin bozulmasındaki önemli faktörlerdir (111, 112).

2.2. Adipokinler

Yakın zamana kadar, beyaz adipoz dokunun basit bir yağ deposu olduğu düşünülmekteydi. Adipoz dokunun seks steroidlerinin metabolizmasındaki rolünün anlaşılması ve ardından leptinin keşfedilmesi sonrası bu geleneksel görüş tamamen değişmiş ve beyaz

adipoz dokunun basit bir yağ deposu olmadığı, vücudun enerji dengesinde rolü olabileceği düşüncesi gelişmiştir. Bundan sonra bu dokudan salınan 50'nin üzerinde sitokin ve diğer moleküller tanımlanmış ve adipokin olarak anılmaya başlanmıştır. Bu adipokinler endokrin, parakrin ve otokrin mekanizmalarla birbirleriyle bağlantılı olup, pek çok fizyolojik ve patolojik olayda rol oynarlar (20,113). Genel olarak adipokin terimi beyaz adipoz dokudaki adipositlerde bulunan biyolojik aktif protein yapısında maddeler için kullanılır. Adipoz doku pek çok madde salgılamasına rağmen sadece leptin ve adiponektin (ve muhtemelen rezistin, visfatin, adipisin) öncelikle adipositler tarafından üretilir ve adipokin olarak adlandırılır (114). Adipoz dokunun salgıladığı ürünlerin pek çoğu inflamasyonda ve immün yanıtta rol oynarlar. Yağ hücreleri IL-6, TNF- α ve pek çok başka sitokinler ile leptinin de içinde olduğu hormonları salgırlar. Adipokinler ve inflamasyon süreci ve immün yanıt arasında oldukça karmaşık ilişkiler mevcuttur (113).

2.2.1. Leptin

Leptin 1994 yılında keşfedilen, 16 kDa büyüklüğünde bir proteindir. Herediter obezitede mutasyona uğramış olan “*obese*” (*ob*) geninin ürünü olarak bulunmuştur (115). Leptin, IL-6, IL-11, IL-12, LIF (leukemia inhibitory factor), granülosit koloni stimule edici faktör (G-CSF), silier nörotrofik faktör (CNTF) ve onkostatin M (OSM)'in de dahil olduğu sınıf I sitokin ailesinin bir üyesidir (20,116).

Temel olarak beyaz adipoz dokuda üretilir ve dolaşımdaki leptin düzeyleri beyaz adipoz doku

si ile doğrudan ilişkilidir (20,117). Yani leptin düzeyleri vücuda enerji rezervi hakkında bilgi veren bir sinyal olarak düşünülebilir (113). Yüksek leptin düzeyleri santral sinir sistemindeki merkezlere enerji depolarının yeterli olduğunu haber verir, bu merkezler de iştahı azaltmak ve enerji kullanımını arttırmak yoluyla cevap vererek ciddi obeziteyi önler (116). Eksojen kaynaklı obezitede düzeyi yüksek bulunur, fakat asıl fizyolojik önemi, düşük düzeylerinin besin yoksunluğu (kronik açlık) durumunu vücuda haber vermesidir (113,118). Öncelikle gıda alımının, vücut ağırlığının ve yağ depolarının hipotalamik düzeyde düzenlenmesi rolü ile bilinen, anoreksijenik bir peptiddir. Leptin hipotalamik santral düzeyde tokluk faktörü olarak etki ederek, gıda alımını azaltıp, enerji tüketimini artırır (117-119). Bunu ya anoreksijenik faktörleri uyararak, ya da oreksijenik nöropeptidleri baskılayarak yapar. Farklı oreksijenik ve anoreksijenik sinyallerin integrasyonu yoluyla, uygun bir enerji dengesi sağlar (20,117).

Leptin üretimi (gen ekspresyonu) temel olarak gıda alımı ve hormonlar tarafından düzenlenir (113). Leptin ve insulin düzeyleri arasında doğru orantı bulunmaktadır. Toklukta

insulin leptin sekresyonunu uyarır, açlıkta düşen insulin düzeylerinin ardından leptin düzeyleri de düşer (113,120), bu etki kısa vadede değil, uzun dönemde ortaya çıkar. İnsulin *ob* geninin ekspresyonu ve leptin üretimini dolaylı yoldan, adipositler üzerindeki trofik etkisi ile uyarıyor olabilir (121). Leptin ile glukokortikoidler arasında ise ters bir ilişki bulunmuş olup, glukokortikoidlerin leptin üzerindeki inhibitör etkisi leptinin sebep olduğu hipofajinin devam etmesini önleyebilir (122).

Akut enfeksiyon, sepsis ve IL-1, TNF- α ve LIF (leukemia inhibitory factor) gibi pek çok inflamatuvar mediyatörün sekresyonu leptin sentezini artırır (123-126). Deneysel inflamasyon modellerinde leptin konsantrasyonunda gözlenen bu artış, büyük oranda glukokortikoidler aracılığıyla olmuştur. Akut inflamatuvar durumlara sıklıkla eşlik eden anoreksinin görülme mekanizmalarından biri, inflamasyonla değişen leptin düzeyleri olabilir (123,124). Bununla birlikte, proinflamatuvar sitokinlerle akut stimülasyonun tersine, kronik stimülasyon leptinin baskılanmasına neden olur (127,128). Leptin ekspresyonunun testosteron tarafından inhibe edilirken, ovaryan steroidler tarafından uyarılması leptin regülasyonunun cinsiyete bağlı olduğunu da düşündürmektedir (113,117,129,130).

Leptinin çok çeşitli (pleiotropic) etkileri vardır. Enerji metabolizması ile ilgili etkilerini gerçekleştirdiği hedef doku santral sinir sistemindeki hipotalamik nükleuslardır. Lipid ve glukoz metabolizması, glukokortikoid ve insulin sentezi, CD4+ T lenfosit proliferasyonu, sitokin sekresyonu, fagositoz, sinaptik iletim, hipotalamik-pituiter-adrenal aksın düzenlenmesi, üreme sisteminin olgunlaşması, hematopoez, anjiogenez, fetal gelişim gibi çok geniş spektrumda biyolojik fonksiyonları etkilediği gösterilmiştir (113).

Leptin bu etkilerini “*diabetes*” (*db*) geninin ürünü olan, sınıf I sitokin reseptör üst familyasına dahil bir reseptör (Ob-R) aracılığıyla gerçekleştirir. IL-6, LIF, silier nörotrofik faktör (CNTF), onkostatin M (OSM), granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) için reseptörler de bu ailede bulunur (131,132). Bu reseptör, hipotalamusta, gıda alımının kontrol edildiği merkezde çok miktarda bulunur (116). Ob-Rb (reseptörün etkilerin gösterilmesinden sorumlu uzun izoformu) hipotalamusta, özellikle iştah ve vücut ağırlığının düzenlenmesinde önemli olan nöropeptid ve nörotransmitterleri salgılayan arkuat, dorsomedial, ventromedial ve lateral hipotalamik nükleuslarda yüksek düzeylerde eksprese olur (113). Bunun dışında dalak, akciğer, böbrekler gibi periferik organlarda da bulunur (116). Dolaşımdaki mononükleer hücreler, T lenfositler, makrofajlar ve vasküler endotel hücreler de bu reseptörü eksprese eder (133,134). Reseptörün bu dağılım paterni, leptin etkisinin pek çok hedefi olduğunu, leptinin çok sayıda fonksiyonda rol aldığını destekler (116).

Leptin ve reseptörü yapısal olarak sitokin ailesiyle ilişkilidir ve leptinin sinyal iletim yolu da bir sitokin için tipik özelliklere sahiptir (135). Bu nedenle, leptinin immun yanıtta da bir sitokin gibi düzenlenip düzenlenmediği yeni araştırmaların konusudur.

Sitokinler enfeksiyöz ve inflamatuvar uyarılara karşı konak yanıtını düzenler. IL-1, IL-6, TNF- α 'yı içeren sitokin kaskadının başlaması hipoglisemi, akut faz cevabı proteinlerinin uyarılması ve anoreksi gibi patofizyolojik değişikliklere yol açar (116,136). Sitokinler ve lipopolisakkarit (LPS) gibi inflamatuvar ve enfeksiyöz uyarılarla leptin düzeyleri akut olarak yükselir (123-125,137). Leptin düzeyindeki bu artışın, IL-1 β üretmeyen farelerde görülmediği (125) ve ratlarda çözünür IL-1R ile engellendiği (138) gösterilmiştir. Enfeksiyon ve inflamasyon sırasında leptin üretimi enfeksiyon ve inflamasyona sitokin cevabına benzer bir yolla düzenlenir. Bu da leptinin immun yanıtın ve konakçı savunma mekanizmalarının bir parçası olduğunu düşündürür (116).

Leptin gıda alımının düzenlenmesi ile ilgili olduğu ve anoreksi de akut faz cevabının önemli bir özelliği olduğu için, enfeksiyon ve inflamasyondaki anorekside leptinin rolü gündeme gelmiştir (137). Fakat leptin veya leptin reseptörünün yokluğunda LPS ile oluşan anoreksinin etkilenmemesi, leptinin anoreksinin ortaya çıkması için tek başına yeterli olmadığını göstermiştir (139).

İmmun sistemin düzgün çalışabilmesi için enerji alımı ile harcanması arasında optimal bir denge olması gerekir. Leptin enerji dengesi ve immun sistemi birbirine bağlar (117). Leptin üretmeyen ob/ob farelerin immun yetmezlikli olması (140), leptin reseptörü üretmeyen db/db farelerin ise timus atrofisinden etkilenmesi (141) de leptinin bağışıklıkta enerji dengesini sağlamanın ötesinde bağışıklık hücrelerinin fonksiyonlarını düzenlemek gibi temel görevleri olduğunu düşündürür. Bu farelerin bağışıklık sisteminin düşük leptin düzeylerine yol açan açlıkta, düşük kalori alımında deprese olması ve dışarıdan leptin verildiğinde fonksiyonların geri dönmesi de bu şekilde açıklanabilir (20,140). Bağışıklık yanıtındaki etkileri nedeniyle leptinin immun düzenlenmede yeri olabileceği düşünülmektedir (113,117,142).

Leptin üretmeyen ob/ob farelerde LPS ve TNF'nin neden olduğu inflamasyon yanıtının şiddeti artar, proinflamatuvar monosit/makrofaj aktive edici uyarılara artmış bir sensitivite görülmesi leptinin inflamatuvar yanıtta düzenleyici rolünü gösterir (143,144). Leptin, immun sistemin potansiyel otoagresif etkileriyle organizmanın başa çıkmasını sağlayan koruyucu mekanizmalarda yer alır (116,144). Leptin üretmeyen ob/ob farelerde makrofajların fagosit fonksiyonu bozulmuştur, kronik leptin eksikliğinde makrofaj fenotipi değişmektedir (134). Leptin reseptörünün PMNL membranında yer aldığı ve uyarılmış PMNL'lerin reaktif oksijen

ürünlerinin üretimini arttırdığı gösterilmiştir (145). Bu hücrelerin sahip olduğu oksidatif kapasiteyi düzenlemek yoluyla leptin PMNL fonksiyonlarını etkiliyor olabilir (116).

Leptin üretmeyen ob/ob farelerde LPS uygulandıktan sonra antiinflamatuvar sitokinler olan IL-10 ve IL-1Ra düzeyleri daha düşük, proinflamatuvar sitokinler olan IL-12, IL-18, IFN- γ düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (116,143). LPS uygulaması sonrası TNF düzeyleri değişmemiş veya düşük bulunmuştur (134,139). Leptin üretimindeki bir eksiklik, proinflamatuvar sitokinleri artırıp antiinflamatuvar sitokinleri azaltarak immun yanıtın proinflamatuvar yöne kaymasına neden olur (116). Fakat leptin üretiminde sorun olmayan kontrol grubun makrofajlarında (*in vitro* çalışmalarda), yüksek dozda leptinin, LPS ile indüklenen TNF, IL-12, IL-6 üretimini ve fagositozu arttırması leptinin proinflamatuvar özellikleri de olduğunu düşündürür (134). İnsan monositlerinde *in vitro* olarak leptinin IL-1Ra ekspresyonu ve sekresyonunu uyarması ise leptinin antiinflamatuvar özelliğini gösterir (146). İnsanlarda yapılan çalışmalarda da her iki yönde bulgular elde edilmiştir. IL-1a ve TNF insanlarda leptin düzeyini akut olarak yükseltirken (147,148) LPS'nin etkisiz olduğu gösterilmiştir (149). Akut inflamatuvar bir durum olan cerrahi müdahalede de leptin düzeyleri yükselmiştir (150). Kronik inflamatuvar durumlarda ise leptin düzeylerinin baskılandığı düşünülmektedir (18,127,151-153).

2.2.2. Adiponektin

Adiponektin, beyaz yağ dokusu tarafından üretilen, dolaşımda yüksek düzeylerde bulunan protein yapısında bir moleküldür (154). Antilipojenik ve insulin duyarlılığını arttırıcı etkileri gösterilmiştir. Yağ asidi oksidasyonunu arttırır ve karaciğerde glukoz sentezini azaltır (155,156). Biri iskelet kasında (AdipoR1), biri karaciğerde (AdipoR2) ağırlıklı olarak bulunan iki reseptör üzerinden fonksiyonlarını gösterir (20). Ekspresyonu ve dolaşımdaki düzeyleri obezitede ve insulin direnci varlığında düşüken, kilo kaybıyla ve bir oral antidiyabetik ve insulin duyarlaştırıcısı olan tiyazolidin kullanımı ile artar (155,156). Adiponektinin obeziteden ve obezite ilişkili hastalıklardan koruyucu etkisi, son yıllarda gündeme gelmiştir. Kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve romatoid artrit gibi immün ve inflamatuvar komponentleri olan hastalıklardaki etkileri tanımlanmaktadır (20,157). Doğal ve kazanılmış bağışıklıkta çeşitli etkileri gösterilmiştir. Fagositik aktiviteyi ve IL-6 ve TNF üretimini inhibe etmek yoluyla makrofajların fonksiyonlarını engeller, B hücre yapımını azaltır, T hücre cevabını azaltır ve IL-10, IL-1RA gibi antiinflamatuvar faktörlerin üretimini uyarır (20). Obesite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gibi adipoz dokunun arttığı ve düşük dereceli kronik inflamasyonla karakterize hastalıklarda düzeyi azalmakta (14,15), IL-6, TNF- α gibi

proinflamatuvar sitokinlerle negatif ilişki göstermektedir (15). Obezite ve vasküler hastalıklardan koruyucu etkisinin tersine, eklemlerde proinflamatuvar etkileri olabileceği ve matris hasarına neden olduğu düşünülmektedir (20). Romatoid artritte plazma düzeyleri sağlıklı kontrollere göre, ve sinoviyal sıvı düzeyleri de osteoartritli (OA) hastalara göre yüksek bulunmuştur (16,157). Kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda düzeyi artmakta, proinflamatuvar sitokinlerle de pozitif korelasyon göstermektedir (17,18).

2.2.3. Rezistin

Rezistin, adını farelerde insülin direncine (insulin resistance) neden olmasından alan, protein yapısında bir moleküldür. Adipositlerde ve makrofajlarda bulunur (158). Rezistin benzeri moleküller (RELMs) ailesine aittir (20). Obez (ekzojen veya genetik nedenli) fare modellerinde serum düzeyleri yüksek bulunmuştur, beyaz adipoz dokuda mRNA ekspresyonu ve serum düzeyleri açlıkta düşmüş ve yeniden beslenme ile tekrar yükselmiştir (158), nutrisyonel durum ile olan bu ilişkisi leptine benzemektedir (113,159). Rezistin adipozite ve insülin direnci arasında doğrudan bir bağlantı kurduğu yönündeki ilk görüş daha sonra yapılan çalışmalarla zayıflamıştır (20). Rezistin düzeyleri, obez ve normal çocuklarda farklılık göstermezken, kızlarda erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Yaşla, Tanner evresiyle, testosteron ve estradiol düzeyleriyle pozitif korelasyon saptanmıştır, insülin direnci parametreleri ile ise bir ilişki bulunamamıştır (160).

Rezistin, mononükleer hücreler tarafından önemli miktarlarda salınması inflamatuvar olaylarla ilişkisini düşündürmüştür (20). Rezistin ile uyarılan periferik kemik iliği hücre kültürlerinde proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α mRNA ve sitokin düzeyleri artmıştır. Rezistin üretiminin de TNF- α tarafından uyarıldığı bulunmuştur. Sinoviyal sıvı hücreleri de rezistin ile uyarıldıklarında TNF- α ve IL-6 ekspresyon etmişlerdir (19). LPS, insan ve kemirgen (murine) makrofajlarında, rezistin gen ekspresyonunu proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını da kapsayan bir kaskad yoluyla uyarır. Mononükleer hücrelerde rezistin IL-6 ve TNF'i uyarırken, aynı zamanda bu moleküller tarafından uyarılır (19,161).

Sinoviyal sıvıda rezistin düzeyleri RA'li hastaların kan düzeylerine göre ve noninflamatuvar eklem hastalığı olanlardaki (OA) sinoviyal sıvı düzeylerine göre yüksek bulunmuş ve rezistin ile ESH, CRP düzeyleri, sinoviyal lökosit sayısı ve IL-6 düzeyleri korele bulunmuştur (19,157).

Rezistin bu etkileri, inflamatuvar sitokin salınımında TNF- α ' ya benzer şekilde merkezi bir rol üstlendiğini ve inflamasyona TNF- α 'dan bağımsız yollardan da neden olduğunu düşündürmektedir.

2.3. Ghrelin

Ghrelin 1999 yılında keşfedilen 28 aminoasitlik bir peptiddir (10). Büyüme hormonunun (GH) sentezlenmesini uyararak GHRH (büyüme hormonu salgılatıcı hormon) ve inhibe eden somatostatin dışında (ikisi de birer hipotalamik nöropeptid), 1970'lerde GH salınımını güçlü bir şekilde uyararak sentetik bileşikler tanımlanmıştır. Büyüme hormonu salgılatıcıları (growth hormone secretagogues) olarak adlandırılan bu bileşikler bir G-protein ilişkili reseptör (GPCR) olan GHS-R (growth hormone secretagogue receptor) üzerinden etki ederler (162,163). 1996 yılında tanımlanan, hipofiz ve hipotalamusta bulunan bu reseptöre (164) bağlanan endojen ligandı ortaya çıkarmaya yönelik çalışmalar sonucunda, 1999'da mideden izole edilen ligand "ghrelin" olarak adlandırılmıştır (10) ve büyüme hormonu salgılatıcı ve iştahı stimüle edici (oreksijenik) peptid olarak anılmaya başlanmıştır (162).

Peptid yapısındaki ghrelinin üçüncü pozisyonunda bulunan serin bir yağ asidi olan n-oktanoil grup ile birleştiğinde ghrelin aktif hale gelir. Açile form, GHS-R tip 1a'ya bağlanarak, ghrelinin çeşitli fonksiyonlarını yerine getirir. Des-açile ghrelin ise nonaçile ve inaktif formudur (162,163,165).

Ghrelin esas olarak midede sentezlenir. Dolaşımdaki ghrelinin %70'ten fazlası mide kaynaklıdır (10,165). Ayrıca ince barsaklar, pankreas, böbrekler, akciğer, plazenta, testis, hipofiz ve hipotalamusta da ghrelin varlığı gösterilmiştir (165-167). Önemli bir iştah kontrol merkezi olan hipotalamik arkuat nükleusta ve üçüncü ventriküle yakın yerleşimli, dorsal, ventral, paraventriküler nükleuslar arasında bulunan daha önceden görevi bilinmeyen hipotalamik nöronlarda da ghrelin bulunmaktadır (10,166). Bu ghrelin içeren nöronlar, nöropeptid Y (NPY) ve agouti-ilişkili protein (AgRP) içeren nöronlara gönderdikleri efferent lifler aracılığıyla, bu oreksijenik peptidlerin salınımını uyarır. Bu dağılım paterni, ghrelinin gıda alımı kontrolünde rolü olduğunu düşündürür (162). Periferal günlük ghrelin uygulaması farelerde yağ kullanımını azaltarak kilo alımına neden olmuş, serebral ventriküllere uygulanan ghrelinle, doz bağımlı olarak gıda alımında ve vücut ağırlığında artış görülmüştür (168). İnsanlarda da ghrelinin parenteral uygulanması iştahta ve alınan enerji miktarında artışa neden olmuştur (169). Ghrelin düzeyinin açlıkta artması ve gıda alımını takiben düşmesi, gıda alımının başlatılmasında (meal initiation) önemli bir rolü olduğunu düşündürür (170). Ghrelin diğer çeşitli afferent sinyallerle birlikte, santral sinir sistemindeki nöroendokrin ağları; gıda alımı, metabolizma ve vücut yağ kütlelerinde meydana gelen akut ve kronik değişiklikler hakkında bilgilendirir (166,168). Bu değişiklikler enerji dengesini sağlamak üzere efferent yanıtları başlatabilir (165). Sonuç olarak ghrelin, iştahı ve gıda alımını uyararak ve yağ kullanımını azaltarak pozitif enerji dengesine neden olur.

Obezlerde ghrelin düzeyi düşüktür, kilo vermekle yükselir (171-174). Anoreksik hastalarda ise yüksek olan ghrelin düzeyleri kilo alımı ile düşer (172). Vücutta obezite gibi pozitif enerji dengesi varlığında, oreksijenik uyarıyı baskılamak amacıyla ghrelin düzeyi düşer. Açlık, anoreksia nervosa, kronik hastalıklara ve kansere bağlı kaşeksi gibi negatif enerji dengesi durumunda ise yükselerek, gıda alımını uyarmak yoluyla enerji açığını kapatmaya çalışır (165,168). Midedeki ghrelin gen ekspresyonu açlıkta artar, leptin ve IL-1 β uygulandığında azalır (175,176). Ghrelin gıda alımını artırarak ve enerji harcanmasını azaltarak pozitif enerji dengesi oluşturur ve IL-1 β 'nin neden olduğu anoreksiyi engeller. Çeşitli ilaçların ve cerrahi girişimlerin yan etkisi olarak veya kanser, romatolojik hastalıklar, AIDS gibi hastalıkların bir bulgusu olarak görülen anorekside ghrelinin klinik kullanımı söz konusu olabilir (162).

Büyüme hormonu salınımını uyarma ve iştahı artırmanın dışında ghrelinin başka fizyolojik fonksiyonları da tanımlanmıştır. Gastrik asit sekresyonunu artırır ve gastrik motiliteyi uyarır. Kan basıncı ve kardiyak atım hacmi üzerinde düzenleyici etkileri vardır. İnsülin sekresyonunu hem uyardığı, hem inhibe ettiği yönünde bulgular mevcuttur. ACTH, prolaktin, kortizol düzeylerini arttırdığı ve hipotalamo-hipofizer-adrenal (HPA) aksı uyardığı düşünülmektedir (162,165).

Son yıllarda, GHS-R'ün pek çok lenfoid organda, T ve B lenfositler, monositler, dendritik hücreler gibi çeşitli lökosit tiplerinde, kısaca immun sisteme ait yapılarda yaygın olarak bulunduğu gösterilmiştir (11,12). Bu bulgular, ghrelin ve reseptörünün immunolojik olayları başlatıcı ve kontrol edici etkilerinin olabileceğini düşündürmüştür (7,11,12). İmmün hücreler, hücrel enerji kaynağındaki değişikliklere çok duyarlıdır, çünkü doğal ve kazanılmış immun yanıtlar oldukça enerji bağımlı olaylardır. Ortamdaki enerji dengesinde meydana gelen değişiklikleri algılamak için de birtakım ligand ve reseptörlere ihtiyaç duyarlar (7). Ek olarak, immun hücreler tarafından salgılanan inflamatuvar sitokinlerin santral sinir sistemi (SSS) üzerine etki ederek gıda alımını ve enerji dengesini kontrol ettiği bilinmektedir (13). Kronik inflamatuvar hastalıklarda, yaralanmalarda sıklıkla görülen iştah kaybı ve anoreksinin, IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir (6). Ghrelinin monosit ve T hücrelerinden bu proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyon ve salınımlarını inhibe ettiği gösterilmiştir (12). Bu sitokinlerin ekspresyon ve salınımını uyarmak yoluyla proinflamatuvar etkiler gösteren leptinin tersine ghrelin antiinflamatuvar özellikler göstermektedir (7,12). Ghrelin ve leptin, SSS'de gıda alımı üzerinde ve immun sistemde antagonistik etkilere sahiptir.

3. GEREK VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve kontrol gruplarının seçimi

Araştırma Ağustos 2009 – Eylül 2010 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Romatoloji ve Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Bilim Dalları'nda yürütüldü. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmasını takiben çalışmaya katılmayı kabul eden hasta çocukların ebeveynlerinden Helsinki bildirgesine göre yazılı onam alındı (Ek 1).

JİA tanısı Uluslararası Edmonton 2001 Kriterleri'ne göre belirlendi (23). Çalışmaya bu kriterlere göre JİA tanısı konulan 40 çocuk hasta alındı. Hastalığın sınıflandırılması Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi (ILAR) kriterlerine göre yapıldı.

Araştırmadan dışlama kriterleri aşağıdaki parametrelere göre belirlendi:

1. Hastada JİA dışında başka otoimmün hastalık olması
2. JİA ile beraber besin emiliminin etkileneceği barsak veya karaciğer tutulumu olması veya hastanın gastrointestinal cerrahi girişim geçirmiş olması
3. Hastada boy uzunluğunu etkileyecek endokrin bir hastalık olması
4. Hastanın besin alımını etkileyecek şekilde baş-boyun bölgesinden cerrahi girişim geçirmiş olması
5. Hastanın psikiyatrik hastalığı olması
6. Çalışma anında hastanın kortikosteroid kullanıyor olması
7. Anti-TNF tedavi alıyor olması

Yaş ve cinsiyet olarak hasta gruplarına benzer olan, enfeksiyonu ve sistemik herhangi bir hastalığı (malignensi, kronik inflamatuvar hastalık, endokrin bozukluk, emilim bozukluğu, karaciğer hastalığı, obezite) olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan, rutin sağlık kontrolü için çocuk polikliniğine başvurmuş olan tamamen sağlıklı 32 çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Tüm kontrol grubundaki çocuklardan ve ebeveynlerinden de yazılı aydınlatılmış onam alındı (Ek 2).

3.2. Yöntem

Tüm hastaların sosyodemografik verileri, JİA alt grupları, kullanmakta oldukları antiromatizmal tedaviler, 24 saatlik besin alım öyküsü, hastalık bulguları ve bulguların süresi kaydedildi. Hastaların tam fizik muayeneleri yapılarak vücut ağırlığı, vücut boyu, vücut kitle indeksi (VKİ) [body mass index (BMI): vücut ağırlığı (kg) / boy (m)²], boya göre vücut ağırlığı

(hastanın ağırlığı / aynı boydaki elli persentildeki sağlıklı çocuğun ağırlığı X 100), Tanner evrelemesi kaydedildi.

Hastalık aktivitesi Wallace ve arkadaşlarının aktivite kriterlerine göre değerlendirildi (Tablo III) (177).

Tablo III: Hastalık aktivite kriterleri

Aktivite	Kriterler
İnaktif hastalık	Aktif artritli eklem, ateş, döküntü, serozit, splenomegali veya jeneralize lenfadenopati, aktif üveit olmaması Normal ESH veya normal CRP (her ikisi de bakılmışsa, ikisi de normal olmalı)
İlaç altında remisyon	İlaç altında altı ay boyunca inaktif hastalık kriterlerine uyması
İlaçsız remisyon	İlaç kesimi sonrası 12 ay süresince inaktif hastalık kriterlerine uyması

Araştırmaya aktif hastalığı olan ve ilaç altında remisyonda olan hastalar dahil edildi.

Kontrol grubundaki çocuklardan da 24 saatlik besin alım öyküsü istendi, tüm çocukların tam fizik muayenesi yapılarak vücut ağırlığı, vücut boyu, vücut kitle indeksi, boya göre vücut ağırlığı ve Tanner evrelemesi kaydedildi.

3.3. Laboratuvar analizleri

3.3.1. Örneklerin toplanması

Hastalardan 12 saatlik açlıktan sonra tam kan sayımı için (K₂-EDTA'lı tüpe) 2 mL, eritrosit sedimentasyon hızı için 2 mL, C-reaktif protein ve serum biyokimyasına (açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri) ek olarak proinflamatuvar sitokinler (IL-6, TNF- α) ve yağ dokusu sitokinleri (leptin, adiponektin, rezistin) için antikoagülsüz tüplere 5 mL, ghrelin için Pefabloc® eklenmiş eppendorf tüpüne 1 mL kan alındı. Kontrol grubundaki çocuklardan da 6 mL serum aynı şekilde ayrıldı.

3.3.2. Leptin, adiponektin ve rezistin düzeyi ölçümü için serum hazırlanması

Kan antikoagülsüz tüpe alındıktan sonra 30 dakika bekletildi. Ardından 2000-3000g'de +4 °C'de 15 dakika santrifüjlenerek, serum ayrı tüplere alındı ve -20 °C'de saklandı. Leptin, adiponektin ve rezistin düzeyleri serum örneklerinde sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü.

3.3.3. Ghrelin ölçümü için serum hazırlanması

Aktif ghrelin serumda stabil değildir, serum örnekleri toplanırken özenle korunması gerekir. Bu nedenle kan örnekleri alınırken buz üzerinde hızlıca, mümkün olduğunca bekletmeden işlem yapılmalıdır. Maksimum koruma için tüm örnekler pefabloc eklenmesi ve asidifikasyonu tavsiye edilmektedir. Pefabloc® eklenmiş tüplere son konsantrasyon 1 mg/ml'de olacak şekilde kan örneği alındıktan sonra örnek 30 dakika bekletildi. 2000-3000g'de +4 °C'de 15 dakika santrifüj uygulandı. Serum örnekleri ayrı bir tüpe alınıp son konsantrasyon 0.05 N olacak şekilde HCl ile asidifiye edildi. Örnekler -20 °C'de saklandı. Ghrelin düzeyi serum örneklerinde sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü.

3.3.4. Parametrelerin çalışılması

Leptin, adiponektin, rezistin, ghrelin, IL-6 ve TNF- α tablo IV'te belirtilen kitlerle ve "sandwich ELISA" yöntemiyle çalışıldı (Tablo IV).

Tablo IV : Çalışmada kullanılan kitler

Kit adı	Yöntem	Firma	Katalog no
Leptin	Sandwich ELISA	Boster Biological Technology LTD	EK 0437
Adiponektin	Sandwich ELISA	Boster Biological Technology LTD	EK 0595
Rezistin	Sandwich ELISA	Boster Biological Technology LTD	EK 0581
IL-6	Sandwich ELISA	Boster Biological Technology LTD	EK 0410
TNF- α	Sandwich ELISA	Boster Biological Technology LTD	EK 0525
Ghrelin	Sandwich ELISA	Peninsula Laboratories, LLC Bachem	S-1224 Ghrelin

ELISA yöntemi: Serumda ghrelin, leptin, adiponektin, rezistin düzeylerini ölçmek için kullanılacak kit içerisindeki 96 kuyucuklu plakların iç yüzeyleri ghrelin, leptin, adiponektin, rezistin moleküllerine özgü monoklonal antikorlar ile kaplıdır. Hasta ve kontrol gruplarının örnekleri ile ghrelin, leptin, adiponektin, rezistin içeriği bilinen standart örnekleri, spesifik ghrelin, leptin, adiponektin, rezistin antikorları ile birlikte bu kuyucukların içinde inkübe edilir. Antijen-antikor kompleksi oluşur. İnkübasyonun ardından bağlanamayan moleküller kuyucuklar yıkanarak ortamdan uzaklaştırılır. Serum örneklerindeki bağlı olan ghrelin, leptin, adiponektin, rezistin düzeylerini tespit etmek için kuyucuklara "horseradish" peroksidaz enzimi ile işaretli antikorlar (ikincil monoklonal antikorlar) eklenir. İnkübasyon süresi bitiminde bir yıkama işlemi

ile serbest kalan konjugat ortamdan uzaklaştırır. Peroksidaz ile reaksiyona giren tetrametil benzidin substratı kuyucuklara eklendiğinde enzimatik reaksiyon başlatılmış olur. Belirlenen inkübasyon süresinin bitiminde enzimatik reaksiyon durdurularak reaksiyon kuyucuklarında oluşan sarı renkli çözeltilerin 450 ve 590 nm’de absorbansı okunur. Renk yoğunluğu, örnekteki ikincil antikora bağlı ghrelin, leptin, adiponektin, rezistin miktarıyla doğrudan orantılıdır.

3.4. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel analiz, SPSS (Statistical Package of Social Science) Software 15.0’da yapıldı. Veriler ortalama \pm standart hata (SEM) olarak verildi. Grup ortalamalarının karşılaştırılması, hasta sayısı yeterli olan gruplarda parametrik (Student-t testi), olmayan gruplarda ise non-parametrik (Mann-Whitney U-testi) testlerle yapıldı. Grup oranlarının karşılaştırılmasında ki-kare testi, gruplar arasındaki değişkenlerin ilişkisini değerlendirmede ise, Pearson korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ bulunması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya alınan Juvenil İdiyopatik Artritli (JİA) olguların (n=40) 25'i (%62.5) kız ve 15'i (%37.5) erkekti. Ortalama yaşları 10.4 ± 0.66 yıl (minimum: 2.50 - maksimum: 17.25 yıl, ortanca: 10.25 yıl) idi. Kontrol grubunda 12'si erkek (%37.5), 20'si kız (%62.5) olmak üzere toplam 32 çocuk bulunmaktaydı. Ortalama yaşları 11.4 ± 0.61 yıl (minimum: 4.75 - maksimum: 16.50 yıl, ortanca: 11.87 yıl) idi. Hasta grubu ile kontrol grubunun cinsiyetleri (p= 1.000) ve yaş ortalamaları (p= 0.289) arasında fark yoktu (Tablo V).

Hasta ve kontrol grupları arasında vücut ağırlığı (VA), boy, vücut kitle indeksi (VKİ), boya göre vücut ağırlığı (BGVA) dağılımı açısından fark yoktu. Günlük diyet listesi oluşturmuş olan 26 hasta ve 10 kontrol arasında günlük enerji alımı açısından fark saptanmadı (Tablo V).

Tablo V: Hasta grubuyla kontrol grubunun demografik, antropometrik özelliklerinin ve günlük enerji alımlarının karşılaştırılması

	JİA (n:40)	Kontrol (n:32)	p değeri*
Kız (%)	25 (62.5)	20 (62.5)	1.000
Yaş (yıl)	10.4 ± 0.66	11.4 ± 0.61	0.289
VA (kg)	35.9 ± 3.1	37.9 ± 2.3	0.637
VA-SDS	-0.21 ± 0.18	-0.18 ± 0.11	0.902
Boy (cm)	138.6 ± 3.8	145.1 ± 3.3	0.218
Boy-SDS	-0.09 ± 0.15	0.05 ± 0.15	0.485
VKİ (kg/m ²)	17.5 ± 0.57	17.3 ± 0.35	0.863
VKİ-SDS	-0.21 ± 0.19	-0.24 ± 0.98	0.901
BGVA	99.6 ± 2.1	97.1 ± 1.2	0.304
Enerji alımı (Kcal/gün)	$1268 \pm 65.9^{**}$	$1184 \pm 101.4^{***}$	0.469

Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır

** 26 hastanın kalori alımı hesaplanmıştır

***10 kontrolün kalori alımı hesaplanmıştır

Hastaların 3'ü (%7.5) sistemik JİA, 7'si (%17.5) oligoartiküler JİA, 2'si (%5) uzamış oligoartiküler JİA, 5'i (%12.5) psöriyatik artrit, 12'si (%30) entezit ilişkili artrit, 1'i (%2.5) RF(+) poliartiküler JİA, 10'u (%25) RF(-) poliartiküler JİA tanılarıyla izlenmekte idi (Tablo VI).

Hastaların 19'u (%47.5) aktif, 21'i (%52.5) inaktif (ilaç altında remisyonda) seyreden olgulardı (Tablo VI). İlaçsız remisyonda olan JİA hasta grubu araştırmaya dahil edilmedi.

Hastaların % 35'i (n:14) metotreksat (MTX), %17.5'i (n:7) nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ), %12.5'i (n:5) sülfasalazin (SLZ), %10'u (n:4) MTX+SLZ, %5'i (n:2) MTX+NSAİİ+SLZ, %5'i (n:2) MTX+NSAİİ, %5'i (n:2) SLZ+NSAİİ kullanmaktaydı. %10 (n:4) hasta ise akut alevlenme/aktivasyon ile başvuran, tedavi almayan hastalardı.

Alt tiplerin yaş ortalamaları sistemik JİA'da 11.8 ± 1.97 , oligoartiküler hastalıkta 7.0 ± 0.80 , psöriyatik artritte 10.9 ± 0.48 , entezit ilişkili artritte 13.9 ± 0.81 , poliartiküler hastalıkta 8.8 ± 1.42 yıl olarak bulundu (Tablo VI). Yaş ortalaması oligoartiküler tipte sistemik JİA'dan ($p=0.026$), psöriyatik artrit (psöriyatik artrit) ($p=0.009$), entezit ilişkili artrit (psöriyatik artrit) ($p=0.000$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü. Entezit ilişkili artrit (psöriyatik artrit) ile poliartiküler JİA arasındaki yaş farkı da istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.016$) (Tablo VI). Entezit ilişkili artritte kız/erkek oranı 1/3 olup, bunun dışındaki tüm alt tiplerde hastalık görülme oranı kızlarda daha yüksekti.

Alt tipler VA, boy, VKİ ve BGVA açısından karşılaştırıldığında BGVA'da sistemik JİA (89.3 ± 2.73) ve oligoartiküler JİA (106.4 ± 4.49) arasında ($p=0.033$), boy-SDS'de psöriyatik artrit (-0.65 ± 0.38) ve entezit ilişkili artrit (0.34 ± 0.18) arasında ($p=0.035$) fark mevcuttu (Tablo VI).

Sistemik JİA grubundaki hastalar arasında aktif hastalığı olan hasta yok iken, oligoartiküler hastaların % 44.4'ü, psöriyatik artritli hastaların % 40'ı, entezit ilişkili artritli hastaların % 50'si ve poliartiküler hastaların % 63.6'sı aktifti (Tablo VI).

Sistemik JİA grubunda ESH (8.7 ± 1.45), diğer gruplardan daha düşük düzeydeydi, oligoartiküler grupla (21.9 ± 4.5), psöriyatik artritli grupla (22.0 ± 2.85) ve poliartiküler grupla (31.0 ± 8.59) arada istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırayla $p=0.026$, 0.025 ve 0.013). CRP ise poliartiküler grupta (30.1 ± 16.88) diğer gruplardan belirgin olarak yüksek olmasına rağmen sadece psöriyatik artrit grubuyla (2.0 ± 0.00) olan fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.003$) (Tablo VI).

ANA titresi bakılmış olan 37 hastanın 14'ünde (%38) ANA (+), 23'ünde (%62) ANA (-) bulundu. ANA (+) hastaların 11'i (%78.6) kızdı. Geçirilmiş bir veya daha fazla üveit atağı öyküsü olan 5 hastadan (%12.5) 3'ü kızdı, hepsinde ANA pozitifliği mevcuttu.

Tablo VI: JİA hastalık alt tiplerinin demografik, antropometrik özellikler ve akut faz reaktanları açısından karşılaştırılması

	Sistemik (n: 3)	Oligoartiküler (n: 9)	Psöriyatik (n: 5)	Entezit ilişkili (n: 12)	Poliartiküler (n: 11)
Kız (%)	2 (67)	5 (55.5)	5 (100)	3 (25)	10 (91)
Yaş (yıl)	11.8 ± 1.97	7.0 ± 0.80	10.9 ± 0.48	13.9 ± 0.81	8.8 ± 1.42
Aktif (%)	0 (0)	4 (44.4)	2 (40)	6 (50)	7 (63.6)
VA-SDS	-0.65 ± 1.15	-0.04 ± 0.44	-0.73 ± 0.58	0.01 ± 0.36	-0.24 ± 0.32
Boy-SDS	0.07 ± 0.37	-0.39 ± 0.36	-0.65 ± 0.38	0.34 ± 0.18	-0.12 ± 0.32
VKİ-SDS	-1.00 ± 0.06	0.28 ± 0.46	-0.40 ± 0.50	-0.33 ± 0.43	-0.19 ± 0.28
BGVA	89.3 ± 2.73	106.4 ± 4.49	99.4 ± 6.61	96.7 ± 3.98	100.0 ± 3.38
ESH (mm/saat)	8.7 ± 1.45	21.9 ± 4.5	22.0 ± 2.85	18.8 ± 5.19	31.0 ± 8.59
CRP (mg/L)	2.3 ± 1.33	3.4 ± 0.64	2.0 ± 0.00	9.3 ± 3.99	30.1 ± 16.88

Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

JİA ve kontrol grubu arasında ghrelin, proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α , IL-6 ve yağ dokusu sitokinlerinden olan rezistin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Anlamlı fark olmamasına rağmen TNF- α değerleri hastalarda kontrol grubuna göre dikkat çekici olarak daha yüksekti (sırasıyla 18.1 ± 1.13; 16.3 ± 0.78; p=0.199) (Tablo VII).

Adiponektin hasta grubunda (4.6 ± 0.93), kontrol grubuna göre (6.7 ± 0.77) daha düşük olmakla birlikte, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.099). Aynı şekilde leptin hasta grubunda (7.6 ± 1.36) kontrol grubundan (11.0 ± 1.35) belirgin olarak düşük düzeylerde olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.083) (Tablo VII).

Adiponektin ve leptin düzeyleri VKİ'ye göre düzeltilerek rölatif adiponektin (adiponektin/VKİ) ve leptin (leptin/VKİ) düzeyleri hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu arasında rölatif adiponektin düzeylerinde (sırasıyla 0.26 ± 0.04; 0.39 ± 0.04; p=0.041) ve rölatif leptin düzeylerinde (sırasıyla 0.39 ± 0.05; 0.62 ± 0.07; p=0.011) istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (Tablo VII).

Tablo VII: Hasta ve kontrol grubunun yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	JİA (n:40)	Kontrol (n:32)	p değeri*
Adiponektin (ng/mL)	4.6 ± 0.93	6.7 ± 0.77	0.099
Rezistin (ng/mL)	6.4 ± 0.45	6.5 ± 0.49	0.916
Leptin (ng/mL)	7.6 ± 1.36	11.0 ± 1.35	0.083
Ghrelin (ng/mL)	0.38 ± 0.05	0.45 ± 0.08	0.415
TNF-α (pg/mL)	18.1 ± 1.13	16.3 ± 0.78	0.199
IL-6 (pg/mL)	3.1 ± 0.12	3.0 ± 0.04	0.353
Adiponektin/VKİ	0.26 ± 0.04	0.39 ± 0.04	0.041
Rezistin/VKİ	0.37 ± 0.02	0.37 ± 0.03	0.984
Leptin/VKİ	0.39 ± 0.05	0.62 ± 0.07	0.011

Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır

Hasta grubu aktif (grup 1) ve inaktif (grup 2) olarak ikiye ayrıldı. Aktif, inaktif hastalar ve kontrol grubu (grup 3) karşılaştırıldığında gruplar arasında vücut ağırlığı (VA) ve boy dağılımı açısından anlamlı fark yoktu. Aktif grupta boya göre vücut ağırlığı (BGVA) ortalaması (102.3 \pm 2.54), inaktif (97.1 \pm 3.12) ve kontrol (97.1 \pm 1.24) gruplarından yüksek olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Vücut kitle indeksi (VKİ) aktif grupta (18.6 \pm 0.97) inaktif gruptan (16.4 \pm 0.57) daha yüksek saptanmakla birlikte (p=0.050), VKİ-SDS dağılımı gruplar arasında benzerdi (p=0.081) (Tablo VIII). Aktif hastalarla inaktif hastalar arasında ESH (sırasıyla 31.7 \pm 5.6, 14.2 \pm 1.5, p=0.004) ve CRP (sırasıyla 22.0 \pm 10.1, 3.4 \pm 0.7, p=0.020) değerlerinde saptanan fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo VIII). Günlük diyet listesi oluşturmuş olan 13 aktif hasta, 13 inaktif hasta ve 10 kontrol arasında günlük enerji alımı açısından fark saptanmadı (Tablo VIII).

Tablo VIII: Aktif, inaktif hastalar ve kontrol grubunun demografik, antropometrik özellikler, akut faz reaktanları ve günlük enerji alımları açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (Aktif) (n: 19)	Grup 2 (Inaktif) (n:21)	Grup 3 (Kontrol) (n:32)	Grupların karşılaştırılması (p değeri) *
Yaş (yıl)	10.9 ±4.9	10.0±3.4	11.4 ± 0.6	1-2 (0.432), 1-3 (0.868), 2-3 (0.184)
VA (kg)	40.1 ± 5.72	32.3 ± 2.78	37.9 ± 2.26	1-2 (0.560), 1-3 (0.520), 2-3 (0.136)
VA-SDS	0.03 ± 0.27	-0.43 ± 0.24	-0.19 ± 0.11	1-2 (0.163), 1-3 (0.344), 2-3 (0.317)
Boy (cm)	139.7 ± 6.56	137.6 ± 4.46	145.1 ± 3.32	1-2 (0.807), 1-3 (0.520), 2-3 (0.156)
Boy-SDS	-0.07 ± 0.23	-0.12 ± 0.19	0.05 ± 0.15	1-2 (0.725), 1-3 (0.778), 2-3 (0.913)
VKİ (kg/m²)	18.6 ± 0.97	16.4 ± 0.57	17.3 ± 0.35	1-2 (0.050), 1-3 (0.612), 2-3 (0.084)
VKİ-SDS	0.15 ± 0.25	-0.55 ± 0.27	-0.24 ± 0.10	1-2 (0.081), 1-3 (0.205), 2-3 (0.181)
BGVA	102.3 ± 2.54	97.1 ± 3.12	97.1 ± 1.24	1-2 (0.151), 1-3 (0.101), 2-3 (0.743)
ESH (mm/saat)	31.7 ± 5.6	14.2 ± 1.5	-	0.004
CRP (mg/L)	22.0 ± 10.1	3.4 ± 0.7	-	0.020
Enerji alımı (Kcal/gün)	1298 ± 104.6**	1237 ± 84.0***	1184 ± 101.4****	1-2 (0.663), 1-3 (0.438), 2-3 (0.620)

Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır

** 13 hastanın kalori alımı hesaplanmıştır

***13 hastanın kalori alımı hesaplanmıştır

****10 kontrolün kalori alımı hesaplanmıştır

Aktif gruptan kontrol grubuna doğru adiponektin değerlerinde gözlenen yükselme (sırasıyla 3.8 ± 0.35 , 5.3 ± 1.76 , 6.7 ± 0.77) istatistiksel olarak aktif ve inaktif grup arasında anlamlı değilken ($p=0.766$), kontrol grubuyla aktif grup ($p=0.014$) ve kontrol grubuyla inaktif grup arasında ($p=0.011$) anlamlıydı (Tablo IX). Yine rölatif adiponektinde aktif grupla (0.21 ± 0.02) inaktif grup (0.30 ± 0.08) arasında gözlenen fark istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p=0.507$), kontrol grubuyla (0.39 ± 0.04) aktif ve inaktif gruplar arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0.004$ ve $p=0.025$) (Tablo IX).

Leptin kontrol grubunda (11.0 ± 1.35) hem aktif gruptan (9.9 ± 2.53) hem de inaktif gruptan (5.5 ± 1.09) daha yüksekti, fakat sadece inaktif grupla istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p=0.000$). Rölatif leptin değerleri de aynı şekilde kontrol grubu (0.62 ± 0.07) ile inaktif grup (0.32 ± 0.05) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösteriyordu ($p=0.000$). Leptin ve rölatif leptin değerleri aktif grupta inaktif gruptan daha yüksekti, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.163$ ve $p=0.239$) (Tablo IX).

IL-6’da kontrol grubu ile aktif ve inaktif gruplar arasında fark gözlenmezken, aktif (3.2 ± 0.08) ve inaktif (3.1 ± 0.22) grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.010$) (Tablo IX).

Aktif gruptan kontrol grubuna doğru TNF- α düzeyleri azalma eğilimi gösteriyordu fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla aktif grup 19.0 ± 1.64 , inaktif grup 17.3 ± 1.58 ve kontrol grubu 16.3 ± 0.78) (Tablo IX). Aktif, inaktif hastalar ve kontrol grubu arasında ghrelin ve yağ dokusu sitokinlerinden olan rezistin değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo IX).

Tablo IX: Aktif, inaktif hastalar ve kontrol grubunun yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflatuvar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (Aktif) (n: 19)	Grup 2 (Inaktif) (n:21)	Grup 3 (Kontrol) (n:32)	Grupların karşılaştırılması (p değeri) *
Adiponektin (ng/mL)	3.8 ± 0.35	5.3 ± 1.76	6.7 ± 0.77	1-2 (0.766), 1-3 (0.014), 2-3 (0.011)
Rezistin (ng/mL)	6.9 ± 0.79	5.9 ± 0.47	6.5 ± 0.49	1-2 (0.481), 1-3 (0.922), 2-3 (0.579)
Leptin (ng/mL)	9.9 ± 2.53	5.5 ± 1.09	11.0 ± 1.35	1-2 (0.163), 1-3 (0.096), 2-3 (0.000)
Ghrelin (ng/mL)	0.43 ± 0.09	0.33 ± 0.04	0.45 ± 0.08	1-2 (0.588), 1-3 (0.845), 2-3 (0.792)
TNF-α (pg/mL)	19.0 ± 1.64	17.3 ± 1.58	16.3 ± 0.78	1-2 (0.542), 1-3 (0.344), 2-3 (0.978)
IL-6 (pg/mL)	3.2 ± 0.08	3.1 ± 0.22	3.0 ± 0.04	1-2 (0.010), 1-3 (0.083), 2-3 (0.065)
Adiponektin/VKİ	0.21 ± 0.02	0.30 ± 0.08	0.39 ± 0.04	1-2 (0.507), 1-3 (0.004), 2-3 (0.025)
Rezistin/VKİ	0.37 ± 0.04	0.37 ± 0.03	0.37 ± 0.03	1-2 (0.946), 1-3 (0.861), 2-3 (0.971)
Leptin/VKİ	0.48 ± 0.10	0.32 ± 0.05	0.62 ± 0.07	1-2 (0.239), 1-3 (0.061), 2-3 (0.000)

Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır

Aktif grupta BGVA’nın ve leptinin inaktif gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek olması nedeniyle hastalar BGVA’larına göre sınıflanarak da karşılaştırıldı. Hastaların çalışmaya alınması sırasında BGVA açısından herhangi bir kısıtlama getirilmediği için, BGVA 90-110 arasında olan “normal kilolu” hastalara ek olarak BGVA 90’ın altında olan “zayıf” ve >110 olan “fazla kilolu” hastalar da mevcuttu. Kontrol grubunda ise “fazla kilolu” hasta yoktu, BGVA’sı 80-90 arasında olan üç “zayıf” hasta çalışmaya dahil edilmişti.

ESH değerleri “zayıf” hastalarda (11.7 ± 2.1), “normal kilolu” hastalara (24.9 ± 4.7) ve “fazla kilolu” (26.1 ± 5.0) hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (sırasıyla $p=0.026$, $p=0.005$) (Tablo X).

“Fazla kilolu” hastalarda adiponektin değerleri (9.1 ± 4.40), “zayıf” hastalardan (3.3 ± 0.55) ve “normal kilolu” hastalardan (3.6 ± 0.34) belirgin olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.046$, $p=0.015$). VKİ değerlerinin farklı olduğu bu üç grupta VKİ’ye göre düzeltilmiş rölatif adiponektin değerleri hesaplandığında gruplar arasında fark olmadığı görüldü (Tablo X).

Leptin değerleri “fazla kilolu” hastalarda (17.6 ± 5.18) “normal kilolu” hastalara (5.1 ± 0.74) ve “zayıf” hastalara göre (5.0 ± 1.24) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.036$). Rölatif leptin değerleri hesaplandığında “fazla kilolu” hastalarla (0.73 ± 0.20) “zayıf” hastalar (0.33 ± 0.07) arasındaki istatistiksel anlamlı farkın ortadan kalktığı ($p=0.172$), “normal kilolu” hastalarla (0.30 ± 0.04) olan farkın ise devam ettiği görüldü ($p=0.033$) (Tablo X).

Adiponektin ile BGVA ($r=0.287$, $p=0.014$) ve VA-SDS ($r=0.280$, $p=0.017$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Leptin ile BGVA ($r=0.313$, $p=0.007$), VA-SDS ($r=0.399$, $p=0.001$), VKİ-SDS ($r=0.335$, $p=0.004$), boy-SDS ($r=0.288$, $p=0.014$) arasında pozitif korelasyon saptandı. Adiponektin ve leptin arasında da pozitif bir korelasyon mevcuttu ($r=0.262$, $p=0.026$).

Rölatif rezistin değerlerinde “normal kilolu” hastalarla (0.41 ± 0.03) “fazla kilolu” hastalar (0.27 ± 0.05) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p=0.017$) (Tablo X).

Tablo X: Boya göre vücut ağırlığı (BGVA) <90 (grup 1), BGVA 90-110 (grup 2), BGVA >110 (grup 3) olan hastaların akut faz reaktanları, yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflatuvar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (BGVA <90) (n: 8)	Grup 2 (BGVA 90-110) (n:24)	Grup 3 (BGVA >110) (n:8)	Grupların karşılaştırılması (p değeri) *
VKİ (kg/m²)	14.5 ± 0.46	16.8 ± 0.38	22.5 ± 1.54	1-2 (0.003), 1-3 (0.001), 2-3 (0.000)
VKİ-SDS	-1.80 ± 0.29	-0.26 ± 0.12	1.50 ± 0.14	1-2 (0.000), 1-3 (0.001), 2-3 (0.000)
ESH (mm/saat)	11.7 ± 2.1	24.9 ± 4.7	26.1 ± 5.0	1-2 (0.026), 1-3 (0.005), 2-3 (0.420)
CRP (mg/L)	3.3 ± 1.0	13.3 ± 7.6	18.1 ± 9.7	1-2 (0.261), 1-3 (0.199), 2-3 (0.597)
Adiponektin (ng/mL)	3.3 ± 0.55	3.6 ± 0.34	9.1 ± 4.40	1-2 (0.728), 1-3 (0.046), 2-3 (0.015)
Rezistin (ng/mL)	4.8 ± 0.58	6.9 ± 0.50	6.3 ± 1.56	1-2 (0.050), 1-3 (0.916), 2-3 (0.164)
Leptin (ng/mL)	5.0 ± 1.24	5.1 ± 0.74	17.6 ± 5.18	1-2 (0.965), 1-3 (0.036), 2-3 (0.009)
Ghrelin (ng/mL)	0.35 ± 0.08	0.38 ± 0.07	0.39 ± 0.07	1-2 (0.948), 1-3 (0.600), 2-3 (0.459)
TNF-α (pg/mL)	14.2 ± 1.17	19.4 ± 1.64	18.0 ± 2.22	1-2 (0.107), 1-3 (0.155), 2-3 (0.679)
IL-6 (pg/mL)	3.5 ± 0.55	3.1 ± 0.08	2.9 ± 0.11	1-2 (0.879), 1-3 (0.528), 2-3 (0.601)
Adiponektin/VKİ	0.23 ± 0.04	0.22 ± 0.02	0.41 ± 0.20	1-2 (0.695), 1-3 (0.916), 2-3 (0.317)
Rezistin/VKİ	0.33 ± 0.04	0.41 ± 0.03	0.27 ± 0.05	1-2 (0.317), 1-3 (0.208), 2-3 (0.017)
Leptin/VKİ	0.33 ± 0.07	0.30 ± 0.04	0.73 ± 0.20	1-2 (0.632), 1-3 (0.172), 2-3 (0.033)

Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır

BGVA'nın leptin ve adiponektin üzerindeki etkilerinden bağımsız olarak karşılaştırma yapabilmek için "normal kilolu" hastalarla "normal kilolu" kontrol grubu karşılaştırıldı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre adiponektin (sırasıyla 3.6 ± 0.34; 6.4 ± 0.80; p=0.005), leptin (sırasıyla 5.1 ± 0.74; 10.7 ± 1.44; p=0.000), rölatif adiponektin (sırasıyla 0.22 ± 0.02; 0.38 ± 0.04; p=0.007) ve rölatif leptin (sırasıyla 0.30 ± 0.04; 0.61 ± 0.07; p=0.000) değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptandı (Tablo XI). TNF-α düzeyleri hasta grupta kontrol grubundan daha yüksekti (sırasıyla 19.4 ± 1.64, 16.4 ± 0.85) fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.279) (Tablo XI).

Tablo XI: Boya göre vücut ağırlığı (BGVA) 90-110 arasındaki hasta ve kontrol grubunun yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflatuvar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	JİA (n:24)	Kontrol (n:29)	p değeri*
Adiponektin (ng/mL)	3.6 ± 0.34	6.4 ± 0.80	0.005
Rezistin (ng/mL)	6.9 ± 0.50	6.4 ± 0.53	0.458
Leptin (ng/mL)	5.1 ± 0.74	10.7 ± 1.44	0.000
Ghrelin (ng/mL)	0.38 ± 0.07	0.46 ± 0.08	0.741
TNF-α (pg/mL)	19.4 ± 1.64	16.4 ± 0.85	0.279
IL-6 (pg/mL)	3.1 ± 0.08	3.0 ± 0.04	0.789
Adiponektin/VKİ	0.22 ± 0.02	0.38 ± 0.04	0.007
Rezistin/VKİ	0.41 ± 0.03	0.37 ± 0.03	0.292
Leptin/VKİ	0.30 ± 0.04	0.61 ± 0.07	0.000

Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır

Aktif, inaktif ve kontrol gruplarındaki “normal kilolu” bireyleri karşılaştırdığımızda adiponektin değerlerinde (sırasıyla 3.6 ± 0.40, 3.6 ± 0.54, 6.4 ± 0.80) aktif ve inaktif grup arasında fark yokken (p=0.685), kontrol grubuyla aktif grup (p=0.037) ve kontrol grubuyla inaktif grup arasında (p=0.017) istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu (Tablo XII). Yine rölatif adiponektinde aktif grupla (0.21 ± 0.03) inaktif grup (0.22 ± 0.04) arasında fark gözlenmezken (p=0.931), kontrol grubuyla (0.37 ± 0.04) aktif grup ve inaktif grup arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla p=0.035 ve p=0.029) (Tablo XII).

Leptin kontrol grubunda (10.7 ± 1.44) hem aktif gruptan (6.3 ± 1.33) hem de inaktif gruptan (4.1 ± 1.09) daha yüksekti (sırasıyla p=0.039 ve p=0.000). Rölatif leptin değerleri de aynı şekilde kontrol grubu (0.60 ± 0.07) ile aktif grup (0.35 ± 0.07) ve inaktif grup (0.26 ± 0.05) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gösteriyordu (p=0.038 ve p=0.000) (Tablo XII).

IL-6 aktif grupta (3.2 ± 0.11), inaktif gruptan (2.9 ± 0.09) ve kontrol grubundan (3.0 ± 0.04) daha yüksekti (sırasıyla p=0.005 ve p=0.025) (Tablo XII).

Aktif ve inaktif grup arasında ESH (sırasıyla 36.1 ± 9.0; 15.4 ± 1.9; p=0.056) ve CRP (24.2 ± 16.4; 4.1 ± 1.0; p=0.151) değerlerinde gözlenen belirgin fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo XII).

Tablo XII: Boya göre vücut ağırlığı (BGVA) 90-110 arasındaki aktif, inaktif hastalar ve kontrol grubunun akut faz reaktanları, yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (Aktif) (n:11)	Grup 2 (Inaktif) (n:13)	Grup 3 (Kontrol) (n:29)	Grupların karşılaştırılması (p değeri) *
ESH (mm/saat)	36.1 ± 9.0	15.4 ± 1.9	-	0.056
CRP (mg/L)	24.2 ± 16.4	4.1 ± 1.0	-	0.151
Adiponektin (ng/mL)	3.6 ± 0.40	3.6 ± 0.54	6.4 ± 0.80	1-2 (0.685), 1-3 (0.037), 2-3 (0.017)
Rezistin (ng/mL)	7.4 ± 0.80	6.5 ± 0.64	6.4 ± 0.53	1-2 (0.369), 1-3 (0.363), 2-3 (0.754)
Leptin (ng/mL)	6.3 ± 1.33	4.1 ± 0.70	10.7 ± 1.44	1-2 (0.173), 1-3 (0.039), 2-3 (0.000)
Ghrelin (ng/mL)	0.45 ± 0.15	0.32 ± 0.05	0.46 ± 0.09	1-2 (0.908), 1-3 (0.892), 2-3 (0.703)
TNF-α (pg/mL)	20.2 ± 2.27	18.8 ± 2.41	16.4 ± 0.85	1-2 (0.602), 1-3 (0.187), 2-3 (0.643)
IL-6 (pg/mL)	3.2 ± 0.11	2.9 ± 0.09	3.0 ± 0.04	1-2 (0.005), 1-3 (0.025), 2-3 (0.108)
Adiponektin/VKİ	0.21 ± 0.03	0.22 ± 0.04	0.37 ± 0.04	1-2 (0.931), 1-3 (0.035), 2-3 (0.029)
Rezistin/VKİ	0.43 ± 0.05	0.40 ± 0.04	0.37 ± 0.03	1-2 (0.505), 1-3 (0.296), 2-3 (0.505)
Leptin/VKİ	0.35 ± 0.07	0.26 ± 0.05	0.60 ± 0.07	1-2 (0.173), 1-3 (0.038), 2-3 (0.000)

Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır

Pubertenin hormonlar üzerindeki etkisini görmek için tüm çalışma grubu prepubertal ve pubertal olarak sınıflandı. Prepubertal grupta Tanner evre I olan 34 birey, pubertal grupta ise Tanner evre II-V olan 38 birey bulunuyordu. Rezistin ve leptin değerlerinin pubertal dönemde (sırasıyla 7.3 ± 0.48 , 12.2 ± 1.60) prepubertal döneme göre (sırasıyla 5.4 ± 0.37 , 5.7 ± 0.70) yükseldiği görüldü (sırasıyla $p=0.002$ ve $p=0.001$) (Tablo XIII). Tüm grupta yapılan korelasyonda rezistin ile yaş ($r=0.314$, $p=0.007$) ve leptin ile yaş arasında ($r=0.410$, $p=0.000$) pozitif korelasyon saptandı.

Tablo XIII: Tüm çalışma grubundaki prepubertal ve pubertal bireylerin yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Prepubertal (n:34)	Pubertal (n:38)	p değeri*
Adiponektin (ng/mL)	5.4 ± 1.10	5.6 ± 0.69	0.879
Rezistin (ng/mL)	5.4 ± 0.37	7.3 ± 0.48	0.002
Leptin (ng/mL)	5.7 ± 0.70	12.2 ± 1.60	0.001
Ghrelin (ng/mL)	0.48 ± 0.07	0.34 ± 0.05	0.122
TNF-α (pg/mL)	17.6 ± 1.22	17.1 ± 0.84	0.720
IL-6 (pg/mL)	3.0 ± 0.04	3.2 ± 0.12	0.184
Adiponektin/VKİ	0.33 ± 0.05	0.30 ± 0.04	0.645
Rezistin/VKİ	0.34 ± 0.02	0.39 ± 0.02	0.147
Leptin/VKİ	0.35 ± 0.03	0.62 ± 0.07	0.002

Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır

Prepubertal 21 hasta ve 13 kontrol karşılaştırıldığında hasta grupta kontrol grubuna göre adiponektin (sırasıyla 5.4 ± 1.76 ; 5.6 ± 0.67 , $p=0.045$), leptin (sırasıyla 5.0 ± 1.03 , 6.7 ± 0.71 , $p=0.002$), rölatif adiponektin (sırasıyla 0.31 ± 0.08 ; 0.36 ± 0.04 ; $p=0.035$) ve rölatif leptin (sırasıyla 0.30 ± 0.05 ; 0.43 ± 0.04 ; $p=0.002$) daha düşük saptandı (Tablo XIV).

Tablo XIV: Prepubertal hasta ve kontrol gruplarının yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	JİA (n:21)	Kontrol (n:13)	p değeri*
Adiponektin (ng/mL)	5.4 ± 1.76	5.6 ± 0.67	0.045
Rezistin (ng/mL)	5.6 ± 0.47	5.0 ± 0.63	0.415
Leptin (ng/mL)	5.0 ± 1.03	6.7 ± 0.71	0.002
Ghrelin (ng/mL)	0.47 ± 0.08	0.50 ± 0.15	0.295
TNF-α (pg/mL)	18.3 ± 1.78	16.4 ± 1.41	0.873
IL-6 (pg/mL)	3.0 ± 0.06	3.0 ± 0.06	0.385
Adiponektin/VKİ	0.31 ± 0.08	0.36 ± 0.04	0.035
Rezistin/VKİ	0.36 ± 0.03	0.32 ± 0.04	0.535
Leptin/VKİ	0.30 ± 0.05	0.43 ± 0.04	0.002

Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır

Pubertal 19 hasta ve 19 kontrol karşılaştırıldığında adiponektin hasta grubunda (3.8 ± 0.35) kontrol grubuna göre (7.5 ± 1.20) anlamlı olarak düşük saptandı ($p=0.023$). Aynı fark rölatif adiponektinde de gözlemlendi (sırasıyla 0.20 ± 0.02 ; 0.40 ± 0.07 ; $p=0.026$). Leptin düzeylerinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında mevcut olan fark istatistiksel olarak anlamlı değilken (sırasıyla 10.4 ± 2.5 , 13.9 ± 1.97 , $p=0.062$), rölatif leptin düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla 0.50 ± 0.10 ; 0.75 ± 0.11 ; $p=0.042$) (Tablo XV).

Tablo XV: Pubertal hasta ve kontrol gruplarının yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	JİA (n:19)	Kontrol (n:19)	p değeri*
Adiponektin (ng/mL)	3.8 ± 0.35	7.5 ± 1.20	0.023
Rezistin (ng/mL)	7.2 ± 0.77	7.5 ± 0.61	0.493
Leptin (ng/mL)	10.4 ± 2.5	13.9 ± 1.97	0.062
Ghrelin (ng/mL)	0.27 ± 0.04	0.42 ± 0.09	0.174
TNF-α (pg/mL)	17.9 ± 1.39	16.3 ± 0.94	0.589
IL-6 (pg/mL)	3.3 ± 0.24	3.0 ± 0.05	0.373
Adiponektin/VKİ	0.20 ± 0.02	0.40 ± 0.07	0.026
Rezistin/VKİ	0.39 ± 0.04	0.40 ± 0.03	0.693
Leptin/VKİ	0.50 ± 0.10	0.75 ± 0.11	0.042

Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır

Tüm çalışma grubunda kızlar ve erkekler arasında ghrelin, proinflamatuvar sitokinler ve yağ dokusu sitokinleri açısından herhangi bir fark saptanmadı (Tablo XVI).

Tablo XVI: Tüm çalışma grubundaki kızlar ve erkeklerin yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Kız (n:45)	Erkek (n:27)	p değeri*
Adiponektin (ng/mL)	5.1 ± 0.59	6.2 ± 1.38	0.474
Rezistin (ng/mL)	6.2 ± 0.32	6.8 ± 0.70	0.935
Leptin (ng/mL)	9.5 ± 1.21	8.4 ± 1.69	0.416
Ghrelin (ng/mL)	0.38 ± 0.05	0.45 ± 0.07	0.432
TNF-α (pg/mL)	17.2 ± 0.89	17.5 ± 1.24	0.954
IL-6 (pg/mL)	3.0 ± 0.04	3.2 ± 0.17	0.215
Adiponektin/VKİ	0.30 ± 0.03	0.34 ± 0.06	0.875
Rezistin/VKİ	0.37 ± 0.02	0.37 ± 0.03	0.830
Leptin/VKİ	0.53 ± 0.06	0.43 ± 0.07	0.229

Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır

Prepubertal grupta kızlar ve erkeklerde ghrelin, proinflamatuvar sitokinler ve yağ dokusu sitokinleri açısından herhangi bir fark saptanmadı (Tablo XVII).

Tablo XVII: Prepubertal gruptaki kızlar ve erkeklerin yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Kız (n:22)	Erkek (n:12)	p değeri*
Adiponektin (ng/mL)	4.2 ± 0.46	7.8 ± 2.97	0.234
Rezistin (ng/mL)	5.7 ± 0.47	4.9 ± 0.62	0.176
Leptin (ng/mL)	4.7 ± 0.49	7.4 ± 1.69	0.084
Ghrelin (ng/mL)	0.47 ± 0.10	0.50 ± 0.10	0.348
TNF-α (pg/mL)	17.2 ± 1.41	18.4 ± 2.37	0.692
IL-6 (pg/mL)	3.0 ± 0.05	3.0 ± 0.09	0.652
Adiponektin/VKİ	0.28 ± 0.03	0.43 ± 0.13	0.407
Rezistin/VKİ	0.37 ± 0.03	0.30 ± 0.04	0.121
Leptin/VKİ	0.31 ± 0.03	0.43 ± 0.07	0.160

Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır

Pubertal dönemde ise leptin değerleri kızlarda (14.1 ± 1.87), erkeklerden (9.1 ± 2.77) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.022$), rölatif leptin değerleri de benzer şekilde kızlarda erkeklerden daha yüksekti (sırasıyla 0.75 ± 0.09 ; 0.44 ± 0.11 ; $p=0.010$) (Tablo XVIII). Diğer parametrelerde herhangi bir fark bulunmadı.

Tablo XVIII: Pubertal gruptaki kızlar ve erkeklerin yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflatuvar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Kız (n:23)	Erkek (n:15)	p değeri*
Adiponektin (ng/mL)	6.0 ± 1.04	5.0 ± 0.73	0.777
Rezistin (ng/mL)	6.7 ± 0.42	8.3 ± 1.01	0.276
Leptin (ng/mL)	14.1 ± 1.87	9.1 ± 2.77	0.022
Ghrelin (ng/mL)	0.30 ± 0.04	0.41 ± 0.11	0.765
TNF-α (pg/mL)	17.3 ± 1.14	16.7 ± 1.25	0.799
IL-6 (pg/mL)	3.0 ± 0.07	3.4 ± 0.29	0.232
Adiponektin/VKİ	0.32 ± 0.06	0.27 ± 0.04	0.643
Rezistin/VKİ	0.37 ± 0.02	0.44 ± 0.05	0.303
Leptin/VKİ	0.75 ± 0.09	0.44 ± 0.11	0.010

Değerler ortalama \pm SEM olarak verilmiştir.

* $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlıdır

Hastalar aldıkları tedaviye göre hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (Disease Modifying Antirheumatic Drugs - DMARD) alanlar ve almayanlar olarak sınıflandırıldı. Metotreksat ve sulfasalazin ilaçlarından herhangi birini veya ikisini birden alan 29 hasta ve her iki ilacı da almayan 11 hasta karşılaştırıldı. Bu 11 hastanın 4'ü hiçbir tedavi almadığı sırada aktivasyonla başvuran ve tedavi başlanacak olan hastalardı, 7'si ise sadece NSAİİ kullanıyordu. 11 hastanın 10'u aktif gruptaydı (%91), kalan 1 hasta ise sadece NSAİİ ile hastalık aktivitesi kontrol altına alınmış olan inaktif oligoartritli bir hastaydı. DMARD alan grupta aktif hasta sayısı 9 (%31) idi. DMARD alan gruptaki aktif hasta oranı (%31), almayan gruptan daha düşüktü ($p=0.001$) (Tablo XIX).

DMARD alan grubun %69'unu, almayan grubun %45.5'ini kızlar oluşturuyordu, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.273$). Prepubertal/pubertal hasta dağılımı da iki grup arasında benzerdi ($p=0.873$) (Tablo XIX).

DMARD alan grupta VA ortalaması (34.4 ± 3.58) almayan gruptan (40.3 ± 6.26) belirgin olarak daha düşüktü, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.303$). İki grup arasında VA-SDS değerlerindeki fark ise istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.034$). DMARD alan grupta VKİ ve BGVA (sırasıyla 16.8 ± 0.63 , 95.9 ± 2.12) almayan gruptan (sırasıyla 19.3 ± 1.07 , 109.2 ± 3.71) daha düşüktü (sırasıyla $p=0.015$, $p=0.005$). Her iki grup boy dağılımı açısından benzerdi. DMARD alan grup almayan grubun üç katı kadar süredir izleniyordu (sırasıyla 34.7 ± 5.42 , 10.2 ± 4.61 ; $p=0.002$) (Tablo XIX).

ESH değerleri DMARD almayan hastalarda (37.4 ± 9.02), alan hastalara göre (16.9 ± 1.78) daha yüksekti ($p=0.021$) (Tablo XIX). CRP değerlerinde DMARD almayan hastalarda (27.6 ± 16.98) alan hastalara göre (6.4 ± 2.02) saptanan yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.111$) (Tablo XIX). DMARD alan grupta 20 hastada, almayan grupta 6 hastada hesaplanan günlük enerji alımı, iki grup arasında benzerdi (Tablo XIX).

Tablo XIX: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) alan ve almayan hastaların demografik, antropometrik özellikler, akut faz reaktanları ve günlük enerji alımları açısından karşılaştırılması

	DMARD alan (n:29)	DMARD almayan (n:11)	p değeri*
Kız (%)	20 (69)	5 (45.5)	0.273
Aktif (%)	9 (31)	10 (91)	0.001
Prepubertal (%)	15 (52)	6 (54.5)	0.873
Yaş (yıl)	10.3 ± 0.77	10.6 ± 1.33	0.868
VA (kg)	34.4 ± 3.58	40.3 ± 6.26	0.303
VA-SDS	-0.44 ± 0.21	0.38 ± 0.31	0.034
Boy (cm)	138.1 ± 4.50	139.7 ± 7.80	0.832
Boy-SDS	-0.10 ± 0.18	-0.07 ± 0.27	0.940
VKİ (kg/m²)	16.8 ± 0.63	19.3 ± 1.07	0.015
VKİ-SDS	-0.53 ± 0.21	0.62 ± 0.31	0.007
BGVA	95.9 ± 2.12	109.2 ± 3.71	0.005
İzlem süresi (ay)	34.7 ± 5.42	10.2 ± 4.61	0.002
ESH (mm/saat)	16.9 ± 1.78	37.4 ± 9.02	0.021
CRP (mg/L)	6.4 ± 2.02	27.6 ± 16.98	0.111
Enerji alımı (Kcal/gün)	1213 ± 63.6**	1451 ± 185.2***	0.201

Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır

** 20 hastanın kalori alımı hesaplanmıştır

***6 hastanın kalori alımı hesaplanmıştır

DMARD alan grupta adiponektin ve leptin (sırasıyla 3.8 ± 0.32 , 5.6 ± 0.74), almayan gruptan (sırasıyla 6.9 ± 3.30 , 12.7 ± 4.32) belirgin olarak daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0.716$, $p=0.356$) (Tablo XX). Rezistinin DMARD alan grupta almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olmayan yüksekliği (6.8 ± 0.55 ; 5.2 ± 0.68 ; $p=0.142$) rölatif rezistin hesaplandığında (0.40 ± 0.03 ; 0.28 ± 0.04 ; $p=0.022$) anlamlı olarak bulundu (Tablo XX).

TNF- α , DMARD alan grupta (17.6 ± 1.32) almayan gruptan (19.5 ± 2.24) istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha düşüktü ($p=0.505$). İki grup arasında IL-6 ve ghrelin açısından da bir fark saptanmadı (Tablo XX).

Tablo XX: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) alan ve almayan hastaların yağ dokusu sitokinleri, ghrelin ve proinflamatuvar sitokin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	DMARD alan (n:29)	DMARD almayan (n:11)	p değeri*
Adiponektin (ng/mL)	3.8 ± 0.32	6.9 ± 3.30	0.716
Rezistin (ng/mL)	6.8 ± 0.55	5.2 ± 0.68	0.142
Leptin (ng/mL)	5.6 ± 0.74	12.7 ± 4.32	0.356
Ghrelin (ng/mL)	0.39 ± 0.06	0.34 ± 0.07	0.606
TNF-α (pg/mL)	17.6 ± 1.32	19.5 ± 2.24	0.505
IL-6 (pg/mL)	3.1 ± 0.16	3.1 ± 0.07	0.058
Adiponektin/VKİ	0.23 ± 0.02	0.33 ± 0.15	0.705
Rezistin/VKİ	0.40 ± 0.03	0.28 ± 0.04	0.022
Leptin/VKİ	0.32 ± 0.03	0.58 ± 0.17	0.596

Değerler ortalama ± SEM olarak verilmiştir.

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlıdır

5. TARTIŞMA

Juvenil idiyopatik artrit, çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin aşırı salgılandığı, buna bağlı olarak anoreksi ve kilo kaybının sıklıkla görüldüğü kronik inflamatuvar bir hastalıktır (4-6). Son yıllarda adipoz dokudan salgılanan yağ dokusu sitokinleri (adipokinler: leptin, adiponektin ve rezistin) ve iştah hormonu olarak anılan ghrelin ile ilgili obezite, metabolik sendrom, kaşeksi ve kronik inflamatuvar hastalık alanlarında hızla artan bir bilgi birikimi mevcuttur. Bu nedenle çalışmamızda juvenil idiyopatik artritli hastalarda iştah ve inflamasyonla ilgili olduğu düşünülen proinflamatuvar sitokinlerin, yağ dokusu sitokinlerinin ve ghrelinin hastaların nutrisyonel durumu ve besin alımları ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda ghrelin; proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-6; yağ dokusu sitokinlerinden adiponektin, leptin ve rezistin parametreleri çalışıldı. Çalışmamız şu ana kadar JİA'lı hastalarda ghrelin, adiponektin ve rezistin çalışıldığı ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Literatürde JİA'lı hastalarda leptinin çalışıldığı tek bir araştırma bulunmaktadır.

Çalışmaya alınan 40 JİA'lı hastada en sık iki alt tip entezit ilişkili artrit (%30) ve poliartiküler JİA (%27.5) olup daha sonra sırasıyla oligoartiküler JİA (%22.5), psöriyatik artrit (%12.5) ve sistemik JİA (%7.5) gelmekte idi. Daha önce Türk çocuklarında yapılan bir çalışmada en sık iki alt tip poliartiküler JİA (%37.2) ve oligoartiküler JİA (%34.2) olup entezit ilişkili artrit (%9.7) dördüncü sırada bulunmuştur (29). Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA alt tipi ANA pozitifliği ve üveit varlığı ile giden oligoartrit iken gelişmekte olan ülkelerde bu alt tipe daha az sıklıkta rastlanmaktadır, Türkiye'de daha önce yapılan çalışmalarda ANA pozitifliği (%6 ile %18 arasında) batı ülkelerine göre düşük oranlarda bulunmuştur (27-29). Çalışmamızda ANA pozitifliği (%38) ve üveit varlığının (%12.5) Türkiye geneline göre daha yüksek olduğu saptandı.

JİA'da hastalık alt tipine göre cinsiyet ve yaş dağılımı değişebilmektedir, tüm tipler göz önüne alındığında kızlarda hastalık sıklığı erkeklerdeki sıklığın yaklaşık iki katıdır (3). Bizim çalışmamızda kız/erkek oranı 1.7 olup, en sık alt tip olan entezit ilişkili artrit dışında tüm tiplerde hastalığın kızlarda erkeklerden daha sık olduğu görüldü. Alt tiplerin yaş ve cinsiyet açısından dağılımı daha önceki çalışmalarla benzer bulundu (1,21).

Çalışmamızda yaş ve cinsiyet dağılımı benzer olan 40 JİA'lı hasta ve 32 sağlıklı çocuk (kontrol grubu) karşılaştırıldı. Vücut ağırlığı (VA), boy, vücut kitle indeksi (VKİ), boya göre vücut ağırlığı (BGVA) dağılımı açısından da benzer olan iki grup arasında ghrelin, TNF- α , IL-6 ve rezistin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Adiponektin ve leptin düzeylerinde ise hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüklük görüldü. Temel olarak beyaz yağ dokusunda sentezlenen adipokinlerin (20,117,154,158,178) vücut kitle

indeksinden etkileneceği fikrinden yola çıkılarak adiponektin, leptin ve rezistin düzeyleri VKİ'ye göre düzeltilerek rölatif adiponektin (adiponektin/VKİ), leptin (leptin/VKİ) ve rezistin (rezistin/VKİ) düzeyleri hesaplandı. JİA'lı hastalarda leptin düzeylerinin sitokin bağımlı iştahsızlıkla ilişkisini göstermek üzere yapılmış tek bir çalışmada; VKİ'nin ve yüksek proinflamatuvar sitokinlerin etkisiyle artacağı öngörülen leptin düzeylerinin, hastalarda kontrollere göre azalmış bulunması nedeniyle, leptin düzeyleri VKİ ile oranlanarak rölatif leptin düzeyleri hesaplanmıştır ve bulunan yeni değerlerde hasta grubuyla kontrol grubu arasındaki farkın ortadan kalktığı görülmüştür (179). Bu çalışmadaki sonucun aksine, bizim çalışmamızda leptin ve daha önce JİA'lı hastalarda hiç çalışılmamış olan adiponektinin VKİ'ye göre düzeltilmiş yeni değerlerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük düzeylerde saptanması, yağ kütlesi başına düşen leptin ve adiponektin üretiminin hastalık varlığında baskılanmasına bağlı olabilir.

Kronik inflamasyonla seyreden çeşitli hastalıklarda ghrelin, leptin, rezistin ve adiponektin düzeylerinin incelendiği erişkin çalışmaları mevcuttur. ANCA ilişkili vaskulitte ghrelin düzeyleri artmış, leptin düzeyleri azalmış bulunmuş ve immunsupresif tedavi ile iki parametre de normale dönmüştür. Hastalık aktivitesi ile ghrelin arasında pozitif, leptin arasında negatif ilişki saptanmıştır (151). Ankilozan spondilit tanılı hastalarda kontrollere göre benzer şekilde leptin düşük, ghrelin yüksek saptanmıştır. Bu farkın sadece erkeklerde anlamlı bulunması, AS'li kadın hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır. Yağ kütlesine göre düzeltildikten sonra da leptindeki fark devam etmiştir. Adiponektin ise iki grup arasında fark göstermemiştir. Bu hastalarda kronik inflamatuvar hastalıklarda görülebilecek kilo kaybı ve kaşeksiye de rastlanmamıştır (152). İnflamatuvar bağırsak hastalığında ghrelin, adiponektin ve rezistin düzeyleri artmış, leptin düzeyi ise azalmış bulunmuştur. Hastalık aktivitesi ve CRP arasında korelasyon saptanmamıştır. Ghrelinin interlökinler ve TNF- α gibi sitokinleri ve leptini inhibe ettiği yönündeki bulgularla uyumlu olarak bu çalışma yüksek ghrelin düzeyleri ile düşük leptin düzeylerinin korele olduğunu göstermiştir. Yazarlar, adipoz doku tarafından salgılanan protein regulasyonunun bozulmasının hastalık patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini belirtmiştir (18). Hiperkatabolizma ve anoreksiye bağlı malnutrisyonun önemli bir problem olduğu kronik hepatit B ve D nedenli karaciğer sirozu ve hepatosellüler karsinomda da ghrelin yüksek, leptin düşük, IL-6 ve TNF- α düzeyleri de ghrelin ile korele olarak yüksek saptanmıştır (153). Romatoid artritli (RA) hastalarda adipokinlerle ilgili yapılmış çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bir çalışmada aktif hastalığı olan RA'li hastalarda leptin düzeyleri ile inflamatuvar göstergeler (CRP ve IL-6) arasında negatif korelasyon saptanması, aktif kronik inflamasyonun plazma leptin konsantrasyonunu baskılayabileceğini düşündürmüştür (127). Bir başka çalışmada ise RA'li

hastalarda kontrollere göre serum leptin düzeyi yüksek bulunmuş, fakat inflamatuvar göstergelerle ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada, sinoviyal sıvıdaki leptin seruma göre anlamlı olarak düşük bulunmuş olup, bu fark erozyon olmayan eklemlerde erozyon olanlara göre daha fazla saptanmıştır. Yazarlar, bu durumda leptinin lokal olarak tüketildiği ve eklem hasarına karşı koruyucu etkisi olabileceği yorumunu yapmışlardır (180). RA'li hastalarda adipokin düzeylerini inceleyen bir başka çalışmada kontrollere göre adiponektin ve leptin düzeyleri yüksek saptanırken rezistin düzeyinde fark bulunmamıştır (16). Bizim çalışmamızda leptin düzeylerinin hasta grupta kontrol grubuna göre daha düşük bulunması, kronik inflamatuvar durumlarda leptin üretiminin baskılandığını gösteren çalışmalarla uyumludur.

Çalışmamızda gruplar arasında ghrelin düzeyinde fark gözlenmemiştir. Ayrıca hasta grupları ve kontrol grubunda diyetle alınan günlük enerji miktarı da benzerdir. Bu durum hastalarda inflamasyonun ve hastalık aktivitesinin iştahı etkileyecek düzeyde olmaması ile açıklanabilir. Adiponektin düzeyleri obezite, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gibi adipoz dokunun arttığı ve düşük dereceli kronik inflamasyonla karakterize hastalıklarda azalmaktadır (14,15), kronik inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda ise farklı çalışmalar farklı bulgulara işaret etmektedir. Adiponektin düzeyleri inflamatuvar bağırsak hastalığında (18) ve RA'li hastalarda (17, 16) artmış bulunmuş, ankilozan spondilitli hastalarda ise kontrollere göre fark gösterilememiştir (152). Adiponektin düzeyi daha önce JİA'lı hastalarda hiç çalışılmamıştır ve çalışmamızda ilk kez gösterilen adiponektin düzeylerinin hastalık varlığında baskılanması bu hastalık grubu için yeni bir bulgudur.

Çalışmamızda hastaların aktif ve inaktif olarak iki gruba ayrılması sonrası kontrol grubuyla yapılan karşılaştırmada adiponektin değerlerinin aktivite arttıkça azaldığı görüldü. Aktif ve inaktif grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, aktivite ile adiponektinin azalması, hastalık aktivitesine bağlı olarak adiponektin düzeyinin baskılanmasına bağlı olabilir. Leptin değerleri ise kontrol grubundan inaktif gruba geçişte azalıyor, aktif gruba geçişte tekrar yükselme gösteriyordu. Vücuttaki yağ kütlesi ile serum leptin konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon olduğu bilinmektedir (178). BGVA ortalamasının ve VKİ'nin aktif grupta diğer iki gruba göre belirgin yüksekliği de göz önüne alındığında bu bulgu, aktif grupta fazla kilolu bireylerin daha fazla olabileceğini, buna bağlı olarak artan leptin salgılanmasının hastalık varlığına rağmen baskılanmadığını düşündürmektedir.

Fazla kilolu olmanın leptin ve adiponektin değerleri üzerinde yaratacağı etkinin daha net olarak ortaya konulabilmesi için hastalar BGVA'larına göre “zayıf”, “normal kilolu” ve “fazla kilolu” olarak sınıflandırıldı. Adiponektin ve leptin değerlerinde “zayıf” ve “normal kilolu” hastalar arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, “fazla kilolu” hastalarda “zayıf” hastalar ve

“normal kilolu” hastalara göre beklentimize uygun şekilde anlamlı bir yükseklik olduğu görüldü. Rölatif adiponektin değerleri hesaplandığında “fazla kilolu” grupla “normal kilolu” ve “zayıf” gruplar arasındaki fark kayboldu. Bu durumda hasta grubunda adiponektin düzeyleri arasındaki farkı belirleyen faktörün yağ kütlesi miktarı olduğu ve yağ dokusunun etkisi ortadan kalktığında bu farkın da ortadan kalktığı düşünüldü. Adiponektin ile BGVA, VA-SDS arasında ve leptin düzeyi ile BGVA, VA-SDS, VKİ-SDS arasında pozitif korelasyon bulunması da bu hipotezi desteklemekte idi. Leptin ile adiponektin arasında da pozitif bir korelasyon mevcuttu. Obezitede artan yağ kütlesi temel olarak adipositlerin hacim/boyut olarak artmasına bağlıdır. Elektif olarak abdominal yağ dokusu çıkarılan hastalardan alınan yağ dokusu örnekleri adiposit boyutuna göre gruplanarak hücre kültürüne alındığında, leptin, IL-6, IL-8, TNF- α , G-CSF, MIF ve adiponektin salınımının adiposit boyutuyla doğru orantılı olarak arttığı görülmüştür (181). Rölatif leptin değerlerinde “fazla kilolu” grup ile “normal kilolu” grup arasındaki farkın devam etmesi ise obez bireylerde mevcut olabilecek leptin direncinin yağ dokusu miktarı ile orantısız bir leptin artışına yol açabileceği şeklinde yorumlandı (182).

Sahip olunan yağ miktarının adipokinler üzerindeki etkisini dışarıda bırakarak yalnızca hasta ve kontrol gruplarındaki “normal kilolu” bireyler karşılaştırıldığında adiponektin, leptin, rölatif adiponektin ve rölatif leptin değerlerinin hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanması hastalık varlığında adiponektin ve leptinin baskılandığı hipotezini kuvvetlendirdi. Fakat aktif, inaktif ve kontrol gruplarındaki “normal kilolu” bireyler karşılaştırıldığında, adiponektinin aktif ve inaktif hastalar arasında fark göstermemesi, kontrol grubundaki değerlerin hem aktif, hem inaktif gruba göre daha yüksek olması, hastalığın aktivite derecesinin adiponektin düzeyleri üzerinde etkili olmadığını gösterdi. Aktif, inaktif ve kontrol grupları karşılaştırıldığında leptin değerlerinde kontrol grubuyla aktif grup arasında fark yokken “normal kilolu” grup içinde aktif, inaktif ve kontrol grupları karşılaştırıldığında fark ortaya çıkması ise, aktif hasta grubundan obez hastaların çıkarılması sonucunda azalan yağ dokusu kütlesine bağlı olarak leptin değerlerinin düşmesine ve yağ dokusundan bağımsız olarak, leptin düzeyi ile hastalık varlığı arasındaki gerçek ilişkinin ortaya çıkmasına bağlandı. Leptin düzeyleri ile hastalık varlığı arasında gösterilen ilişki, leptin düzeyleri ile hastalık aktivite derecesi arasında saptanmadı.

Tüm grupta aktif ve inaktif hastalar arasında ESH ve CRP değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark gösterirken, sadece “normal kilolu” hastalar alındığında aktif ve inaktif grup arasında ESH ve CRP değerlerinde gözlenen belirgin farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması hasta sayısının azalmasına bağlı olarak farkın gösterilememesine bağlandı.

TNF- α düzeylerinin hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olması ve aktif gruptan kontrol grubuna doğru düzeylerinin düşmesi fark istatistiksel olarak anlamlı olmasa da JİA'da beklenen bir bulgudur (103). Bizim çalışmamızda farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasının nedeni, hastaların çoğunun tedavi altında olmasına ve hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir.

Aktif, inaktif ve kontrol grupları karşılaştırıldığında IL-6'da aktif ve inaktif grupların ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Aktif, inaktif ve kontrol gruplarındaki "normal kilolu" bireyler karşılaştırıldığında IL-6 aktif grupta inaktif gruptan ve kontrollerden daha yüksekti. Ancak hastalık alt tipleri arasında IL-6 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. IL-6 özellikle aktif sistemik hastalıkta ve poliartritte yükselen bir parametredir (103,104). Çalışmamızda alt tiplerde IL-6 düzeyleri arasında farklılık bulunmaması, hastalarımızın farklı hastalık alttiplerinde dağılım göstermesine ve gruplardaki hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Özellikle oligoartiküler hastalarda hastalık bir ya da daha fazla eklemde artrit olarak veya aktif üveit olarak lokal bir aktivite göstermektedir ve ESH, CRP değerleri normal sınırlardadır. IL-6 ve TNF- α değerlerinde hasta grubuyla kontrol grubu arasında fark gösterememiş olmamız hasta grupta inaktif hastaların fazlalığına ve oligoartiküler gruptaki aktif hastalarda sistemik yanıtın görülmemesine bağlı olabilir.

Hasta ve kontrol grubunun yaş aralığının geniş olması ve adipokinlerin ve ghrelinin yaş ve pubertal durumdan etkilenebileceği bilgisi doğrultusunda (129,160,183), tüm grupta prepubertal ve pubertal bireyler karşılaştırıldı. Rezistinin pubertede artması ve tüm grupta yaş ile rezistin arasında pozitif korelasyon bulunması daha önceki bir çalışmayla uyumluydu (160). Ancak, aynı çalışmada kızlarda daha yüksek rezistin düzeyleri saptanmış olmasına rağmen bizim çalışmamızda cinsiyetler arasında rezistin açısından fark saptanmadı. Sağlıklı çocuk ve adolesanlarda yapılmış bir çalışmada puberte ilerledikçe leptin düzeyleri kızlarda artarken erkeklerde azalmış olarak bulunmuş ve bu da androjenlerin leptini baskılamasına bağlanmıştır (129). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak leptin değerleri prepubertal dönemde cinsiyetler arasında farklı değilken, pubertal dönemde kızlarda erkeklerden daha yüksek saptandı. Ghrelinle yaş ve pubertal evre arasında daha önce bir çalışmada gösterilmiş olan negatif korelasyon (183), bizim çalışmamızda saptanmadı.

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların (DMARD) etkisini değerlendirmek üzere hastalar metotreksat ve/veya sulfasalazin alanlar ve almayanlar olarak gruplandı. DMARD almayan grupta aktif hasta oranı %91 iken, alan grupta bu oran %31 idi. ESH ve istatistiksel olarak anlamlı olmasa da CRP değerlerinin DMARD almayan hastalarda alan hastalara göre daha yüksek olması almayan gruptaki aktif hasta oranının yüksekliği ile uyumlu bir bulgu idi. DMARD alan grubun izlem süresi, almayan grubun 3 katı idi. Bu gruptaki hastalar daha uzun

süre kronik inflamasyona ve aynı zamanda hastalık modifiye edici ilaçların yan etkilerine maruz kalmışlardır. İki grubun diyetle alınan günlük enerji miktarı benzer olmasına rağmen, DMARD alan grupta bulunan hastaların VA-SDS, BGVA ve VKİ değerlerinin daha düşük olması, uzun süreli inflamasyonun iştah üzerine negatif etkisi veya ilaçların gastrointestinal yan etkileri sonucu gelişmiş olabilir. Metotreksat kullanımı sırasında özellikle ilacın alındığı gün olan bulantı-kusma, folik asid kullanımı ile büyük oranda gerileyen oral mukozal ülserler gibi gastrointestinal yan etkiler siktir (184). Bazı çocuklarda yemeyi reddetme ve bulantı hissinin devamı görülebilir (185). Sulfasalazin ile de anoreksi, bulantı, abdominal rahatsızlık hissi ve ishal gibi gastrointestinal yan etkiler görülebilir (185,186).

DMARD alan grupta adiponektin ve leptinde saptanan düşüklük, DMARD alan grubun almayan gruptan daha düşük VKİ, BGVA değerlerine sahip olmasına bağlı olabilir. RA'li hastalarda DMARD tedavisinin adiponektin düzeyleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, tedavi öncesi RA grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmazken, DMARD ve prednizolon tedavisinin 3 ayı tamamlandığında hastalık aktivitesinin gerilediği, adiponektin düzeylerinin ise yükseldiği görülmüştür. Yazarlar, aktif inflamasyonun serum adiponektin düzeylerini baskılayabileceği, hastalığın etkin tedavisiyle adiponektin düzeylerinin artacağı ve adiponektinin antiaterojenik ve antiinflamatuvar özellikleri sayesinde, bu artışın hastaların kardiyovasküler profilini iyileştireceği yorumunu yapmışlardır (187). Çalışmamızda ilaç tedavisi alan hastalardan tedavi başlamadan önce ve tedavi süresince adiponektin düzeyi takibi yapılmamıştır. Bu nedenle hastalarımızda bu değişim süreci gösterilememiştir.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri:

- 1) **Hasta sayısının az olması:** Hem tüm çalışmaya alınan hem de alt tiplerde bulunan hasta sayısının az olması çalışmamızın en önemli kısıtlı yönüdür. Çalışmamızdaki pek çok parametrede hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olabilir. Bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren çok merkezli çalışmaların yapılması daha kesin sonuçlar verecektir.
- 2) **Kesitsel bir çalışma olması:** Yeni tanı alan hastaların tedavi öncesi ve tedavinin çeşitli aşamalarında antropometrik ölçümler ve proinflamatuvar sitokinler, adipokinler ve ghrelin düzeyleri açısından prospektif olarak değerlendirilmesi yapılmalıdır.
- 3) **Günlük enerji alımının değerlendirilmesinde sorunlar yaşanması:** İstenen diyet listelerinin her hasta tarafından getirilememesi ve listelerdeki yiyecek ölçü ve

içeriklerinin belirsizliği bu konudaki en önemli sorunlardan birisidir. Diyet listelerinin tam olmaması nedeniyle günlük enerji alımlarıyla ilgili net yorumlar yapılamamıştır.

Çalışmanın güçlü yönleri:

- 1) **Literatürdeki ilk çalışma olması:** Juvenil idiyopatik artritli hastalarda adipokinlerin ve ghrelinin birarada çalışıldığı ilk çalışma olması araştırmamızın en güçlü yönüdür.
- 2) **Enerji alımı ve adipokin ilişkisi:** Romatolojik hastalığı olan çocuk hastalarda enerji alımıyla adipokinlerin, ghrelinin ve hastalık aktivitesinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.
- 3) **Aktivite durumuna göre sınıflama:** Hastaların aktivite durumuna göre gruplanarak birbiriyle sitokinler ve adipokinler açısından karşılaştırıldığı ilk çalışmadır
- 4) **Hastaların pubertal evreye göre gruplanarak değerlendirilmesi:** Adipokinlerin pubertal evrelere göre değişim göstermesi nedeniyle çalışmamızda pubertal evreye göre de değerlendirme yapılmış olması araştırmamızın güçlü yönlerinden birisidir.
- 5) **İlaçlara göre değerlendirme:** Hastaların hastalık modifiye edici ilaçların kullanım durumuna göre gruplanarak değerlendirilmesi ve adipokinlerin değişiminin incelenmesi çalışmamızın önemli yönlerinden birisidir.

Çalışmamızda leptin ve daha önce JİA'lı hastalarda hiç çalışılmamış olan adiponektinin rölatif değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük düzeylerde saptanmıştır. Bu bulgu, birim yağ kütlesi başına düşen leptin ve adiponektin üretiminin hastalık varlığında baskılanmasına bağlı olabilir. JİA'lı hastalarda hastalığın adipokinler üzerine olan etkisini gösterebilmek için daha fazla sayıda hastanın dahil edildiği, hastalığın ve kullanılan tedavilerin etkisini prospektif olarak inceleyen ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

JİA'lı hastalarda iştah ve inflamasyonla ilgili olan ghrelin, yağ dokusu sitokinleri (leptin, adiponektin ve rezistin) ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6 ve TNF- α) düzeylerinin araştırıldığı; ayrıca bu adipokin ve sitokinlerin hastalardaki iştah (besin alımı) ve nutrisyonel durumu ile ilişkisinin incelendiği bu araştırmanın sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

- 1) Hasta ve kontrol grubu arasında vücut ağırlığı, boy, vücut kütle indeksi, boya göre vücut ağırlığı dağılımı ve günlük enerji alımı açısından fark saptanmamıştır
- 2) Hasta ve kontrol grubu arasında ghrelin, proinflamatuvar sitokinler (TNF- α , IL-6) ve yağ dokusu sitokini olan rezistin açısından fark saptanmamıştır
- 3) JİA'lı hastalarda kontrol grubuna göre rölatif leptin ve rölatif adiponektin düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Yağ dokusunun adipokinler üzerindeki etkilerini ortadan kaldırmak için BGVA 90-110 arasındaki hastalarla kontroller karşılaştırıldığında, hasta grubunda kontrol grubuna göre adiponektin ve leptin değerleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Bu düşük değerler yağ kütlesi başına düşen leptin ve adiponektin üretiminin hastalık varlığında baskılanmasına bağlı olabilir.
- 4) Aktif JİA'lı hastalarda inaktif olanlara göre IL-6 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
- 5) DMARD (hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç) alan JİA'lı hastaların vücut ağırlığı-SDS, vücut kütle indeksi, boya göre vücut ağırlığı ortalamaları DMARD almayan hastalardan daha düşük bulunmuştur. DMARD alan gruptaki hastaların izlem süresinin almayan grubun 3 katı olduğu göz önüne alındığında, bu bulgular uzun süreli inflamasyonun iştah üzerine negatif etkisi veya ilaçların gastrointestinal yan etkilerine bağlı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2007;369:767–778.
2. Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. *Pediatrics* 1996;98(1):84–90.
3. Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis in childhood. In: Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 5th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2005 pp 206-260.
4. Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas D, et al. Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2001;20:30-35.
5. Kutukculer N, Caglayan S, Aydogdu F. Study of pro-inflammatory (TNF-a, IL-1b, IL-6) and T-cell derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: Correlations with clinical and laboratory parameters. *Clin Rheumatol* 1998;17:288–289.
6. Kelley KW, Bluthe RM, Dantzer R, et al. Cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 2003;17(Suppl 1):112–118.
7. Dixit VD, Taub DD. Ghrelin and immunity: a young player in an old field. *Exp Gerontol* 2005;40:900–910.
8. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*1995;1:1155–1161.
9. Coleman RA, Herrmann TS. Nutritional regulation of leptin in humans. *Diabetologia* 1999;42(6):639–646.
10. Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656–660.
11. Hattori N, Saito T, Yagyu T, et al. GH, GH receptor, GH secretagogue receptor, and ghrelin expression in human T cells, B cells, and neutrophils. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4284–4291.
12. Dixit VD, Schaffer EM, Pyle RS, et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J Clin Invest* 2004;114:57–66.
13. Dantzer R. Cytokine induced sickness behaviour: Mechanisms and implications. *Ann NY Acad Sci* 2001;933:222–234.
14. Lara-Castro C, Fu Y, Chung BH, Garvey WT. Adiponectin and the metabolic syndrome: mechanisms mediating risk for metabolic and cardiovascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2007;18:263-270.
15. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: Consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:326-330.
16. Otero M, Lago R, Gomez R, et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1198-1201.
17. Senolt L, Pavelka K, Housa D, Huluzik M. Increased adiponectin is negatively linked to the local inflammatory process in patients with rheumatoid arthritis. *Cytokine* 2006;35:247-252.
18. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, et al. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin and ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:100-105.
19. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, et al. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005;174:5789–5795.
20. Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino J, et al. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007;3(12):716-724.
21. Kasapçopor Ö, Özdoğan H. Jüvenil İdyopatik Artrit. *Klinik Gelişim Dergisi* 2006;19:1:7-22.
22. Miller ML, Cassidy JT. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 18th ed. 2008 pp.1001-1011.

23. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton 2001. *J Rheumatol* 2004;31:390-392.
24. Oen K. Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. *Current Opinion in Rheumatology* 2000;12:410-414.
25. 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;56:1974-1984.
26. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O, et al. Prevalance of JCA and Familial Mediterranean Fever in Turkey: A field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445-2449.
27. Ozdogan H, Kasapçopur O, Dede H, et al. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9(4):431-435.
28. Kasapçopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y, et al. Uveitis and anti nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr* 2004;41(10):1035-1039.
29. Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, et al. Juvenile idiopathic arthritis profile in Turkish children. *Pediatr Int* 2008;50(2):154-158.
30. Gadoth N, Hershkovich Y. Rheumatoid arthritis during the first year of life. A case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1979;132:115-118.
31. Pras E, Schumacher HR, Kasten DL, Wilder RL. Lack of evidence of mycobacteria in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:2080-2081.
32. Borg AA, Davis MJ, Fowler PD, Shadforth MF. Rifampicin in early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1993;22:39-42.
33. van der Heijden I, Wilbrink B, Schouls LM, et al. Detection of mycobacteria in joint samples from patients with arthritis using a genus-specific polymerase chain reaction and sequence analysis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:547-553.
34. Schaefferbeke T, Gilroy CB, Bebear C, et al. Detection of *Mycoplasma fermentans*, but not *M. penetrans*, by PCR assays in synovial samples from patients with RA and other rheumatic disorders. *J Clin Pathol* 1996;49:824-828.
35. Schaefferbeke T, Renaudin H, Clerk M, et al. Systematic detection of mycoplasmas by culture and PCR in 209 synovial fluid samples. *Br J Rheumatol* 1997;36:310-314.
36. Haier J, Nasralla M, Franco AR, Nicolson GL. Detection of mycoplasma infections in blood of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:504-509.
37. Hoffman RW, O'Sullivan FX, Schafermyer KR, et al. *Mycoplasma* infection and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1219-1228.
38. Tilley BC, Alarcon GC, Heyse SP, et al. Minocycline in RA: a 48 week doubleblind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;122:81-89.
39. Wilkinson NZ, Kingsley GH, Jones HW, et al. The detection of DNA from a range of bacterial species in the joints of patients with a variety of arthritides using a nested, broad-range polymerase chain reaction. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:260-266.
40. van der Heijden IM, Wilbrink B, Tchetverikov, I et al. Presence of bacterial DNA and bacterial peptidoglycans in joints of patients with RA and other arthritides. *Arthritis Rheum* 2000;43:593-598.
41. Carty SM, Snowden N, Silman AJ. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*. 2004;63 Suppl 2:ii46-ii49.
42. Harrison B, Silman A, Barrett E, et al. Low frequency of Parvovirus infection in a population-based cohort of patients with early inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1998;57:375-377.
43. Soderlund M, von Essen R, Haapasaari J, et al. Persistence of parvovirus B19 DNA in synovial membranes of young patients with and without chronic arthropathy. *Lancet* 1997;349:1063-1066.
44. Aslan M, Kasapçopur O, Yasar H, et al. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatol Int* 2011;31(2):215-220.
45. Hyrich KL, Inman RD. Infectious agents in chronic rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13(4):300-304.
46. Nocton JJ, Miller LC, Tucker LB, et al. Human parvovirus B19-associated arthritis in children. *J Pediatr* 1993;122:186-190.

47. Lennerz C, Madry H, Ehlhardt S, et al. Parvovirus B19-related chronic monoarthritis: immunohistochemical detection of virus-positive lymphocytes within the synovial tissue compartment: two reported cases. *Clin Rheumatol* 2004;23(1):59-62.
48. Chantler JK, Tingle AJ, Petty RE. Persistent rubella virus infection associated with chronic arthritis in children. *N Engl J Med* 1985;313:1117-1123.
49. Massa M, Mazzoli F, Pignatti P, et al. Proinflammatory responses to self HLA epitopes are triggered by molecular mimicry to Epstein-Barr virus proteins in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2721-2729.
50. Berman A, Cahn P, Perez H, et al. Human immunodeficiency virus infection associated arthritis: clinical characteristics. *J Rheumatol* 1999;26:1158-1162.
51. Pope JE, Stevens A, Howson W, et al. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. *J Rheumatol* 1998;25:1687-1693.
52. Howson CP, Katz M, et al. Chronic arthritis after rubella vaccination. *Clin Infect Dis* 1992;15:307-312.
53. Clemens LE, Albert E, Ansell BM. Sibling pairs affected by chronic arthritis of childhood: evidence for a genetic predisposition. *J Rheumatol* 1985;12:108-113.
54. Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, et al. Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43:2611-2612.
55. Moroldo MB, Tague BL, Shear ES, et al. Juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpairs. *Arthritis Rheum* 1997;40:1962-1966.
56. Prahalad S. Genetic analysis of juvenile rheumatoid arthritis: approaches to complex traits. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2006;36(3):83-90.
57. Førre O, Smerdel A. Genetic epidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002;31(3):123-128.
58. Prahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2008;6:11.
59. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum* 1999;42:2261-2268.
60. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33(3):441-470.
61. Angeles-Han S, Prahalad S. The genetics of juvenile idiopathic arthritis: what is new in 2010? *Curr Rheumatol Rep* 2010;12(2):87-93.
62. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HLA- B 27. *Lancet* 1973;1:904-907.
63. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1978;298:869-871.
64. Albert E, Ansell BM. Immunogenetics of Juvenile Chronic Arthritis. *Scand J Rheumatology* 1987;Suppl.66:85-91.
65. Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis Rheum* 1999;42:1843-1853.
66. Rachelefsky GS, Terasaki PI, Katz R, Stiehm ER. Increased prevalence of W27 in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1974;290:892-893.
67. Wordsworth P. Genes in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:845-863.
68. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:265-272.
69. Flato B, Smerdel A, Johnston V, et al. The influence of patient characteristics, disease variables, and HLA alleles on the development of radiographically evident sacroiliitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:986-994.
70. Berntson L, Damgård M, Andersson-Gäre B, et al. Nordic Paediatric Rheumatology Study Group. HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at onset in boys with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2008;35(10):2055-2061.
71. Oen K, Petty RE, Schroeder ML. An association between HLA-A2 and juvenile rheumatoid arthritis in girls. *J Rheumatol* 1982;9:916-920.

72. Nepom BS, Glass DN. Juvenile rheumatoid arthritis and HLA: report of the Park City III workshop. *J Rheumatol Suppl* 1992;33:70–74.
73. Polski R, Vinje O, Ronningen KS, et al. HLA class II alleles and heterogeneity of juvenile rheumatoid arthritis. DRB1*0101 may define a novel subset of the disease. *Arthritis Rheum* 1993;36:465–472.
74. Fernandez-Vina MA, Fink CW, Stastny P. HLA antigens in juvenile arthritis. Pauciarticular and polyarticular juvenile arthritis are immunogenetically distinct. *Arthritis Rheum* 1990;33:1787–1794.
75. Haas JP, Nevinny-Stickel C, Schoenwald U, et al. Susceptible and protective major histocompatibility complex class II alleles in early-onset pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Hum Immunol* 1994;41:225–233.
76. Clemens LE, Albert E, Ansell BM. HLA studies in IgM rheumatoid-factor-positive arthritis of childhood. *Ann RheumDis* 1983;42:431–434.
77. Grom AA, Murray KJ, Luyrink L, et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1996;39:1703–1710.
78. Smerdel A, Lie BA, Finholt C, et al. An additional susceptibility gene for juvenile idiopathic arthritis in the HLA class I region on several DR-DQ haplotypes. *Tissue Antigens* 2003;61(1):80-84.
79. Prahald S, Ryan MH, Shear ES, et al. Juvenile rheumatoid arthritis: linkage to HLA demonstrated by allele sharing in affected sibpairs. *Arthritis Rheum* 2000;43:2335–2338.
80. Prahald S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin in Rheumatol* 2004;16(5):588-594.
81. Phelan JD, Thompson SD, Glass DN. Susceptibility to JRA/JIA: complementing general autoimmune and arthritis traits. *Genes Immun* 2006;7:1–10.
82. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, et al. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:616–626.
83. Donn R, Alourfi Z, De Benedetti F, et al. Mutation screening of the macrophage migration inhibitory factor gene: positive association of a functional polymorphism of macrophage migration inhibitory factor with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2402-2409.
84. Donn R, Alourfi Z, Zeggini E, et al. A functional promoter haplotype of macrophage migration inhibitory factor is linked and associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1604-1610.
85. De Benedetti F, Meazza C, Vivarelli M, et al. Functional and prognostic relevance of the -173 polymorphism of the macrophage migration inhibitory factor gene in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(5):1398-1407.
86. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998;102(7):1369-1376.
87. Fife MS, Gutierrez A, Ogilvie EM, et al. Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8(5):R148.
88. Grom AA, Hirsch R. T-cell and T-cell receptor abnormalities in the immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12(5):420-424.
89. Sullivan KE. Inflammation in juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33(3):365-388.
90. Gregorio A, Gambini C, Gerloni V, et al. Lymphoid neogenesis in juvenile idiopathic arthritis correlates with ANA positivity and plasma cells infiltration. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(2):308-313.
91. Gattorno M, Prigione I, Morandi F, et al. Phenotypic and functional characterisation of CCR7+ and CCR7_ CD4+ memory T cells homing to the joints in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005;7(2):R256–267.
92. Murray KJ, Luyrink L, Grom AA, et al. Immunohistological characteristics of T cell infiltrates in different forms of childhood onset chronic arthritis. *J Rheumatol* 1996;23(12):2116–2124.

93. Foell D, Wittkowski H, Hammerschmidt I, et al. Monitoring neutrophil activation in juvenile rheumatoid arthritis by S100A12 serum concentrations. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1286–1295.
94. Jarvis JN, Petty HR, Tang Y, et al. Evidence for chronic, peripheral activation of neutrophils in polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8(5):R154.
95. Jarvis JN, Jiang K, Frank MB, et al. Gene expression profiling in neutrophils from children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(5):1488-1495.
96. Silverman ED, Isacovics B, Petsche D, et al. Synovial fluid cells in juvenile arthritis: evidence of selective T cell migration to inflamed tissue. *Clin Exp Immunol* 1993;91:90–95.
97. Sediva A, Hoza J, Nemcova D, et al. Immunological investigation in children with juvenile chronic arthritis. *Med Sci Monit* 2001;7:99–104.
98. Thompson SD, Luyrink LK, Graham TB, et al. Chemokine receptor CCR4 on CD4 + T cells in juvenile rheumatoid arthritis synovial fluid defines a subset of cells with increased IL-4:IFN-gamma mRNA ratios. *J Immunol* 2001;166(11):6899-6906.
99. Wedderburn LR, Robinson N, Patel A, et al. Selective recruitment of polarized T cells expressing CCR5 and CXCR3 to the inflamed joints of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000;43(4):765-774.
100. Mangge H, Schauenstein K. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Cytokine* 1998;10(6):471-480.
101. Murray KJ, Grom AA, Thompson SD, et al. Contrasting cytokine profiles in the synovium of different forms of juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis: prominence of interleukin 4 in restricted disease. *J Rheumatol* 1998;25(7):1388–1398.
102. 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: 1071–1078.
103. 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(5):561-565.
104. 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(9):1158-1163.
105. Kuis W, Heijnen CJ, Hogeweg JA, et al. How painful is juvenile chronic arthritis? *Arch Dis Child* 1997;77:451-453.
106. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999;134:53-57.
107. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;109(1):109-115.
108. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006;20(2):279-300.
109. Ramanan AV, Whitworth P, Baidam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003;88:197-200.
110. Henderson CJ, Lovell DJ. Nutritional aspects of juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17:403–413.
111. Arvidsson LZ, Smith HJ, Flatø B, Larheim TA. Temporomandibular joint findings in adults with long-standing juvenile idiopathic arthritis: CT and MR imaging assessment. *Radiology* 2010;256(1):191-200.
112. Ronchezel MV, Hilário MO, Goldenberg J, et al. Temporomandibular joint and mandibular growth alterations in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22(10):1956-1961.
113. Otero M, Lago R, Lago F, et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett* 2005;579(2):295-301.
114. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):911-919.

115. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425–432.
116. Faggioni R, Feingold K.R, Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 2001;14:2565–2571.
117. Otero M, Lago R, Gomez R, et al. Towards a pro-inflammatory and immunomodulatory emerging role of leptin. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(8):944-950.
118. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996;382:250–252.
119. Chan JL, Heist K, DePaoli AM, et al. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest* 2003;111:1409–1421.
120. Boden G, Chen X, Kolaczynski JW, et al. Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Inv* 1997;100:1107–1113.
121. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro. *Diabetes* 1996;45:699–701.
122. Zakrzewska KE, Cusin I, Sainsbury A, et al. Glucocorticoids as counterregulatory hormones of leptin: toward an understanding of leptin resistance. *Diabetes* 1997;46:717–719.
123. Sarraf P, Frederich RC, Turner EM, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997;185:171–175.
124. Gualillo O, Eiras S, Lago F, et al. Elevated serum leptin concentrations induced by experimental acute inflammation. *Life Sci* 2000;67:2433–2441.
125. Faggioni R, Fantuzzi G, Fuller J, et al. IL-1 beta mediates leptin induction during inflammation. *J Am J Physiol* 1998;274,R204–R208.
126. Mantzoros CS, Moschos S, Avramopoulos I, et al. Leptin concentrations in relation to body mass index and the tumor necrosis factor-alpha system in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3408–3413.
127. Popa C, Netea MG, Radstake TRDS, et al. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1195-1198.
128. Zhang HH, Kumar S, Barnett AH, Eggo MC. Tumour necrosis factor-alpha exerts dual effects on human adipose leptin synthesis and release. *Mol Cell Endocrinol* 2000;159:79–88.
129. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2904–2910.
130. Castracane VD, Kraemer RR, Franken MA, et al. Serum leptin concentration in women: effect of age, obesity, and estrogen administration. *Fertil Steril* 1998;70:472–477.
131. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995;83:1263–1271.
132. White DW, Tartaglia LA. Leptin and OB-R: body weight regulation by a cytokine receptor. *Cytokine Growth Factor Rev* 1996;7:303–309.
133. Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, et al. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes. *Cell Immunol* 2000;199(1):15–24.
134. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998;12(1):57-65.
135. Baumann H, Morella KK, White DW, et al. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(16):8374-8378.
136. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448–454.
137. Grunfeld C, Zhao C, Fuller J, et al. Endotoxin and cytokines induce expression of leptin, the *ob* gene product, in hamsters. A role for leptin in the anorexia of infection. *J Clin Invest* 1996;97(9):2152-2157.
138. Francis J, MohanKumar PS, MohanKumar SM, et al. Systemic administration of lipopolysaccharide increases plasma leptin levels: blockade by soluble interleukin-1 receptor. *Endocrine* 1999;10(3):291-295.

139. Faggioni R, Fuller J, Moser A, et al. LPS-induced anorexia in leptin-deficient (ob/ob) and leptin receptor-deficient (db/db) mice. *Am J Physiol* 1997;273:R181–R186.
140. Howard JK, Lord GM, Matarese G, et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J Clin Invest* 1999;104(8):1051–1059.
141. Kimura M, Tanaka S, Isoda F, et al. T lymphopenia in obese diabetic (db/db) mice is nonselective and thymus independent. *Life Sci* 1998;62:1243–1250.
142. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005;174:3137–3142.
143. Faggioni R, Fantuzzi G, Gabay C, et al. Leptin deficiency enhances sensitivity to endotoxin-induced lethality. *Am J Physiol* 1999;276:R136–R142.
144. Takahashi N, Waelput W, and Guisez Y. Leptin is an endogenous protective protein against the toxicity exerted by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1999;189(1):207–212.
145. Caldefie-Chezet F, Poulin A, Tridon A, et al. Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? *J Leukoc Biol* 2001;69:414–418.
146. Gabay C, Dreyer M, Pellegrinelli N, et al. Leptin directly induces the secretion of interleukin 1 receptor antagonist in human monocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):783–791.
147. Janik JE, Curti BD, Considine RV, Rager HC, et al. Interleukin 1 alpha increases serum leptin concentrations in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(9):3084–3086.
148. Zumbach MS, Boehme MW, Wahl P, et al. Tumor necrosis factor increases serum leptin levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12):4080–4082.
149. Granowitz EV, Porat R, Dinarello CA. Circulating leptin during experimental endotoxemia in humans. *J Infect Dis* 1999;179(5):1313–1314.
150. Wallace AM, Sattar N, McMillan DC. The co-ordinated cytokine/hormone response to acute injury incorporates leptin. *Cytokine* 2000;12(7):1042–1045.
151. Kumpers P, Horn R, Brabant G, et al. Serum leptin and ghrelin correlate with disease activity in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology* 2008;47:484–487.
152. Toussiro E, Streit G, Nguyen NU, et al. Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis. *Metabolism* 2007;56:1383–1389.
153. Ataseven H, Bahcecioglu IH, Kuzu N, et al. The levels of ghrelin, leptin, TNF- α , and IL-6 in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma due to HBV and HDV infection. *Mediators Inflamm* 2006;2006(4):78380.
154. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746–26749.
155. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(3):282–289.
156. Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26(3):439–451.
157. Schäffler A, Ehling A, Neumann E, et al. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA* 2003;290:1709–1710.
158. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409(6818):307–312.
159. Banerjee RR, Lazar MA. Resistin: molecular history and prognosis. *J Mol Med* 2003;81(4):218–226.
160. Gerber M, Boettner A, Seidel B, et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4503–4509.
161. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, et al. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* 2004;1(2):e45.
162. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev* 2005;85(2):495–522.
163. Kojima M, Kangawa K. Structure and function of ghrelin. *Results Probl Cell Differ* 2008;46:89–115.
164. Howard AD, Feighner SD, Cully DF, et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 1996;273(5277):974–977.

165. Otto B, Spranger J, Benoit SC, et al. The many faces of ghrelin: new perspectives for nutrition research? *Br J Nutr* 2005;93(6):765-771.
166. Cowley MA, Smith RG, Diano S, et al. The distribution and mechanism of action of ghrelin in the CNS demonstrates a novel hypothalamic circuit regulating energy homeostasis. *Neuron* 2003;37(4):649-661.
167. Date Y, Kojima M, Hosoda H, et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology* 2000;141(11):4255-4261.
168. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407(6806):908-913.
169. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5992.
170. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50(8):1714-1719.
171. Tschöp M, Weyer C, Tataranni PA, et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001;50(4):707-709.
172. Soriano-Guillén L, Barrios V, Campos-Barros A, Argente J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight reduction or recuperation. *J Pediatr* 2004;144(1):36-42.
173. Zou CC, Liang L, Wang CL, et al. The change in ghrelin and obestatin levels in obese children after weight reduction. *Acta Paediatr* 2009;98(1):159-165.
174. Reinehr T, de Sousa G, Roth CL. Obestatin and ghrelin levels in obese children and adolescents before and after reduction of overweight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68(2):304-310.
175. Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001;120(2):337-345.
176. Kim MS, Yoon CY, Park KH, et al. Changes in ghrelin and ghrelin receptor expression according to feeding status. *Neuroreport* 2003;14(10):1317-1320.
177. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology International Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004;31(11):2290-2294.
178. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 1998;395(6704):763-770.
179. Perfetto F, Tarquini R, Simonini G, et al. Circulating leptin levels in juvenile idiopathic arthritis: a marker of nutritional status? *Ann Rheum Dis* 2005;64:149-152.
180. M Bokarewa, D Bokarew, O Hultgren, A Tarkowski. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:952-956.
181. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):1023-1033.
182. Myers MG Jr, Leibel RL, Seeley RJ, Schwartz MW. Obesity and leptin resistance: distinguishing cause from effect. *Trends Endocrinol Metab* 2010;21(11):643-651.
183. Whatmore AJ, Hall CM, Jones J, et al. Ghrelin concentrations in healthy children and adolescents. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59(5):649-654.
184. Passo MH, Hashkes PJ. Use of methotrexate in children. *Bull Rheum Dis* 1998;47(5):1-5.
185. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005;294(13):1671-1684.
186. Van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. *Arthritis Rheum* 1998;41(5):808-816.
187. Cansu B, Cansu DU, Kaşifoğlu T, et al. Disease-modifying antirheumatic drugs increase serum adiponectin levels in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2011;17(1):14-17.

Ek-1

ONAM FORMU

Sayın anne/ baba,

Juvenil idiyopatik artrit (JİA) çocuklarda görülen, kronik romatolojik bir hastalıktır. Bu hastalıkta vücutta yangı (inflamasyon) artmıştır ve IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin bu yangıdan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu hastalıkta iştahsızlık ve ağırlık kaybı da sıklıkla görülmekte ve bu durum çocukların büyüme hızını yavaşlatmaktadır. Tüm bu olaylarda bu sitokinlerle birlikte ghrelin, leptin, adiponektin ve resistin gibi bir takım hormonların rol oynadığı düşünülmektedir. Bu hormon ve sitokinlerin hastalığın ortaya çıkmasında ve eşlik eden iştahsızlıkta oynadıkları rollerin tanınması yeni ilaç tedavilerine ışık tutacaktır. Bu amaçla JİA'lı hastalarda ve gönüllü bireylerde bu hormon ve sitokinlerin düzeyleri çalışılacaktır.

Bu çalışmaya Çocuk İmmunoloji-Romatoloji Bölümü'nde izlenen ve JİA tanısı almış olan çocuğunuzun katılımı birkaç açıdan önem taşımaktadır: İlk olarak çocuğunuzdaki bu hormon düzeylerini öğrenmiş olacaksınız. İkincisi, uzun vadede hastalığın tedavisinde yeni ilaçların geliştirilmesi yolunu açabilecek bir çalışmanın içinde yer almış olacaksınız. **Ancak bu çalışmanın hastanızın tedavisine kısa dönemde etkisinin olmayacağı bilinmelidir.**

Bu çalışmada, çocuğunuzdan rutin kontroller sırasında alınan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein ve serum biyokimyası (açlık kan şekeri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri) tetkiklerine ek olarak 6 ml kan örneği alınacaktır. Kan alınması sabah aç karnına yapılacaktır. Ayrıca sizden çocuğunuzun 24 saatlik besin alımı listesinin çıkarılması istenecektir. Çalışmaya katılım **tek kontrole sınırlıdır** ve hastanız hastalığı ve tedavisinin gerektirdiği sıklıkta poliklinik kontrollerine gelmeye devam edecektir, **çalışma için tekrar çağırılmayacaktır. Kan alınma işlemi sonrasında hastanıza uygulanacak herhangi bir ek işlem bulunmamaktadır. Kan alma işlemi sırasında kanın damar dışına sızmasına bağlı ciltte morarma ve ağrı olabilir, bu durum çocuğunuz için ciddi bir risk oluşturmayacak; kendiliğinden gerileyecektir. Ayrıca çocuklarda damarların her zaman çok belirgin olmamasından dolayı kan alma işleminin başarısız olma ihtimali mevcuttur, bu durumda işlemin tekrar denemesi gerekebilir. Bunun dışında hastanızın araştırmaya bağlı herhangi bir zarar görmesi söz konusu değildir. Herhangi bir sorunuzun olması halinde bilgi almak için Dr. Sanem Eren ile iletişim kurabilirsiniz. Hastanızın kanları çalışma sonunda imha edilecektir.**

Sizinle birlikte yaklaşık 60 hastanın çalışmaya dahil edilmesi planlanmaktadır.

Hasta bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Bu çalışma sırasında bakılacak ek parametreler için gerekli olan işlemin masrafı size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılmayacaktır.

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 (veli/vasi)

Adı- soyadı:

Telefon:

Adres:

İmzası:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı- soyadı: Sanem Eren

Telefon: 05058310529

İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı:

Görevi:

İmzası:

Tarih:/...../.....

Ek-2

GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Sayın anne/ baba,

Juvenil idiyopatik artrit (JİA) çocuklarda görülen, kronik romatolojik bir hastalıktır. Bu hastalıkta vücutta yangı (inflamasyon) artmıştır ve IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin bundan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu hastalıkta iştahsızlık ve ağırlık kaybı da sıklıkla görülmekte ve bu durum çocukların büyüme hızını yavaşlatmaktadır. Tüm bu olaylarda bu sitokinlerle birlikte ghrelin, leptin, adiponektin ve resistin gibi bir takım hormonların rol oynadığı düşünülmektedir. Bu hormon ve sitokinlerin hastalığın ortaya çıkmasında ve eşlik eden iştahsızlıkta oynadıkları rollerin tanınması yeni ilaç tedavilerine ışık tutacaktır.

Bu amaçla hastanemiz Çocuk İmmunoloji-Romatoloji Bölümü'nde izlenen ve JİA tanısı almış olan hastalarda bu hormon ve sitokin düzeylerinin ölçülmesi ve sağlıklı çocuklarla karşılaştırılarak değerlendirilmesi planlanmıştır.

Bu çalışmaya sağlıklı çocuk olarak katılmanız birkaç açıdan önem taşımaktadır: İlk olarak çocuğunuzdaki bu hormon düzeylerini öğrenmiş olacaksınız. İkincisi, hasta çocukların kan düzeylerinin düşük olup olmadığını anlamamız için sizinki gibi sağlıklı çocukların kan düzeyleri ile karşılaştırılması gereklidir. Üçüncüsü, JİA ve iştahsızlığı olan bir çocuk hastaya, tedavisine daha sıkı sarılması için, sizin çocuğunuzun normal değerleri ile kendi değerlerini karşılaştırma fırsatı vermiş olacaksınız.

Bu çalışmada, hastanemiz polikliniklerinde muayene edilen ve herhangi bir tarama için (kan sayımı, tiroid testleri, kan şekeri, hepatit taraması vb.) kan alınması planlanan sağlıklı çocuğunuzdan bu kanlara ek olarak 6 ml kan alınacaktır. Kan alınması sabah aç karnına yapılacak, diğer istenen tetkikler için kan alınırken bu kanlar da alınacaktır. Ayrıca sizden çocuğunuzun 24 saatlik besin alımı listesinin çıkarılması istenecektir. **Çalışmaya katılım tek seferle sınırlıdır ve çocuğunuz çalışma için tekrar çağırılmayacaktır. Kan alınma işlemi sonrasında çocuğunuza uygulanacak herhangi bir ek işlem bulunmamaktadır. Kan alma işlemi sırasında kanın damar dışına sızmasına bağlı ciltte morarma ve ağrı olabilir, bu durum çocuğunuz için ciddi bir risk oluşturmayacak; kendiliğinden gerileyecektir. Ayrıca çocuklarda damarların her zaman çok belirgin olmamasından dolayı kan alma işleminin başarısız olma ihtimali mevcuttur, bu durumda işlemin tekrar denemesi gerekebilir. Bunun dışında hastanızın araştırmaya bağlı herhangi bir zarar görmesi söz konusu değildir. Herhangi bir sorunuzun olması halinde bilgi almak için Dr. Sanem Eren ile iletişim kurabilirsiniz. Çocuğunuzun kanları çalışma sonunda imha edilecektir.** Sizinle birlikte yaklaşık 40 sağlıklı çocuğun çalışmaya dahil edilmesi planlanmaktadır.

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir. Bu çalışma sırasında bakılacak ek parametreler için gerekli olan işlemin masrafı size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarımızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarımız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri

herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşlamayacaktır.

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.

Gönlünün (veli/vasi)

Adı- soyadı:

Telefon:

Adres:

İmzası:

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı- soyadı: Sanem Eren

Telefon: 05058310529

İmzası:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı:

Görevi:

İmzası:

Tarih:/...../.....

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK VE LABORATUVAR ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU**

Etik Kurul Üyeleri

Prof.Dr.A.Arzu SAYINER
Prof.Dr.Tunç ALKIN
Prof.Dr.Mustafa SEÇİL
Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR
Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK
Doç.Dr.Murat DUMAN
Doç.Dr.Güven ASLAN
Doç.Dr.Servet AKAR
Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN
Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN
Yunus KARSLI

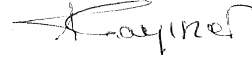
Etik Kurul Sekreteri
Hatice İÇCİ

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Etik Kurulumuzun 23 Temmuz 2009 tarih ve 11/17/2009 no.lu toplantısında; 163/2009 Protokol numaralı Çocuk Sağlığı ve Hast. Öğretim Üyelerinden Doç.Dr.Nur ARSLAN'ın proje yöneticisi ve Dr.Sanem EREN'in sorumlusu olduğu, "**Juvenil idiopatik artritli hastalarda serum ghrelin, leptin, resistin ve adiponektin düzeylerinin nutrisyonel durum ve inflamatuvar belirteçlerle ilişkisi**" isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.

Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.



Prof. Dr.A.Arzu SAYINER
Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları
Etik Kurul Başkanı