

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

**JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT'Lİ HASTALARDA  
LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONUNUN  
SAPTANMASINDA TÜBERKÜLİN CİLT TESTİ VE  
*MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*'E ÖZGÜL  
ANTİJENLERİN İNTERFERON GAMA YÖNTEMİ  
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Seçil ARSLANSOYU ÇAMLAR

**İZMİR 2010**

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

**JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT'Lİ HASTALARDA  
LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONUNUN  
SAPTANMASINDA TÜBERKÜLİN CİLT TESTİ VE  
*MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*'E ÖZGÜL  
ANTİJENLERİN İNTERFERON GAMA YÖNTEMİ  
İLE KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Seçil ARSLANSOYU ÇAMLAR

**TEZ DANIŞMANI**  
Prof.Dr. Erbil ÜNSAL

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Fonundan KG.SAG.2008220 Proje no'suyla desteklenmiştir.

***Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bizlere aktaran, sevgisi, hoşgörüsü, sıcakkanlılığı ve tarafsız kişiliği ile bizlere örnek olan danışman öğretim üyem ve anabilim dalı başkanı Prof.Dr. Hale Ören'e***

***Bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim tezimin her aşamasında yol gösteren sevgili tez hocam Prof.Dr. Erbil Ünsal'a***

***Tez süresince her an yanımda olan ama herşeyden önce bir abla olarak pozitif enerjisi ve güleryüzüyle her konuda desteğini esirgemeyen sevgili Uzm.Dr.Balahan Makay'a***

***Tezime katkılarından dolayı Doç.Dr. Türkan Günay'a, Klinik Mikrobiyoloji bölümünden Doç.Dr.Nuran Esen'e. Sadece tez çalışma sürecince değil aşı ve PPD konusundaki deneyimleriyle bizlere yardımlarını esirgemeyen çocuk sağlığı hemşiresi Nimet Aktepe'ye***

***Eğitimimde katkısı olan tüm öğretim üyelerine, beş yıl boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım, hemşireler ve personele,***

***Sevgileri ve emekleri ile daima destek olan ve bugünlere gelmemi sağlayan sevgili annem, babam ve kardeşime,***

***Her türlü zorluğu beraber göğüslediğimiz, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen hayatıma anlam katan çok değerli hayat arkadaşım, sevgili eşim Mahmut Çamlar'a ve doğumuyla dünyamı değiştiren, hayatıma değer katan biricik kızım Tuna Çamlar'a***

***En içten duygularıyla teşekkür ederim.***

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
<b>Teşekkür</b>	I
<b>İçindekiler</b>	II
<b>Tablolar Dizini</b>	V
<b>Şekiller Dizini</b>	VI
<b>Resimler Dizini</b>	VI
<b>Kısaltmalar</b>	VII
<b>Özet</b>	1
<b>Summary</b>	3
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	5
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	8
2.1. Juvenil İdiopatik Artrit	8
2.1.1 Juvenil İdiopatik Artrit tanımı ve tarihçesi	8
2.1.2 Juvenil İdiopatik Artrit sınıflandırması	8
2.1.3 Juvenil İdiopatik Artrit epidemiyolojisi	11
2.1.4 Juvenil İdiopatik Artrit etyolojisi	12
2.1.5 Juvenil İdiopatik Artrit patogenezi	13
2.1.6 Juvenil İdiopatik Artrit kliniği	14
2.1.6.1 Sistemik artrit	16
2.1.6.2 Oligoartrit	18
2.1.6.3 Poliartrit	19
2.1.6.4 Entezit ile ilişkili Artrit	21
2.1.6.5 Psöriatik Artrit	23
2.1.6.6 Eklem dışı bulgular	23
2.1.7 Juvenil İdiopatik Artrit tanısı	26
2.1.7.1 Laboratuvar	26
2.1.8 Juvenil İdiopatik Artrit ayırıcı tanısı	30
2.1.9 Juvenil İdiopatik Artrit İlaç tedavisi	34
2.1.9.1. Birinci basamak ilaçlar	36
2.1.9.2. İkinci basamak ilaçlar	39
2.1.9.3. Sitotoksik ilaçlar	43
2.1.9.4. Glukokortikoidler	44

2.1.9.5. Biyolojik ajanlar	46
2.1.10. Fizik Tedavi	49
2.1.11. Cerrahi Tedavi	49
2.1.12. Prognoz	49
2.1.13. Komplikasyonlar	52
<b>2.2. Çocuklarda Latent Tüberküloz Enfeksiyonu</b>	<b>54</b>
2.2.1. Latent tüberküloz enfeksiyonunda tanısal testler	54
2.2.1.1. Tuberkulin Cilt Testi (TCT)	54
2.2.1.2. Akciğer grafisi	56
2.2.1.3. Balgam incelemesi	57
2.2.1.4. İnterferon Gamma araştırmasına dayanan testler	57
2.2.1.4.1. Kuşkulu latent tüberküloz enfeksiyonu olan kişilerde IFN- $\gamma$ araştırmasına dayalı testlerin duyarlılığı	58
2.2.1.4.2. Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısında T SPOT-TB ve QuantiFERON TB Gold ve TCT'nin Karşılaştırmalı Performansı	59
2.2.1.4.3. Antitüberküloz tedavi ve latent tüberküloz enfeksiyonu kemoprofilaksisi alan kişilerde IFN- $\gamma$ temelli testlerin geçerliliği	59
2.2.1.4.4. IFN- $\gamma$ temelli testlerin potansiyel kusurları	59
2.2.1.4.5. IFN- $\gamma$ temelli testlerin çocuk hastalarda geçerliliği	60
2.2.1.4.6. İmmun sistemi baskılanmış hastalarda IFN- $\gamma$ temelli testlerin etkinliği	60
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>61</b>
3.1 Hasta seçimi	61
3.2 Tüberkülin Cilt Testi	62
3.3 QuantiFERON-TB GOLD In Tube (QTF-IT) Testi	64
3.3.1. QuantiFERON-TB GOLD In Tube (QTF-IT) Testinin prensibi	64
3.3.2. QuantiFERON-TB GOLD In Tube (QTF-IT) Testinin uygulanışı	64
3.3.3. QuantiFERON-TB GOLD In Tube (QTF-IT) Testinin hesaplaması ve testin sonuçlandırılması	68

3.3.4.QuantiFERON-TB GOLD In Tube (QTF-IT) Testinin kalite kontrolü	68
3.3.5.QuantiFERON-TB GOLD In Tube (QTF-IT) Testinin sonuçlarının Yorumlanması	71
3.4 İstatistiksel Analiz	74
<b>4. BULGULAR</b>	<b>72</b>
4.1. Demografik özellikler	72
4.2. Sonuçlar	78
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>79</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b>	<b>83</b>

## TABLO DİZİNİ

<b>No</b>	<b>Başlık</b>	<b>Sayfa</b>
1	Çocukluk Çağında Eklem Ağrısı Nedenleri	31
2	Juvenil İdiopatik Artritte Ayırıcı Tanı	33
3	Juvenil İdiopatik Artrit Tedavisindeki Amaçlar	36
4	Çocukluk Çağında Kullanılan NSAİ İlaçlar ve Kullanım Dozları	38
5	Çocukluk Çağında Kullanılan Uzun Etkili İlaçlar (DMARD)	43
6	QuantiFERON® TB Gold Tüp Testi Sonuçları Değerlendirilmesi	70
7	Juvenil İdiopatik Artritli Hastaların Özellikleri	73
8	Hasta ve Kontrol Grubunun Özellikleri	74
9	Hastalığın Aktivasyon Durumuna Göre TCT Değerlendirmesi	76
10	Hasta Grubunda Tüberkülin Cilt Testi ve QuantiFERON-TB-Gold In Tube Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması	77
11	Kontrol Grubunda Tüberkülin Cilt Testi ve QuantiFERON-TB-Gold In Tube Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması	77
12	Hastalığın Alt Tip ve Aktivasyon Durumuna Göre Tüberkülin Cilt Testi ve QuantiFERON-TB-Gold In Tube Testi Sonuçları	78

## ŞEKİL DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa
1	Green Diluent İle Solüsyonların Hazırlanması	66
2	Üçlü Standart Prodedürü	67
3	Testin Doğruluğunu Değerlendiren Standart Eğrisi	69
4	Hastaların Altgruplarına Göre Dağılımı	75
5	Hastalık Aktivasyonuna Göre Dağılım	76
6	Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Oranı	75
7	Hasta ve Kontrol Grubu BCG Aşı Oranları	75
8	Hasta ve Kontrol Grubu TCT Oranları	79

## RESİM DİZİNİ

No	Başlık	Sayfa
1	Tüberkülin Cilt Testi Uygulaması	63
2	Tüberkülin Cilt Testi Değerlendirilmesi	63
3	QuantiFERON <sup>®</sup> - TB Gold Tüp Testi İçin Özel Kan Tüpleri	65



## KISALTMALAR

- ACR:** Amerikan Romatoloji Derneği  
**ANA:** Anti Nükleer Antikor  
**BCG:** Bacillus Calmette Guerin  
**EULAR:** Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği  
**CFP-10:** Kültür Filtrat Protein 10  
**CRP:** C Reaktif Protein  
**EBV:** Epstein Barr Virus  
**EİA:** Entezitle ilişkili artrit  
**ELISA:** Enzime-bağlı Immunosorbent Assay  
**ELISPOT:** Enzime-bağlı immunospot assay  
**ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı  
**ESAT-6:** Erken Sekretuar Antijenik Hedef 6  
**IFN-  $\gamma$ :** İnterferon gamma  
**IL:** İnterlökin  
**ILAR:** Uluslararası Romatoloji Birliği  
**İVİG:** İntravenöz immünglobulin  
**JAS:** Juvenile ankilozan spondilit  
**JİA:** Juvenile İdiopatik Artrit  
**JKA:** Juvenil Kronik Artrit  
**JPsA:** Juvenile Psöriaitk Artrit  
**JRA:** Juvenil Romatoid Artrit  
**LTBE:** Latent Tüberküloz Enfeksiyonu  
**MAS:** Makrofaj aktivasyon sendromu  
**MIF:** Makrofaj İnhibitör Faktör  
**MRG:** Manyetik rezonans görüntüleme  
**MTX:** Metotreksat  
**NSAİİ:** Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar  
**PPD:** Pure Protein Derivative (safılaştırılmış protein türevi)  
**QFT:** Quantiferon  
**RD1:** Region of difference 1  
**RA:** Romatoid Artrit  
**RF:** Romatoid Faktör

**SEA:** Seronegatif entezopati ve artropati sendromu

**SLE:** Sistemik Lupus Eritematozus

**TCT:** Tüberkülin Cilt Testi

**TB:** Tüberküloz

**TNF-a:** Tümör Nekrozis Faktör alfa

## ÖZET

### JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT'Lİ HASTALARDA LATENT TÜBERKÜLOZ ENFEKSİYONUNUN SAPTANMASINDA TÜBERKÜLİN CİLT TESTİ VE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS'E ÖZGÜL ANTİJENLERİN İNTERFERON GAMA YÖNTEMİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

**Amaç:** Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) tanısında uzun yıllardır tüberkülin cilt testi (TCT) kullanılmaktadır. Ancak TCT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür ve birtakım başka kısıtlılıkları vardır; özellikle enfekte olduktan sonra hastalık geliştirme riski yüksek olan kişilerde LTBE'ü doğru biçimde teşhis edilmelidir. Son yıllarda latent tüberküloz enfeksiyonunun tanısında interferon gamma (IFN- $\gamma$ ) bazlı testler geliştirilmiştir.

Araştırmamızda; Juvenil İdiyopatik Artritli hastalarda, Tüberkülin cilt testi ve IFN- $\gamma$  bazlı testlerden ELİSA yöntemine dayanan QFT-Gold (tüplü metod) (Cellestis Ltd, Carnegie, Australia) testini kullanarak latent tüberküloz enfeksiyonu varlığını belirlemek, tanı koymada bu testler arasında bir farklılık olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Araştırmamızda kesitsel olarak Juvenil idiyopatik artrit'li 39 hasta ve 40 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. Tüm hastaların sosyodemografik verileri, Juvenil İdiyopatik Artrit alt gurupları, kullanmakta oldukları antiromatizmal tedaviler, özellikle tüberkülozla temas dahil tüberküloza yönelik geçmiş medikal öyküleri, BCG aşı sayıları ve skarları kaydedildi. Tüm çocuklara QFT testi için kan alındıktan sonra aynı gün TCT uygulandı. Tüberkülin cilt testi JİA grubunda  $\geq 10$ mm, kontrol grubunda  $\geq 15$  mm pozitif kabul edildi. Veriler SPSS version 16.0 programı kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hasta grubunun TCT ortalaması (5,8 mm) ile kontrol grubunun TCT ortalaması (10,7) mm arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0.000$ ). Hasta grubunun %38'inde TCT anejik bulundu, bu olguların %93'ü hastalığı aktif olanlardı. Tüberkülin cilt testi reaksiyonu Juvenil idiyopatik artrit'li grupta iki olguda (biri sistemik tip diğeri poliartiküler tip) TCT testi negatif olduğu halde QFT testi pozitif saptandı. Tüberkülin

Cilt Testi ve QFT testleri arasındaki tutarlılık hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda zayıf bulundu (sırasıyla  $k=0.06$  ve  $k=0.10$ ).

**Sonuç:** Juvenil idiyomatik artrit'li çocuklarda TCT yanıtı, LTBE tanısını koymada yetersiz kalabilmektedir. Bu hasta grubunda TCT pozitif gruptan çok, TCT negatif çocuklarda IFN- $\gamma$  bazlı testlerin öncelikle değerlendirilmesi uygun olabilir. Tüm JİA'lı hastalara tanı anında ve özellikle anti TNF tedavi başlanması düşünüldüğünde TCT yanı sıra, IFN- $\gamma$  bazlı testlerin de yapılması tüberküloz enfeksiyonunun kontrolü açısından önemlidir. Bu saptamayı desteklemek için daha çok olguda yapılan uzun süreli izlem çalışmalarına gereksinim vardır.

**Anahtar Kelimeler:** juvenil idiyomatik artrit, latent tüberküloz, tüberkülin cilt testi, Quantiferon TB Gold

## SUMMARY

### COMPARISON OF TUBERCULIN SKIN TEST AND *M.tuberculosis* –SPECIFIC INTERFERON GAMMA ASSAY FOR THE DIAGNOSIS OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

**Objectives:** Tuberculin skin test (TST) has been used to detect latent tuberculosis infection (LTBI) for about a century. However, the TST has low sensitivity and specificity, and has shown some other limitations. Patients who are at high risk for developing tuberculosis infection should have accurate diagnosis of latent tuberculosis infection.

The objective of this study was to compare a *M.tuberculosis* –specific IFN- $\gamma$  ELISA (QFT-TB Gold In Tube) (Cellestis Ltd, Carnegie, Australia) test with a classic TST for detection of LTBI in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA).

**Methods:** A cross-sectional study of 39 children with JIA and 40 healthy controls was done. Demographic characteristics, juvenile idiopathic arthritis subtypes, medications, tuberculosis contact history, BCG vaccination status was recorded from all patients. Blood was for drawn for the QFT-TB Gold In Tube assay prior to administration of the TST. A positive TST was defined as  $\geq 10$ mm for JIA and  $\geq 15$  mm for controls. Statistical analyses were performed using SPSS version 16.0 for Windows.

**Results:** The median TST endurance was 5,8 mm ( $\pm 5,7$ mm) for JIA and 10,7 mm ( $\pm 4,5$ mm) for the control group, which was statistically significant ( $p=0.000$ ). The rate of patients who showed no reaction to TST was 38%, and 93% of which had active disease. One of the two patients who have positive IFN- $\gamma$  results but negative TST were systemic type, other one were polyarticular type JIA. Overall agreement between TST and QFT-G was low both in JIA and control group ( $k$  value=0.06 and 0.10, respectively).

**Conclusion:** Tuberculin skin test may be inadequate to diagnose latent tuberculosis infection in JIA patients. The IFN- $\gamma$  assay may be useful to identify false-

negative TST response to cases of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. At the time of diagnosis and especially in patients whom anti-TNF treatment planned to started, IFN- $\gamma$  assays such as the QFT-G in-tube method may be considered in addition to the TST for diagnostic screening and monitoring of LTBI in JIA. Long-term prospective studies are still necessary to appreciate the advantages and the applicability of these tests in pediatrics.

**Key Words:** juvenile idiopathic arthritis, latent tuberculosis, tuberculin skin test, Quantiferon TB Gold

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Juvenil İdiopatik Artrit (JIA) çocukluk çağının en sık görülen (1/1000) ve gelişmesinde immünolojik mekanizmaların rol oynadığı düşünülen idiyopatik, heterojen bir kronik inflamatuvar artrit grubudur. Çocukluk yaş grubunda en sık sakatlıklara neden olan hastalıktır. Hastalık kronik eklem tutulumu ile seyretmekle beraber artrit dışında ateş, döküntü, kardit, üveit, pulmoner tutulum gibi eklem dışı sistem tutulumları da görülebilir.

Dünya nüfusunun üçte birinin tüberküloz basili ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (1). Türkiye'deki hastalık insidansı yüz binde 27'dir (2). Toplumda Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE) havuzunun büyüklüğü "reaktivasyon tüberkülozu" sıklığını da artırmaktadır (3). Bu nedenle özellikle enfekte olduktan sonra hastalık geliştirme riski yüksek olan kişilerde LTBE'ü doğru biçimde teşhis edilmelidir (4). Böylelikle hastalar gereksiz tedavi ve yan etkilerinden de korunmuş olur.

Latent tüberkülozun tanısında altın standartta bir test olmadığı için uzun yıllar boyunca Tüberkülin Cilt Testi (TCT) tanıda kullanılmıştır (5,6); ancak TCT' nin duyarlılığı genel olarak yaklaşık %65'tir ve BCG aşısının rutin olarak uygulandığı ülkelerde özgüllüğü yaklaşık %35 gibi oldukça düşük düzeydedir (7,8). Özellikle uzun süre kemoterapi veya kortikosteroid gibi immünsupressif tedaviler ya da anti-TNF alfa gibi tüberküloz enfeksiyonuna duyarlılaştırıcı tedaviler uygulanacak kişilerde, LTBE sonrası gelişebilecek yaygın tüberküloz hastalığı riski karşısında tanı koydurucu oranı oldukça düşük kalmaktadır (6,9,10).

Tüberkülin cilt testinin yaygın kullanımına rağmen bir takım kısıtlılıkları vardır. (4,5,6,7,8,9,11,12,13,14,15,16) .

1. Protein içeriğinde mevcut olan *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium bovis*, BCG ve tüberküloz dışı mikobakteriler gibi birden çok antijen karışımı çapraz reaksiyona neden olarak yanlış pozitif yanıt oluşturabilir. Yani sadece *M. tuberculosis*'e özgün değildir.
2. Tüberkülin cilt testi uygulaması ve değerlendirilmesinde kişiye göre farklılıklar görülebilmektedir. Bu da testi yorumlarken farklı sonuçlar elde edilmesine neden olabilmektedir.
3. Hastaların test uygulandıktan sonra sonucunun değerlendirilmesi için ikinci kez kontrole gelmeleri hem hasta hem de hekim açısından ilave yük getirmektedir.

4. Uygulanan protein karışımına bağlı olarak, bu test kişide duyarlanmaya neden olmakta ve belli bir süre içerisinde test tekrarlandığında yalancı pozitiflik görülebilmektedir (Booster etkisi).
5. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde örneğin Juvenil İdiyopatik Artrit (JIA)'li hastalarda gecikmiş hipersensitivitenin azalması sonucu anerjiye bağlı olarak duyarlılığı azalmaktadır (17,18).

1900'lü yılların başından beri kullanılan Tüberkülin cilt testinin LTB'u taramasında yetersiz kalması nedeniyle son yıllarda yeni yöntemlerin araştırılmasına gerek duyulmuştur (10). Özellikle de BCG aşısı ve atipik mikobakteri türleri ile çapraz reaksiyon vermeyecek testlerin arayışına gidilmiştir. *Mycobacterium bovis*, BCG suşları ve birçok tüberküloz dışı mikobakteri'de bulunmayan, sadece *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) genomunda yer alan 'region of difference 1' (RD1) gen segmentinin saptanması ve bu gen segmenti ürünlerine özgün immun yanıtların ölçülebilir olması, tüberküloz enfeksiyonunun saptanmasında yeni bir testin geliştirilebileceğini fikrini doğurmuştur.

İn-vitro T-hücrelerine dayalı yeni bir ölçüm olarak İnterferon gamma (IFN-  $\gamma$ ) araştırmasına dayalı testler tüberküloz antijenleri ile duyarlı hale gelmiş kişilerin T hücrelerinin mikrobakteriyel antijenlerle tekrar karşılaştıklarında IFN- $\gamma$  üretmesi ilkesine dayanmaktadır. Başlangıçta geliştirilmiş IFN- $\gamma$  bazlı testler, stimulan antijen olarak PPD üzerine odaklanırken, daha yeni testler MTB'a özgül antijenler olan Erken Sekretuar Antijenik Hedef 6 (ESAT-6) ve Kültür Filtrat Protein 10 (CFP-10) ve antijen TB 7.7'i kullanmaktadır. *M.tuberculosis* genomunun RD1 bölgesinde lokalize genler tarafından kodlanan bu proteinler, anlamlı olarak PPD'ye kıyasla *M.tuberculosis*'e daha özgüldürler. Bu antijenleri kullanarak invitro ortamda bellek T hücrelerinden salgılanan IFN- $\gamma$  düzeyini ELİSA yöntemi ile ölçen Quantiferon-TB gold testi 2004 yılında FDA onayı almıştır.

Romatoid Artrit (RA)'li hastalarda TCT'ne yanıtın zayıfladığı gösterilmiştir (19). Gecikmiş tip aşırı duyarlılık olan tüberkülin yanıtının zayıflaması hem hastalığın otoimmün zeminine hem de kullanılan immunsupresif tedavilere bağlıdır (20). RA' li hastalarda LTBE taraması için QFT-Gold ile tüberkülin cilt testini karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır (10,13,21). Bu çalışmaların pek çoğunda, immunsupresif tedaviler kullanmakta olan RA hastalarında her iki testi de birlikte kullanmanın klinik olarak daha güvenli olduğu sonucuna varılmıştır(10,16). JIA'li hastalarda da TCT'ne reaksiyonun azaldığı gösterilmiştir (17,18).



Bununla birlikte, çocukluk çağında immunsupresyonla giden JİA'nın da dahil olduğu kronik hastalıklarda latent tüberküloz enfeksiyonu taramasında IFN- $\gamma$  yöntemleri ile TCT'yi karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda klinik olarak ILAR (Uluslararası Romatoloji Birliği) tanı kriterlerine göre sınıflanan Juvenil İdiyopatik Artritli hastalarda, Tüberkülin cit testi ve IFN- $\gamma$  bazlı testlerden ELİSA yöntemine dayanan QFT-Gold (tüplü metod) testini kullanarak latent tüberküloz enfeksiyonu varlığını belirlemek, tanı koymada bu testler arasında bir farklılık olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Juvenil İdiopatik Artrit**

#### *2.1.1 Juvenil İdiopatik Artrit Tanımı ve Tarihçesi*

Juvenil İdiopatik Artrit (JİA) çocukluk çağı romatizmal hastalıkları arasında en sık görülen, gelişmesinde immunolojik mekanizmaların rol oynadığı düşünülen romatizmal bir hastalıktır (23). Çocukluk çağı kronik hastalıkları arasında sık görülür ve kronik yeti yitiminin en önemli nedenidir (23,24,25). Tekil bir hastalık olmaktan çok çeşitli klinik tabloların bir arada görülebileceği bir hastalıklar toplamıdır. Juvenil İdiopatik Artrit 16 yaşından önce başlayan, altı haftadan uzun süren ve sebebi bulunamayan tüm artrit çeşitlerini kapsar(26). Juvenil İdiopatik Artrit; Juvenil Romatoid Artrit(JRA), Juvenil Kronik Artrit yerine geçen ve her iki eski tanımı da ortak olarak kapsayan bir terimdir (23,27).

JİA yüzyıllar öncesinden beri tanımlanan bir hastalıktır. Yapılan arkeolojik çalışmalarda M.S 1000 yıllarından kalma iskelet değişikliklerinin olduğu kronik artritli çocuk kalıntıları bulunmuştur. Hastalık 1500'lerde tanımlanmıştır, 1897'de Dr.George F.Still tarafından çocuklardaki kronik artritini yetişkinlerdeki romatoid artritinden oldukça farklı olduğu gösterilmiştir (27).

#### *2.1.2 Juvenil İdiopatik Artrit Sınıflaması*

1972 yılında Amerikan Romatoloji Koleji (ACR), JRA olarak hastalığı adlandırmış; fakat bu sınıflamanın hastalığın bazı tiplerini tam olarak açıklayamadığını düşünen Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (EULAR)'a bağlı pediatrik romatoloji grubu, 1977 yılında hastalığı Juvenil Kronik Artrit (JKA) olarak adlandırıp yeniden sınıflandırılmıştır. Uluslararası bir sınıflandırma oluşturmak amacıyla 1995 yılında Santiago'da toplanan Avrupalı ve Amerikalı bilim adamları hastalığı Juvenil İdiopatik Artrit (JİA) olarak sınıflandırıp Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR) sınıflamasını oluşturmuşlardır.

ACR kriterleri daha çok Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada' da kullanılmaktadır. Kriterler Juvenil Romatoid Artrit başlığı altında toplanmıştır.

ACR' a göre Juvenil romatoid artrit kriterleri;

1- Hastalık başlangıcı 16 yaşından öncedir.

2- Şişme veya efüzyon veya aşağıdakilerden en az ikisinin mevcudiyetiyle saptanan bir veya daha fazla sayıda eklemden artrit mevcudiyeti.

- a. Hareket açıklığında kısıtlılık
  - b. Hareket esnasında ağrı veya hassasiyet
  - c. Isı artması
- 3- Belirtilerin en az altı hafta sürmesi
  - 4- İlk altı ay içinde aşağıdaki gibi sınıflandırılan bir başlangıç tipinin olması
    - a. Poliartrit; beş veya daha fazla sayıda eklem tutulumu
    - b. Oligoartikuler (pausartiküler); dört veya daha az sayıda eklem tutulumu
    - c. Sistemik başlangıçlı hastalık; intermitan(aralıklı) ateş, artrit

5- Juvenil artrit taklit edebilen diğer viral ve romatizmal hastalıkların dışlanması.

EULAR kriterleri, daha çok Avrupa'da kullanılmaktadır. 1977 yılında Oslo' da yapılan toplantıda, çocukluk döneminde artrit tanısı alan tüm hastaları, Juvenil Kronik Artrit (JKA) olarak adlandırma kararı alınmıştır. Başlangıç tipleri ve yaş sınırlaması ACR kriterlerindeki ile aynıdır. JKA için artrit en az üç ay sürmeli ve diğer romatolojik hastalıklar dışlanmış olmalıdır. EULAR, ACR'dan farklı olarak spondiloartropatileri de içine almıştır. JKA sınıflaması içine juvenile ankilozan spondilit (JAS), psöriatik artropati ve enflamatuvar barsak hastalığı ilişkili artrit dahil edilmiştir. JRA tanımı da Romatoid Faktör (RF) pozitif hastalar için kullanılmıştır.

EULAR' a göre tanı kriterleri;

- 1- Başlangıç, 16 yaşın altındadır.
- 2- Bir veya daha fazla eklemden artrit.
- 3- Belirtilerin en az üç ay sürmesi.
- 4- İlk altı ay içinde aşağıdaki gibi sınıflandırılan bir başlangıç tipinin olması:
  - a. Pauciartiküler (oligoartiküler): beş veya daha az sayıda eklem tutulumu
  - b. Poliartiküler: dört veya daha fazla sayıda eklem tutulumu, RF negatif
  - c. Sistemik hastalık: karakteristik ateşle birlikte artrit
  - d. Juvenil romatoid artrit: dört veya daha fazla sayıda eklem tutulumu, RF pozitif
  - e. Juvenil ankilozan spondilit

ILAR kriterleri önce 1995 yılında Santiago, 1998'de ise Durban sınıflama ölçütleri adı altında, bir kez daha gözden geçirilip, son olarak ise 2001 Edmonton düzenlemesi ile yayımlanmıştır. EULAR ve ACR sınıflandırılmalarındaki karışıklıkları gidererek, uluslararası geçerliliği olan daha homojen bir sınıflandırma yapılmıştır. 1998'de Juvenil idiyopatik artrit teriminin kullanımı kabul görmüştür. Kronik ve romatoid terimleri elimine edilmiştir. ILAR kriterleri ile Juvenil Idiopatik Artritler yedi alt

gruba ayrılmıştır. Tanı için artrit en az altı hafta sürmesi ve SLE, ARA, septik artrit, neoplazi, immun hastalıklar ile ayırıcı tanısı yapılmış olmalıdır (28).

#### 1. Sistemik Artrit

Kesin Tanı;

- a- En az iki hafta süren ateş
- b- Nonfikse eritematöz döküntü
- c- Artrit

Olası Tanı;

Eğer artrit yoksa üstteki 1. ve 2. kriterlerle birlikte aşağıdaki ikisi ile olası tanı konulmaktadır.

- d- Generalize lenf nodu büyümesi
- e- Hepatomegali veya splenomegali
- f- Serozit

2. Romatoid faktör negatif poliartrit; hastalığın ilk altı ayında beş veya daha fazla sayıda eklemden artrit ve RF negatif

3. Romatoid faktör pozitif poliartrit; en az iki pozitif romatoid faktörün yanı sıra ilk altı ayda beş veya daha fazla sayıda eklemden artrit

4. Oligoartrit; hastalığın ilk altı ayında dört veya daha az eklem tutulumu ile tanı konur.

5. Uzamış oligoartrit; hastalığın ilk altı ayında bir ile dört eklem, altı aydan sonra kümülatif olarak beş veya daha fazla eklem tutulumu ile tanı konur.

6. Entezit ile ilişkili artrit;

artrit ve entezit veya artrit ve aşağıdakilerden en az ikisi ile tanı konur.

- a- Sakroiliak eklem hassasiyeti
- b- Enflamatuar spinal ağrı
- c- HLA B27 pozitifliği
- d- Birinci derece veya 2. derece akrabalarda anterior üveit, spondiloartropati, enflamatuar barsak hastalığına ait pozitif aile öyküsü
- e- Gözde ağrı, kırmızılık ve fotofobi ile birlikte anterior üveit

7. Juvenil Psoriatik artrit; artrit ve psoriasis veya artrit ve ebeveyn veya çocuklarda psoriasis aile hikayesine ek olarak daktilit veya tırnak anomalileri ile tanı konur.

### **2.1.3 Juvenil İdiopatik Artrit Epidemiyolojisi**

Çocukların %7-8'i eklem ağrısından yakınırken bunların ancak %1'inde kronik artrit gelişir(23). Tüm kronik artritlerin %5 kadarı çocukluk çağında başlamaktadır(23).

Hastalık tüm jeografik bölgelerden bildirilmiştir; ancak insidans ve prevalansı etnik köken, immunogenetik yatkınlık ve çevresel faktörlere göre değişkenlik gösterir (23,24,29,30). Bu konu ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına karşın hastalığın net bir insidans ve prevalans değeri bulunamamıştır. Kronik artritlerin insidansı 2- 20/100,000 arası değişmektedir (23,24). Gelişmiş ülkelerde prevalansı 16- 150/100.000 olarak bildirilmektedir (23,26). Ülkemizde yapılan bir çalışmada JİA prevalansı 64/100.000 olarak bulunmuştur (31). Kuzey avrupa ülkelerinde en sık görülürken, en az sıklık japonlarda bildirilmiştir (32). Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA tipi ANA pozitifliği ve üveit varlığı ile süren oligoartrit iken gelişmekte olan ülkelerde bu alt gruba daha az sıklıkta rastlanmaktadır.

#### **Artritin Başlangıç Yaşı**

JİA tanımı için 16 yaşından önce sınır kabul edilir, altı aydan önce görülmesi oldukça nadirdir; ancak literatürde yaşamın ilk bir yılı içinde bildirilmiş vaka da bulunmaktadır (33). En sık 1- 3 yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Bu grubu en sık oligoartritli kız çocukları oluşturmaktadır (23). İkinci sıklık ise dokuz yaşlarında olmaktadır. Bu grupta kız ve erkekler eşittir, ancak erken ankilozan spondilit nedeniyle erkekler göreceli olarak fazladır. Sistemik form her yaşta olabilmekle beraber beş yaş altında daha sık görülür.

#### **Cinsiyet Oranı**

Hastalığın tüm tipleri göz önüne alındığında JİA kızlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülmektedir. Hastalık tipine göre bu oranlar değişebilir. Oligoartikuler tip kızlarda 3 kat fazla görülürken, sistemik başlangıçlı JİA' da ise cinsiyet farkı yoktur (23). Gelişmiş olan ülkelerde kızlarda daha sık görülmesine karşın gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde hastalık daha sık görülmektedir.

### **2.1.4 Juvenil İdiopatik Artrit Etyolojisi**

JİA başlığı altında sınıflanan hastalıkların kesin etyolojisi ve risk faktörleri belirlenememiştir (24,26). Multifaktöryel bir hastalıktır; patogeneizde rol aldığı düşünülen bir çok faktör (genetik yatkınlık, travma, otoimmünite, stres ve

enfeksiyonlar) vardır (23). Bunlardan en çok üzerinde durulan, immunogenetik duyarlılık ve çevresel tetikleyicilerdir (23,24,26,27). Çevresel etmenler içerisinde en çok suçlanan enfeksiyonlar olmakla birlikte stress ve travmada etyolojide önemli rol oynamaktadır. Genetik olarak yatkın çocuklarda enfeksiyonların kronik artritleri tetikledikleri düşünülür (26).

T hücre lenfotropik virüs, sitomegalovirüs(34), herpes virüs ve mikoplazma etyolojik ajan olarak suçlanmışlardır (23). Parvovirüs B19 (35,36,37) ve persistan rubella enfeksiyonu (38), retrovirüs, sitomegalovirüs ile kronik artrit arasında ilişki olduğu bilinmektedir (39). Beta-hemolitik streptokoklar ve enterik çomaklar (Salmonella, Shigella, Campylobacter ve Yersinia) reaktif artrit nedenleridir (23). EBV proteinlerinin inflamatuvar yanıtı tetiklediği gösterilmiştir (34,40). HIV enfeksiyonunun bir komplikasyonu olarak da bildirilmiştir (40). Hepatit B (41) ve kızamıkçık aşısı (42) sonrası kronik artrit geliştiği bildirilmiştir.

İmmunolojik yatkınlıkta en çok suçlanan nedenler ise belli doku gruplarının varlığıdır (27). Çocukları risk altına sokan HLA alt tipleri belirlenmiştir. Bu HLA alt tipleri değişen oranlarda duyarlılığa ve hatta çocuğun yaşına bağlı olarak korumaya yol açmaktadır (24). Belirli HLA alt tipleri ise bazı grup hastalarda daha sık rastlanmaktadır. HLA-DR4 sistemik ve poliartikuler tipte, HLA-A2 (44) , HLA-DRB1\*11 (HLA-D5'in alt tipi), HLA-DRB1\*08, HLA-DR3 (45) oligoartikuler tipte daha siktir ancak HLA-DRB1\*04 ve HLA-DRB1\*07 miktarları azalmıştır (26), HLA – B27 entesitle ilişkili artritte görülür(26,46,47). HLA - DR5 kronik üveit ile ilişkilidir. HLA-DR4 ve HLA-DR1 seropozitif poliartiküler JİA ile ilişkilidir.

Sistemik JİA'lı hastalarda interlökin 6 (IL-6) (48), IL-10 (49) ve Makrofaj İnhibitör Faktör (MIF) (50) kodlayan HLA dışı genler bildirilmiştir. IL-10; IL6 ve Tümör Nekroz Faktör alfa(TNF-a) gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır. Sistemik JİA'lı hastalarda IL-10 salınımında azalmaya neden olan genetik polimorfizm saptanmıştır (49). Makrofaj migrasyon inhibitör faktör (MIF)'ün otoimmün hastalık gelişimini tetiklediği bilinmektedir. 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 (51). Türk toplumunda Ailesel Akdeniz Ateşine sebep olan M694V mutasyonun, JİA veya vaskülitin olan hastalarda kontrol grubuna göre daha sık olduğu bulunmuştur (52).

JİA'nın bazı ailelerde sık görülebildiği, tipi, başlangıç yaşı ve komplikasyonların benzer olabildiği belirtilmektedir (23,45). Aile öyküsü özellikle oligoartiküler formda belirgindir. JİA'lı hastaların ailelerinde ankilozan spondilit, Reiter sendromu, akut iridosiklit, inflamatuvar barsak hastalığı ve psöriasis rastlanabilir.

Yapılan bir çalışmada özellikle oligoartiküler hastalıkta anne sütünün hastalığın gelişimine karşı koruyucu olduğu bulunmuştur (53).

### **2.1.5 Juvenil İdiopatik Artrit Patogenezi**

Juvenil İdiopatik Artrit patofizyolojisinde anormal immün düzenleme, sitokin üretimi, immünogenetik yatkınlık, viral enfeksiyonlar yer almaktadır (54).

Çeşitli nedenler ile uyarılmış olan T lenfositleri T hepler 1(Th1) ve Th2 olmak üzere iki ana alt gruba farklılaşırlar. JİA'da baskın olan Th2 hücrelerdir. T hücre aktivasyonu eklemlerde ve etkilenen diğer dokularda doku hasarına yol açan B hücre aktivasyonu, kompleman tüketimi ve özellikle IL-6, IL-13, TNF-alfa ve diğer proenflamatuvar sitokinlerin belki de özgül genetik allellerin kontrolü altında salınımı gibi çeşitli olaylar zincirine yol açar (24). Bu salınım sonucu hedef eklem üzerinde çeşitli yangısal olaylar başlamaktadır. Yangısal etkileşim sonucu villöz hipertrofi ve hiperplazi ile birlikte subsinoviyal dokuların hiperemisi ve ödemi ile karakterize (24) olan sinovit ve eklem içi sıvı miktarında artma olmaktadır. Sinoviyumda vasküler endotelial hiperplazi belirgindir (26); T ve B hücreleri, mononükleer hücreler, makrofajlar, dendritik hücreler ve plazma hücrelerinin infiltrasyonu ile karakterizedir (24,26). Sinovyal dokuda fazla miktarda proanyojenik, vasküler endotelial büyüme faktörü salgılanmaktadır (26). Süreğenleşmiş enflamasyon sonucu oluşan sinovyal hipertrofi ve sinovit ise pannus olarak adlandırılmaktadır. Pannus oluşumu ileri veya kontrol altına alınamayan hastalarda görülür ve eklem kıkırdağı ve çevresindeki kemiğin ilerleyici erozyonu ile karakterizedir (24,26).

T hücre reseptörü ekspresyonu konusunda yapılan çalışmalar eklem sinoviyasında bulunan ve henüz karakterize edilmemiş olan antijenler için özgül T hücrelerinin toplandığını doğrulamaktadır (24). Özgül T hücre populasyonları zamanla değişebilir, bazen hücrelerin koruyucu olabilen klonal genişlemesi söz konusudur (örneğin belli ısı şok proteinlerine karşı reaktif olanlar gibi) ve tıbbi tedaviye yanıtın artması ile birliktelik gösterir (24,55).

Tedaviye direnç kısmen yüzeylerinde kronik aktivasyona uygun şekilde moleküller bulunan T hücrelerinin sinoviyuma göçünden kaynaklanabilir. Bu T hücrelerinin toplanması etkilenen çocuklarda daha fazla oranda bulunan belli HLA tipleri sayesinde olur (24). Belli allellerin kalıtılması bu sitokinlerden daha fazla oranda üretilmesine ve bunun sonucunda daha şiddetli hastalığa katkıda bulunur (24).

Sitokinler JİA'nın alt gruplarına göre değişik roller göstermektedir (56). JİA'nın tüm alt tiplerinde özellikle TNF-alfa ve İnterferon gama(INF- $\gamma$ ) patogeneizde önemli rol oynamaktadır. Bazı çalışmalarda hem serum hem de sinovial sıvıda TNF seviyelerinde artış olduğu gösterilmiştir (57). TNF'nin kronik inflamasyon medyatörü olarak hastalığın patogenezinde rol oynadığını göstermektedir. Seropozitif poliartiküler JİA'da IL-1 seviyelerinin hastalığın patogenezinde ve eklemdeki inflamasyondan sorumlu olduğu düşünülür (56). Sistemik JİA'da IL-6 miktarının dolaşımda artması sistemik JİA'da eklem tutulumunun genişlemesi(58), mikrositik anemi ve büyüme geriliği gibi eklem dışı bulguları ile ilişkilidir (A3). Ateşin en yüksek olduğu dönemlerde IL-1 reseptör antagonistinin (IL1-ra) serum seviyelerinde artış olduğu (54), plazma IL-7 seviyelerinde artışın sistemik semptomlar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (59). Sistemik JİA'da serum ve sinoviyal sıvıda TNF alfa düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Sistemik JİA'da 'calgranulins' olarak bilinen fagosit spesifik kalsiyum binding proteinlerinin serum konsantrasyonlarının 20 kat artmış olduğu bildirilmiştir (60). Yine bu hasta grubunda serum ve sinoviyal sıvıda Makrofaj İnhibitör Faktör (MİF) düzeyinde artış gösterilmiştir (61). Sistemik JİA ile HLA ilişkisi gösterilmemiştir (54).

Oligoartiküler JİA'lı hastalarda TNF polimorfizminin anti-TNF tedaviye yanıtı değiştirebileceği belirtilmektedir (62).

RF pozitif poliartiküler JİA, erişkinde görülen RF pozitif romatoid artrit ile aynı patolojik değişiklikleri gösterir. Bazı çalışmalarda da entezit ilişkili artrit, spondiloartropati hastalık grubu ile aynı patogenetiğe sahip olduğu gösterilmiştir (26).

### **2.1.6 Juvenil İdiopatik Artrit Kliniği**

#### **Genel semptomlar**

JİA'lı çocuklarda en sık karşılaşılan semptom yorgunluktur. Başlangıçta ve hastalık iyi kontrol altına alınamadığında ortaya çıkar (23). Sistemik başlangıçlı ve poliartiküler JİA'lı çocuklarda iştahsızlık, kilo kaybı ve büyüme geriliği görülebilir (23).



Oligoartiküler başlangıçlı çocuklarda özellikle istirahat sonrası belirginleşen topallama ilk belirtidir. İlk semptomlar sıklıkla sabah sertliği ve pelteleşme, özellikle öğleden sonra ilk saatlerde okuldan sonra kolay yorulma, günün ilerleyen saatlerinde eklem ağrısı ve eklem şişliğidir (23).

#### Eklemdeki enflamasyonun özellikleri

Artrit enflamasyonun kardinal belirtileri ile ortaya çıkar; şişme, eritem, ısı artışı, ağrı ve fonksiyon kaybı görülür (23). Eklem şişliği, periartiküler yumuşak doku ödemine, intraartiküler sıvı artışına ve sinovyal membranın hipertrofisine bağlı olmaktadır (23). Tutulan eklem sıcaktır ancak septik artrit veya romatizmal ateşte olduğu kadar eritemli değildir (23,24).

#### Ağrı

İstirahat sırasında ağrı yakınması belirgin değildir (63); ancak özellikle istirahat sonrası aktif ve pasif hareketler sırasında ağrı olur. Ağrı eklem ve hipertrofik enflame sinovya üzerinde üzerinde belirgindir. Hiçbir zaman kemik üzerinde ağrı ve hassasiyet yoktur. Böyle bir durumda kemik veya sistemik maligniteden şüphelenilmelidir (64). Etkilenen eklem tam hareket edemez, palpasyonla hassasdır veya hareketle ağrılıdır (23,24).

#### Eklem tutulumu

Poliartiküler başlangıçlı JİA'da sıklıkla el ve ayağın küçük eklemleri simetrik olarak tutulmaktadır. Oligoartiküler başlangıçlı JİA' da ise büyük eklemler, diz, ayak bileği tutulumu daha sıktır. Sistemik JİA' da başlangıçta eklem görülmezken, ilerleyen dönemlerde poliartiküler tarzda tutulum meydana gelir. Temporomandibular eklem, servikal, torasik ve lumbosakral eklem tutulumları görülebilir (65). Cricoarytenoid eklem tutulumu da nadiren görülebilir. JİA'lı çocuklarda torakolomber eklem tutulumu sık değildir; ancak asimetrik apofizeal eklem tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkan skolyoz bu çocuklarda normal topluma göre daha sık olmaktadır (66).

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.

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

### **2.1.6.1 Sistemik Artrit**

Geçen yüzyılın sonunda George Frederick Still'in tanımladığı alt gruptur (23). Çocukluk çağında kronik artritler içerisinde en az sıklıkla görülen tipidir (23). Tüm JİA vakalarının %10- 20 sini oluşturur (23). Ancak ülkemizdeki en büyük JİA alt grubudur (27). Kız ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir (23). Çoğunlukla beş yaş öncesinde başlar ancak tüm çocukluk çağında ortaya çıkabilir (23). Eklem tutulumundan çok eklem dışı bulgular ön plandadır (23).

Sistemik başlangıçlı JİA'nın en belirgin özelliği yüksek ateştir (23). Ateş sıçrayıcı tiptedir ve gün içinde sabah ve akşam olmak üzere iki kez  $39^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerine çıkar (23,27). Ara dönemlerde ateş normale düşer. Tanı için en az iki hafta devam etmesi gerekir, bazen aylarca sürer (23). Bunu bazen hafif hipotermik bir durum izler (24,27). Bu patern JİA için oldukça destekleyicidir ancak ateş hastalığın başlangıcında olmayabilir ya da sepsis ile ayırt edici tanısı yapılamayabilir (23). Bu çocuklar ateşleri çıktığında oldukça toksik görünmelerine rağmen afebril olduklarında çok iyidirler (23). Hipertermi (ateş  $40.5^{\circ}\text{C}$ 'nin üzeri) seyrek ancak ağır bir komplikasyon olabilir (23). Hastaların çoğuna yakın bölümünde belirgin myalji, artralji veya geçici artrit özellikle ateşli atak sırasında görülebilir. Her febril atak sıklıkla karakteristik soluk, eritematöz, yaklaşık beş mm çapında maküler döküntü ile karakterizedir. Rengi pembemsi, lineer veya sirküler olabilir. Makülün ortasında soluk bir bölge vardır. Hastalığın erken döneminde daha eritematöz olup kaşıntısızdır. Ancak %10 hastada döküntü ürtiker tipinde ve kaşıntılıdır. En sık gövdede ve proksimal ekstremitelerde olur fakat yüz, el ayası ve ayak tabanında da olabilir. Döküntü gezici olup ateşin düşmesiyle birlikte kaybolur (23,24). Yüzeysel travmaya karşı hipersensitivite reaksiyonu olan Köbner Fenomeni muayeneyi yapan kişinin el tırnağını etkilenmeyen deri üzerinde hafif gezdirmesi ile ortaya çıkar, bu tablo tanısız olmamakla birlikte sistemik başlangıçlı hastalığı düşündürmektedir (24). Diğer sistemik bulgular yorgunluk, irritabilite, uykuya eğilim ve miyalji ve artraljidir. Bu bulgular ateşin yükselme döneminde görülür, ateşin düşmesi ile birlikte kaybolur. Ateş ve döküntü ile birlikte hastaların yaklaşık üçte ikisinde belirgin

hepatosplenomegali, lenfadenopati ve perikardiyal efüzyon gibi serozit şeklinde belirgin viseral tutulum görülür (23,24). Plevrit, perikardit %50 hastada gelişebilir. Göğüs ağrısı, nefes almada zorlanma gibi bulgular görülür. Nadiren miyokardit görülür. Perikardit ve myokardit steroid tedavisine çok hızlı yanıt verir. Karın ağrısı olabilir. Daha az sıklıkta hastalarda tenosinovit, sinovyal kist, peritonit, myokardit olmadan valvülit veya beraberinde myokardit, pulmoner parankimal hastalık, santral sinir tutulumu, renal tutulum, krikoaritenoid eklem tutulumuna bağlı olarak stridor ve lenfödem gibi daha nadir klinik belirtilerle karşımıza çıkabilir.

Bazen hastalık sırasında, bir kısmında persistan artrit görüldüğü çoklu eklem tutulumunun olduğu hem küçük hem büyük eklemlerin tutulduğu poliartiküler tip gelişebilir. Başlangıçta oligoartriküler olmasına rağmen zaman içinde hastalık çoğunlukla poliartiküler tipe dönüşür. Sistemik bulgular ile artrit ortaya çıkışı arasında en uzun dönem 10 yıldır (23). Çoğunlukla hem küçük hem de büyük eklemleri tutan poliartrit görülür. Tutulan eklemler, çoğunlukla diz, dirsek, el-ayak bileği ve kalça eklemleri olmakla birlikte küçük eklemler de tutulabilir. Kalça eklemi tutulduğunda çoğunlukla bilateraldir ve destrüktif gidişlidir. Hastaların çoğunluğunda kullanılan steroide, hareketsizliğe, kötü beslenme ve artmış sitokin düzeylerine bağlı olarak ortaya çıkan osteoporoz vardır. Poliartrit geliştikten sonra tipik ateş ve döküntü atakları çoğunlukla kaybolur. Bu durumda hastalık poliartiküler tipten ayırt edilemez. Bazen hastalık sistemik belirtiler dışında herhangi bir klinik belirti göstermeden ataklar halinde yineleyebilir (ateş ve döküntü gibi).

Sistemik başlangıçlı JİA'lı hastalarda belirgin lökositoz vardır. C Reaktif Protein (CRP), ferritin, C3, C4 düzeyinde yükselme vardır. Hastaların %40'ında belirgin kronik hastalık anemisi vardır. Hemen hemen hepsinde Anti Nükleer Antikor(ANA) ve RF negatiftir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) belirgin olarak yükselmiştir; 100 mm/saat'ten fazladır. Tüketim koagülopatisi ve karaciğer fonksiyonlarında bozukluk görülebilir.

Sistemik başlangıçlı JİA'lı hastalarda genellikle üveit görülmez; ancak yine de yıllık kontrol mutlaka yapılmalıdır.

JİA'ya ikincil olarak gelişen AA tipi amiloidoz hastalığının önemli komplikasyonlarından birisidir.

Sistemik artrit olan hastaların küçük bir kısmında hastalığın erken döneminde makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişebilir. MAS yaşamı tehdit edici bir durumdur. MAS'lı hastalarda belirgin olarak azalmış ESH, ağır anemi, lökopeni ve

karaciğer fonksiyon bozuklukları ve bazen yaygın damar içi pıhtılaşma görülür. MAS poliartritli hastalarda da bildirilmiş ve özellikle Epstein Barr (EBV) gibi viral enfeksiyonlar, Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), intramusküler altın preparatları ve sülfosalazine bağlı olarak gelişebileceği düşünülmektedir. Kesin tanı kemik iliği aspirasyonu ve doku biopsilerinde hemofagositozun gösterilmesi ile konulur (27).

IL-1, IL-6, IL-18 ve fagosit özgül S100 proteinlerinin hastalık aktivitesi ve ikincil komplikasyonlar ile ilişkili bulunmuştur (67).

Yüksek doz veya uzun süreli steroid tedavisine yanıtız hastalarda anti IL-1 ve anti IL-6 gibi yeni tedavi arayışları denenmektedir (68,69).

### **2.1.6.2 Oligoartrit**

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA alt grubudur. JİA'lı vakaların %40- 60 kadarı oligoartikuler formdadır. Hastaların üçte ikisini kızlar oluşturur. Sıklıkla 1- 4 yaşları arasında başlar (23).

ILAR kriterlerine göre oligoartiküler başlangıçlı hastalar hastalığın izlem süresinde yeni eklem tutulumu olup olmamasına göre iki gruba ayrılmaktadır;

A. Persistan oligoartiküler JİA:

Altı aydan sonra da tutulan eklem sayısı dört veya daha az ise hasta bu kategoride değerlendirilir.

B. Uzamış oligoartiküler JİA:

Altı aydan sonra tutulan eklem sayısı giderek beşi aşarsa hasta bu gruba alınır.

Yakınmalar sinsi veya ani başlangıçlı olabilir. İlk yakınma genellikle istirahat sonrası topallamadır. Hasta genelde başlangıçta farkında değildir. Sabah sertliği geçtikten sonra hasta koştuğunda topallama daha belirgin hale gelir. Eklemde şişlik, kızarıklık, ısı artışı da görülebilir. Ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi genel hastalık belirtileri nadiren görülür (23). Hastaların yaklaşık yarısı tek eklem tutulumu ile gelir. Özellikle diz ve ayak bileği olmak üzere alt ekstremitedeki eklemleri asimetrik olarak tutulur (23,24). Üst ekstremitenin büyük eklemleri tutulur, ancak bu hastalık tipi için karakteristik değildir (24). El ve ayağın küçük eklemleri nadiren tutulur (23). Kalça tutulumu hemen hiç bir zaman oligoartiküler JİA'da ilk belirti değildir (23,24). Eklem bulguları genellikle geriler, ciddi bir fonksiyon kaybına yol açmaz (23). Oligoartiküler

başlangıçlı JİA'lı hastaların %10-50'si uzamış oligoartiküler forma ilerler (70). Erken dönemde ufak eklem tutulumu hastalık seyrinde tutulan eklem sayısının artabileceğini ya da sedef artropatisinin gelişebileceğinin habercisi olabilir(23). Psöriatik artritte, oligoartiküler başlangıç 3:4 oranında görülmektedir. Oligoartrit ve entezopati (fasia, tendon ve ligamanların kemik ile birleşim yerlerindeki ağrılı enflamasyon) olan çocuklarda Juvenil Spondiloartropati şüphesi vardır.

Antinükleer antikor %40- 60 pozitif bulunmaktadır. Hastaların tümünde RF negatiftir (23).

Üveit dışında ekstraartiküler bulguları yoktur (23).Bu grupta temel sakatlık nedeni eklemden çok göz tutulumudur. Hastaların ortalama dörtte birinde (71) sinsi olarak başlayan kronik ön üveit (iridosiklit) ortaya çıkmaktadır ve çoğu asemptomatiktir. Erken enflamatuvar değişiklikleri saptayabilmek için rutin göz muayenesi yapılmalıdır. Erken tanı konmaz ve tedavi edilmezse posterior sineşi, band keratopati, katarakt glokom, görme kaybı ve körlük gelişebilir. Göz tutulumu riski taşıyan hastaların %95'inde ANA pozitif olarak bulunmaktadır. Bu ilişki gösterildiğinden beri üveite bağlı ciddi görme kaybı anlamlı olarak azalmıştır. Erken dönemde yakalanan üveitler genellikle yerel tedaviye yanıt vermekte, hastaların ancak ufak bir kısmında sistemik tedavi gerekmektedir.

### **2.1.6.3 Poliartrit**

Poliartiküler JİA, hastalığın ilk altı ayında beş ya da daha fazla eklemden artrit olması şeklinde tanımlanmaktadır. Tüm vakaların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır. Hastaların yaklaşık %75'i kızdır. Hastalık 1-3 ve 8-10 yaşlarında yoğun olarak görülür. Başlangıç akut, sinsi ve ilerleyici olabilir. Artrit, simetrik olmaya eğilimlidir ve genellikle diz, el-ayak bileği, dirsek gibi eklemleri tutar. El ve ayağın küçük eklemleri erken ya da geç dönemde tutulabilir. Servikal bölge ve temporomandibular eklem sıklıkla tutulur. Genelde hem büyük hem de küçük eklemlerde tutulumla karakterizedir (24). Başlangıç tipinin ve seyrin sınıflaması için bir kriter olarak yalnız beş veya daha fazla eklemde enflamasyonu gerekir ancak 20- 40 kadar farklı eklem sıklıkla tutulur (24). Herhangi bir sinovyal eklem tutulumu görülebilir. Ancak lumbotorasik eklem tutulumu çoğunlukla yoktur. Artrit başlangıçta simetrik olabilir, bazen de asimetrik poliartrit görülebilir. Başlangıçta bir kaç eklem tutulumu şeklinde başlayıp zamanla poliartrit şeklini alır. Elin küçük eklem tutulumu (özellikle proksimal

küçük eklemler ve metakarpofalengeal eklemler) ve el bileği eklemlerinin simetrik olarak tutulumu tipiktir. Aynı zamanda ayakların küçük eklem tutulumu daha az sıklıkla da olsa görülebilir. Daha büyük eklem tutulumu, kalça, boyun, omuz, temporomandibuler eklem tutulumu hastaların yaklaşık %50'sinde görülebilir. Mikrognati temporomandibüler eklem tutulumunun göstergesidir (24). Apofizyal eklemlerin servikal çıkıntısı sıklıkla tutulur ve atlantoaksiyal subluksasyon riski mevcuttur (24). Zamanla servikal spinal eklem tutulumu füzyonlara, C1 ve C2 subluksasyonlarına ve buna bağlı spinal kord basısına bağlı bulgular görülebilir. Kalça tutulumu özellikle ağır olabilir ve 20 yaşından önce eklem replasmanına ihtiyaç duyulabilir. Poliartiküler hastalığın bulguları sıklıkla erişkin romatoid artrittekine benzer (24). Dirseklerin ekstansör yüzleri ve aşil tendonu üzerinde romatoid nodüller daha ciddi bir seyirle birliktelik gösterir (24).

Süreğen inflamasyona bağlı olarak orta derecede kronik hastalık anemisi vardır. Aktif hastalık döneminde genellikle orta derecede lenfadenopati ve hepatosplenomegali vardır.

Hastalığın aktivitesinin derecesine göre belirgin olarak büyüme gelişme geriliği görülebilir. Karaciğer enzimlerinde hastalığın aktivitesi ve kullanılan tedaviye bağlı olarak yükseklik olabilir. Aktif hastalığın ortadan kalkmasıyla normale döner.

Başlangıçta üveit olmamakla birlikte hastaların %5'inde hastalık seyri sırasında üveit gelişebilir.

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

#### A. Seropozitif Poliartiküler JİA

Bu grup JİA'ların %5-10'unu oluşturur. Çoğunlukla sekiz yaşından büyüklerde ve kızlarda görülür. Özellikle kızların hakim olduğu geç çocukluk ya da adölesan çağındaki toplulukta görülmektedir. Bu alt grup erişkin romatoid aritinin (RA)'nın çocuklardaki karşılığıdır (27). RF pozitif bulunur, yaklaşık yarısında da ANA pozitifdir. Proksimal interfalengeal ve metakarpofalengeal eklemler ve el bileği eklemleri gibi küçük eklemler simetrik olarak tutulur. Bu gruptaki çocuklarda, erişkin romatoid aritide benzer şekilde romatoid nodüller ve erken başlangıçlı eroziv sinovit sık görülür. Erişkinlerde olduğu gibi agresif, eroziv, destrüktif eklem hastalığı görülür. Eklemlerde destrüksiyon ilerleyicidir ve çoğunlukla bir yıl içinde kalıcı deformite bırakır. Erişkin döneme kadar uzanan kronik persistan gidiş gösterir. Erken ve agresif tedavi

gereklidir. Vaskülit saptanabilir. Bazı hastalarda romatoid vaskülit kendini çoğunlukla alt ekstremitelerde ülseratif lezyonlar şeklinde gösterir. Nadiren hastalarda lökopeni ve splenomegalinin eşlik ettiği Felty sendromu veya Sjögren sendromuna ait bulgular eşlik edebilir. HLA DR4 sıklığı artmıştır. HLA DR4 pozitif olan seropozitif poliartiküler hasta grubunda anti siklik sitrulinated peptit (anti CCP)'in artmış olması eroziv hastalıkla ilişkili bulunmuştur (72).

#### B. Seronegatif Poliartiküler JİA

Poliartritlerin bu alt grubunda RF negatiftir. JİA' ların %20-30'u bu gruptadır. Herhangi bir yaşta görülebilir. Çoğunlukla beş yaş altında görülür. Ancak çoğunlukla erken çocukluk yaşlarında görülür. Kızlarda daha siktir. Seronegatif hastalarda yakınmalar ani başlangıçlı ya da sinsidir. Genellikle diz, el ve ayak bilekleri ile küçük eklemler simetrik olarak tutulmaktadır. Kalça eklemi tutulabilir ve önemli bir sakatlık nedenidir. Servikal tutulum ve temporomandibuler eklem tutulumu siktir. Zamanla mikrognati gelişebilir. Ellerde deformateler, fleksiyon kontraktürleri gelişebilir. Sabah sertliği siktir. Dominant HLA grubu HLA-DR1 ve HLA-DPw3'tür. Poliartiküler tipte sistemik bulgular olabilir ancak sistemik başlangıçların aksine akut değildir ve devamlılık göstermez.

Anemi, düşük derecede ateş, lenfadenopati, hepatosplenomegali görülebilir. Sistemik hastalığa özgü olan ateş ve döküntü genelde görülmez. Tutulan eklemlerde şişlik, kızarıklık, ağrı ve hareket kısıtlılığı belirgindir (27).

Ekokardiyografide az miktarda perikardial efüzyon saptanabilir ancak klinik bulgu verebilecek bir efüzyon hiçbir zaman olmaz. Kronik üveit %5-10 hastada gelişir. Yaklaşık %25'inde ANA pozitif olabilir. Bu hastalarda başlangıçta RF negatiftir ve hastalık süresince negatif seyreder. Çoğunlukla tedaviye yanıtları iyidir. Daha az görülmesine rağmen tekrarlayan ataklar eklem deformatsine yol açabilir.

#### **2.1.6.4 Entezit ile ilişkili Artrit**

Bu gruptaki çocuklar hem JİA özelliklerini hem de juvenil spondilartropati özelliklerini taşımaktadırlar. Bu grupta yer alan hastaların tanımlanması amacı ile bugüne dek Tip II Oligoartiküler JRA, geç başlangıçlı JRA, Seronegatif entesopati ve artropati sendromu (SEA), HLA B27 ile birlikte olan artropati ve erken juvenil spondilartropati tanımlarının kullanılması önerilmişse de artık bu grubu sınıflamada entesitle ilişkili artrit (EİA) tanımı kullanılmaktadır. Bu çocuklar doğrudan ankilozan

spondilit ya da iltihaplı barsak hastalığına spondilartrit tablosu ile başlamayan ancak zaman içinde spondilartritlerden birine dönüşme olasılığı taşıyan olgulardır.

Batı serilerinde %15-20, ancak ülkemizde %30-40'lara varan sıklıkta karşımıza çıkmaktadır. JİA'lı hastaların yaklaşık %10-15'i bu gruptadır. Erkeklerde daha sık görülür ve çoğunlukla 8-10 yaşından sonra başlar. Çoğunlukla ailelerde ankilozan spondilit, Reiter hastalığı, enflamatuar barsak hastalığı, psoriatik artrit ve akut iridosiklit hikayesi mevcuttur.

Artrit başlangıcı akut veya sinsi olabilir. Bu grup hastalarda görülebilen eklem tutulumu çoğunlukla alt ekstremitenin kalça, diz, ayak bileği gibi büyük eklemlerine yerleşen, asimetrik ve oligoartiküler tiptedir. Kalça tutulumu sıktır. Hastalarda artrit ortaya çıkışını ateşli hastalıklar ya da travma provoke edebilir. Oligoartiküler JİA'dan ayıran en önemli farkı ise kalça eklemine de çok sık olarak etkilenebilmesidir. Hastalık başlangıcında alt ekstremitelere yerleşen, uzun süren artralji de tabloya eklenebilir. Aksiyal iskelet sisteminde tutulum nadirdir. Hastaların bir kısmında spondilit gelişebilir. Tabloya sakroileit ve entezopati eklenebilir. Entesopati, tendonların kemiğe yapışma yerinde oluşan enflamasyondur. En çok aşil tendonu etkilenir. Ayrıca plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yeri, tuberositas tibia, simfiz pubis civarı, trokanterler etrafı entezopatilerin sık görüldüğü lokalizasyonlardır. Çoğunlukla topuk ağrısı ya da ilgili tendon bölgesinde belirginleşen ağrı ve duyarlılık ile ortaya çıkar. Bazı hastalarda ise önce entesit gelişip sonra artrit görülebilir. Bu grupta yer alan çocukların en önemli özellikleri RF ve ANA'nın negatif olmasıdır. %80 hastada HLA B27 pozitifdir. Hastalığın gidişini etkileyen en önemli göstergedir. HLA B27 pozitifliği olan olgularda ankilozan spondilite dönüşme oranı oldukça yüksektir ve hastalık sık sık yinelenmeler ile sürer.

Akut semptomatik üveit entesitle ilişkili artritli hastaların yaklaşık %10-20'sinde görülür. Üveit akut, ağrılı ve fotofobik iritis, sklera ve konjunktivanın belirgin kızarıklığı ile karakterizedir. Üveit tek taraflı ve ataklar halinde belirginleşebilir. Hatta iskelet yakınmalarından önce kendini gösterebilir. Akut anterior üveitin HLA B27 pozitif olan hastalarda gelişme olasılığı daha yüksektir. Hastaların %25'inde ANA ile ilişki göstermeyen iritis görülür.

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



### **2.1.6.5 Juvenile Psöriatik Artrit**

Psöriatik artrit; artriti ve psöriazisi olan çocuklarda daktilit, tırnakta noktalanma veya onikolizis ve ailede birinci derecede akrabada psöriazis öyküsü bulunması durumun ikisinin bulunması ile konur. Sedef artropatisi daha önce seronegatif spondilartritler grubunda ele alınmaktaydı. Sadece spondilit ve sakroileit ile seyreden tipi yine juvenil spondiloartropatiler arasında değerlendirilmektedir. Genellikle 9-12 yaşlar arasında başlar ve kız çocuklarında daha sık görülür (kız:erkek oranı 3:2'dir). Artrit %50 olguda cilt lezyonlarından önce ortaya çıkar. Eklem tutulumu değişik tablolar gösterir. Tipik olarak küçük eklemleri tutan asimetrik bir oligo veya poliartrit olarak başlar. Distal interfalangeal eklem tutulumu sedef artriti düşündürür. Genellikle bir ya da birkaç parmağın hem metakarpofalangeal, hem proksimal interfalangeal ve distal interfalangeal eklemi tutulur ve sosis parmak denilen görüntü ortaya çıkar. Bu görüntü artrit yanında fleksör tenosinovit ile de oluşur. Hastaların %20- 40 kadarında bu klinik tablo vardır. Etkilenen parmakta tırnaklarda çukurcuklar görülür (nail pitting). Bazı hastalar ise seropozitif poliartiküler JİA'dakine benzer simetrik poliartrit ile karşımıza gelebilir. Hastaların bir bölümünde ise sakroileit ve spondilit tipi tutulum olabilir. Sakroileit genelde tek taraflıdır. Juvenil psöriatik artrit(JPsA) aksiyel tutulum erişkinlere oranla azdır. Erişkinlerden bir farkı da artroplasti gerektiren kalça tutulumunun çocuklarda daha fazla olmasıdır.

Kronik ön üveit JPsA'da %17 oranında görülmekte ve bunların %60-70'inde ANA pozitif olarak bulunmaktadır. Üç-altı ay aralarla biyomikroskopla göz muayenesi gerekmektedir.

### **2.1.6.6 Eklem Dışı Bulgular**

Deri ve Derialtı nodülleri

Romatoid nodüller JİA'lı hastaların %5-10' unda görülür. Hemen her zaman poliartritle birlikte. Nodüller en sık olecranon altındadır ve genellikle basınç noktaları üzerinde örneğin, tendon kılıfları, aşil tendonu, oksiputta ve gözlük tapan çocuklarda burun kökü üzerinde görülür. Bu nodüller çoğunlukla RF pozitiflerde görülür ve kötü prognoz işaretidir.

## Lenfödem

JİA'lı birçok çocukta bir ya da daha fazla ekstremitede subkütan asimetrik genellikle ağrısız lenfödem olabilir (73). Nedeni bilinmemektedir, eklem şişliğinin neden olduğu lokal obstrüksiyon sorumlu tutulmaktadır (74).

## Vaskülit

Romatoid vaskülit oldukça nadirdir ve genellikle RF pozitif poliartritli çocuklarda görülür (23).

## Kas hastalıkları

JİA'da tutulan eklemlerdeki ağrı ve enflamasyon nedeniyle hareket kısıtlılığı, buna bağlı olarak kullanım azlığı nedeniyle kaslarda atrofi ve güçsüzlük gelişir. Bunun sonucunda fleksiyon kontraktürleri oluşması karakteristiktir (75).

## Perikardit

JİA'da perikardiyal tutulum %3-9 arasında değişir (76). Perikardit ve perikardiyal efüzyon özellikle sistemik başlangıçlı JİA'larda sıktır (77). Perikardit artrit gelişiminden önce ya da hastalığın herhangi bir döneminde karşımıza çıkabilir; genellikle hastalık alevlenmeleriyle beraber görülür. Ataklar tipik olarak bir ile sekiz hafta sürer. Birçok vakada genellikle asemptomatiktir; bazı olgularda dispne ve prekordiyal ağrı olabilir. Kardiyomegali veya elektrokardiyografik değişiklikler olmadan sadece ekokardiyografide görülebilir. Tamponat ve kronik restriktif perikardit nadirdir. Perikarditin prognoz üzerinde olumsuz etkileri söylenemez (78). Nadiren miyokardit ve endokardit görülebilir.

## Lenfadenopati ve Splenomegali

Lenf nodlarının ve dalağın büyümesi tek başına veya birlikte olması sistemik JİA'nın karakteristik özelliğidir. Belirgin simetrik lenfadenopati, anterior servikal, aksillar, inguinal bölgelerde olabilir ve lenfoma ile karışabilir. Splenomegali hastalığın başlangıcından sonraki ilk yıl içinde görülür.

## Hepatomegali

Splenomegaliden daha az ve genellikle sistemik başlangıçlı JİA'larda görülür. Orta ve ileri derecede hepatomegali de görülebilir. Orta derecede fonksiyonel

bozukluğa yol açar ve bu nonspesifik histopatolojik değişikliklerle birlikte olur. Kronik hepatit gelişmez. İlerleyici hepatomegali ikincil amiloidozun karakteristik özelliğidir (23).

#### Gastrointestinal Tutulum

Çoğunlukla kullanılan tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle semptomlar görülür.

#### Nörolojik tutulum

JİA' da tutulum nadirdir. JİA'da santral sinir sistemine ait bulgular genellikle metabolik bozukluklar örneğin salisilat toksisitesi, yüksek ateş, emboli ve diğer sistemik hastalıklar gibi faktörler varlığında olmaktadır (23). Uzun süren steroid tedavisi sonrasında akut ensefalopati görülebilir (79). Nadir de olsa serebral infarkt olabilir (80).

#### Endokrin ve Otoimmün hastalıklar

Myastenia gravis, tip1 diyabetes mellitus, otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı otoimmün gibi hastalıklar JİA ile birliktelik gösterebilir (81,82,83). Bunların benzer HLA alt tiplerine (B8, DR3, DR4) sahip olması genetik yatkınlığı düşündürmektedir (82).

#### Renal tutulum

JİA'nın tedavisi sırasında intermittan hematüri ya da proteinüri görülebilir. Mikroskopik hematüri ve düşük düzeyde proteinüri NSAİİ gibi tedavilere bağlı olarak ortaya çıkabilir. JİA'lı çocuklarda hematüriye neden olabilecek nedenlerden biri de hiperkalsiüridir. JİA'lı iki vakada kresentrik glomerülonefrit bildirilmiştir (84).

#### Üveit

JİA'nın en sık görülen eklem dışı tutulumu asemptomatik, kronik anterior üveittir (85). Kronik nongranülamatöz anterior üveit iris ve silier cismi etkileyen bir enflamasyondur. Özellikle erken yaşlarda başlayan, ANA pozitifliği gösteren oligoartritli kız çocuklarında görülmektedir. Başlangıcı sinsi ve asemptomatik olabilir. Hastaların yarısında ağrı, kızarıklık, baş ağrısı, fotofobi, görme değişikliği şeklinde belirtiler görülür. Asemptomatik olabildiğinden, özellikle oligoartritli kız çocuklarında rutin göz muayeneleri yapılmalıdır (86). RF pozitif poliartiküler ve sistemik başlangıçlı JİA grubunda neredeyse hiç görülmez (87). JİA' lı hastalarda ve üveitli çocuklarda

üveitojenik proteinler olarak tanımlanan çözünebilen retinal antijen (S antijeni) %10 ve nükleer histon antijeni %45 oranında pozitif bulunmaktadır (88). Tanı ve tedavisindeki ilerlemelere rağmen JİA üveitli çocuklarda görme bozukluğunun en önemli nedenini oluşturmaktadır. Tedavisi topikal steroidlerle olmaktadır. Daha ciddi vakalarda metotreksat kullanımını gerekebilmektedir.

### **2.1.7 Juvenil İdiopatik Artrit Tanısı**

Hastalığın tanısı temelde klinik bulgulara dayanır (27). JİA tanısı konulabilmesi ve tam klinik tablonun oturması bazen uzun bir zaman dilimi alabilir. Hastalar başlangıçta farklı tanımlar ile izlenebilir. Çocuklarda bu hastalığın hiçbir patognomonik bulgusu yoktur (24).

Klasik intermittan ateşle birlikte tipik bir döküntü ve objektif artrit görülmesi sistemik başlangıçlı JİA'yı büyük oranda düşündürür (24). Hastalığın özgün bir tanı testi yoktur. Laboratuvar testlerinde enflamasyona bağlı değişiklikler görülür ancak diyagnostik değildir. Klinik bulgularla birlikte laboratuvar testleri klinik tanıyı destekler, ayırıcı tanıda, alt grupları ayırmada ve tedavinin toksisitesinde yardımcı olmaktadır (23,27).

#### **2.1.7.1 Laboratuvar**

##### **Hematolojik Değerler**

Hematolojik bozukluklar sıklıkla sistemik ve artiküler anormalliğin derecesini yansıtır. Anemi JİA'da genellikle sık görülen bir bulgudur ve aneminin derecesi hastalığın tipine ve ciddiyetine göre değişkenlik gösterir (89). Demir eksikliği, hemoliz ve eritroid aplazi gibi nedenler bazı hastalarda gösterilse de genel olarak kronik hastalık anemisi olarak değerlendirilir (89). Oligoartiküler tipte hafif anemi dışında nadiren hematolojik değişiklikler olur. Orta şiddette artrit olan çocukta normokrom hipokrom anemidir. Sistemik JİA' da orta-ağır derecede anemi vardır. Ciddi veya kontrol altına alınmamış hastalarda hemoglobin(Hb) değeri 7–10 gr/dl arasındadır. Kronik hastalık anemisi yanında demir eksikliği anemisi de görülebilir. Demir ve demir bağlama düzeyi normalden hipokrom mikrositer anemi görülür. JİA'da ferritin artışı hastalığın sistemik aktivitesi ile ilişkilidir, akut faz reaktanı olarak artar, demir depolarını göstermez. Lökositoz, aktif hastalığı olanlarda görülür ve genellikle 30,000–50,000 hücre/mm<sup>3</sup> düzeylerindedir. Periferik yaymada, polimorfonükleer

lökosit(PNL) hakimiyeti vardır. Trombosit değerleri ağır sistemik ve poliartiküler formlarda yükselir. Trombositopeni nadirdir ve Sistemik Lupus Eritematozus(SLE)'nin başlangıç bulgusu olabilir.

#### Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Hastalığın aktivitesini değerlendirmede ve izlemede kullanışlı bir testtir. Ancak bazı JİA'lı çocuklarda normal bulunabilir; bunun nedeni hastalıktan sorumlu olan aktive lenfositlerin büyük kısmının kan akımından sinoviyuma kayması olabilir (24). ESH artrit ilaçlara verdiği yanıt ile korelasyon göstermez (90,91).

#### C Reaktif Protein (CRP)

ESH'ye göre inflamatuvar yanıtı değerlendirmede daha uygundur. Özellikle aktif hastalığı olan JİA'larda yüksek bulunur.

#### Serum İmmunglobulinleri

Serum immunglobulinleri akut faz yanıtını yansıtır ve artışı hastalığın aktivitesi ile korelasyon gösterir. Aktif dönemde yükselir ve klinik düzelmeye birlikte normal seviyeye düşer (23,24). Persistan hipergamaglobulinemi klinik gidişte bozulma ve tedaviye yanıtızlığın belirtisidir. En çok IgM yükselir, romatoid nodül ve RF ile ilişkilidir.

#### Romatoid faktör

JİA'lı çocukların %5-10'unda lateks fiksasyon ve duyarlaştırılmış koyun hücreleri ile aglütinasyon testi yardımıyla IgG'ye karşı oluşan IgM cinsi antikor (RF) pozitifliği saptanmaktadır (23). RF daha çok geç yaşta başlayan poliartiküler, subkutan romatoid nodülleri ve artiküler erozyonları olanlarda pozitif olmaktadır. RF pozitif olan hastaların prognozları daha kötüdür. HLA DW4, DW14 ile birlikteliği sıktır.

#### ANA

JİA tanı ve sınıflamasında ANA, RF'den daha yararlıdır. Antikorların çoğu IgG grubundan olup bazıları IgM veya IgA grubundan olabilir. Küçük yaşlardaki özellikle oligoartritli kızlarda pozitifdir. Sistemik JİA'da negatiftir (23,24). Oligoartrit ve üveit birlikteliği olan çocuklarda prevalansı %65–80'dir (23). Hem ANA hem de RF

çocukluk çağında başta EBV olmak üzere viral enfeksiyonlar gibi geçici durumlarla birlikte de görülebilir (24).

### Serum Kompleman ve İmmün Kompleks

Aktif hastalığı olan çocuklarda, akut faz reaktanı olarak kompleman C3 düzeylerinde artış görülür. Çocuklardaki artrit patogeneğinde kompleman ilişkili doku hasarı olduğunu gösterir (92,93). İmmün kompleksler sistemik başlangıçlı, poliartiküler ve RF seropozitif olan çocuklarda görülebilir (94). Sistemik hastalığı olan olgularda dolaşımdaki immün kompleksleri kaldıran makrofaj fonksiyonlarında bozukluk olduğu düşünülmektedir.

### Sinovyal Sıvı Analizi

Sinovyal sıvıda lökosit sayısı artmıştır; ancak lökosit miktarı ile klinik aktivite arasında bağlantı yoktur. Temel hücreler PNL ve mononükleer hücreler ve lenfoid dendritik hücrelerdir. Sinovyal sıvıda şeker düzeyi erişkin romatoid artritteki gibi düşüktür. Kompleman düzeyinde düşme erişkindeki kadar görülmemektedir (89).

### HLA

HLA artritlik geni taşıyan peptite özel HLA genlerinin varlığı ile ilgili hipotezler vardır. HLA allelerinin hastalık alt gruplarının belirlenmesi için klinik tanıda ve prognozda önemi vardır. Oligoartiküler JİA'nın geç başlangıçlı tipinde ve erkek ağırlıklı olanlarda, HLA B27 pozitif saptanması Juvenil Ankilozan Spondilit tanısı için yeterli olmaktadır. HLA B1, iridosiklite yatkınlığı arttırırken HLA DQA1 ise iridosiklite karşı koruyuculuğu sağlar. Seropozitif poliartiküler JİA'da HLA DR4 ile ilgilidir. Ancak erişkine oranla DR4 ten çok DR5 ve DR8 ile birlikteliği ağırlıktadır. Seronegatif (RF negatif) poliartiküler JİA'da ise HLA DR1 ve HLA DPW3 doku grupları ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Aynı şekilde bu birlikteliğe DR8, DR5 ve DR12 de eşlik etmiştir. Özellikle DR8 ile bağlantı belirgindir, çünkü normal populasyonda bu genlerin sıklığı oldukça düşüktür. Ancak bu antijenlerin varlığı ile JİA prognozu arasındaki ilişki için yapılan prospektif çalışmalar yetersizdir.

### Kemik Metabolizması

JİA'lı çocuklarda kemik ve mineral metabolizması hakkındaki çalışmalar sınırlıdır. Kemik mineral metabolizması sıklıkla aktif sinovit öyküsü bulunan JİA'lı çocuklarda nispeten hastalık başlangıç tipi veya seyir tipinden bağımsız olarak

anormaldir (24). Birçoğunda geçici serum alkali fosfataz yüksekliği saptanmıştır. Kemiğin mineral içeriğinin inaktif dönemde normal olup aktif dönemde azalmış olması olayın geri dönüşlü olduğunu göstermektedir. Başlıca apendiküler kortikal kemiği etkiler ve trabeküler kemiğin normal yaşla bağlantılı gelişimi üzerine daha az etkilidir. IL-6 gibi sitokinlerin artmış düzeyleri kemik rezorbsiyonundan daha fazla oranda kemik oluşumunu azaltır. İskelet büyümesinin eşlik eden anormallikleri pubertal büyüme sırasında ve postpubertal çocuklarda en belirgin hale gelir (24).

## Radyografi

Direkt radyografi görüntüleri etkilenen eklemi ve karşı eklemle birlikte karşılaştırma imkanı ve fraktür, avasküler nekroz, periostit, osteomyelit, kemik iliği genişlemesi, kemik neoplazileri ve kemik displazilerinin dışlanmasına imkan sunar (95).

## Erken Radyografik Değişiklikler

Erken radyografik değişiklikler, enflamasyonu gösterir. Periartiküler yumuşak doku şişliği, intraartiküler sıvı artışı ve sinovyal hipertrofiye bağlı eklem aralığında genişleme, eklem etrafında osteoporoz ve periostit erken bulgulardır (23,24). Parmaklar, metakarplar, metatarsların etrafında yeni kemik oluşumları nedeniyle parmakların ortalarında genişleme JİA'da önemli ve karakteristik bir bulgudur (23).

## Geç Radyografik Değişiklikler

Marjinal erozyonlar, eklem aralığında daralma, subluksasyon ve ankiloz geç oluşan radyografik değişikliklerdir. Eklem ankilozu çocuklarda erişkinlerden daha sık görülür. Karpal ve tarsal eklemlerle servikal vertebralarda sık rastlanır. Subluksasyon büyük eklemlerde de görülebilir. Özellikle kalça, bilek ve omuz ekleminde görülebilir. Uzun süre steroid tedavisi alan çocuklarda femur başı aseptik nekrozu olabilir. Osteoporozla bağlı kırıklar özellikle femur suprakondiller bölgede görülebilir. JİA'nın karakteristik geç radyolojik değişiklikleri eller ve servikal spinada en sık C2-3'de nöral arkta en sık olmak üzere görülür (24).

Juvenil artrit erozyon ve eklem aralığının daralması sık görülen bozulmalardandır. Radyolojik incelemelerle bu patolojilerin erken evrede tanısı, gerçek şiddeti ve yaygınlığı belirlenerek tedavi seçimi ve tedaviye yanıtın izlenmesi mümkündür. Düz radyografik inceleme birçok vakada iyi bir başlangıç incelemesi olabilir. Erozyon ve eklem aralığında daralma artrit belirtisidir ancak küçük

çocuklarda kıkırdak radyolojik olarak direk grafide incelendiğinde eklem aralığının büyük kısmının büyüme kıkırdağı ile dolduğundan ince eklem kıkırdağını ayırt etmek zor olabilir. Yani kıkırdak harabiyeti bu nedenle direk grafide seçilemeyebilir.

#### Ultrasonografi (USG)

Klinik olarak intraartiküler sıvının görülmesi zor olan örneğin omuz, kalça gibi eklemlerde kullanılabilir.

#### Bilgisayarlı tomografi (BT)

Özellikle temporomandibüler, sakroiliak, veya ayak eklemleri gibi belirlenmesi zor olan lezyonların gösterilmesinde yararlıdır.

#### Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

İntraartiküler patolojilerin ve fonksiyonel parametrelerin değerlendirilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerinden daha iyidir. Çocuklarda, kıkırdak kaybını en doğru şekilde göstermede, MRG tekniğinin kullanılması önerilmektedir. Çocuklarda ince eklem kıkırdağı ile kalın büyüme kıkırdağını, direkt grafide ayırt etmek zordur. Hastalığın şiddetini ve yaygınlığını, verilen ilaçların etkinliğini saptamada MRG tetkikinin önemi büyüktür. Birçok düzlemde inceleme özelliğinden dolayı MRG; projeksiyonel radyografik incelemeler ve BT'ye göre daha duyarlı ve değerli bir yöntemdir. MRG, JİA'da erken eklem değişikliklerinin yanı sıra fizik muayenede veya konvansiyonel radyogramlarla saptanmayan proliferatif sinovit ile klinikte şüphelenilmeyen sinovit gibi anormallikleri ortaya koyabilir. Üç boyutlu MRI incelemesi ile kartilaj hacmi, kemik ödemi ve erken kartilaj erozyonunun saptanmasındaki duyarlılık artmaktadır (95).

Bu incelemeler, özellikle de diğer sebeplerin dışlanmasında yardımcıdır.

#### **2.1.8 Juvenil İdiopatik Artrit Ayırıcı Tanısı**

Juvenil İdiopatik Artrit'de kesin tanıya gitmek için eklem tutulumu yapabilecek diğer hastalıklardan ayırt edilmesi gerekmektedir. JİA'nın ayırıcı tanısı, hastalığın başlangıç tipine, eklem tutulumuna, yaşına ve cinsiyetine bağlıdır.

Öncelikle artralji(eklem ağrısı) ile artrit ayırımının yapılması gerekmektedir. Çocuklarda eklem ağrısı yapabilecek birçok neden bulunmaktadır (Tablo 1)



**Tablo 1: Çocukluk Çağında Eklem Ağrısı Nedenleri**

**1.Artrit;**

- Reaktif veya infektif
- Juvenil İdiopatik Artrit
- Konnektif doku hast
  - SLE
  - Dermatomyozit
  - Sistemik skleroz
- Sistemik vaskülit
  - Henoch-Schonlein Purpura
  - Kawasaki
  - Poliarteritis nodosa
- Diğer
  - Hemofili
  - İmmün yetmezlik
  - Sarkoidoz

**2.Mekanik /Dejeneratif**

- Travma
- Hipermobilité
- Avasküler nekroz (Perthes ve Osgood Schlatter dahil)
- Femoral epifiz başı kayması

**3. Organik olmayan ağrı**

- İdiopatik ağrı sendromu (refleks sempatik distrofi)
- Benign nokturnal idiopatik limb ağrısı (büyüme ağrısı)
- Psikojenik

**4.Diğer**

- Osteomyelit
- Tümör
  - Malign
    - Lösemi
    - Nöroblastom
  - Bening
    - Osteoid osteom
- Metabolik bozukluk
  - Rikets
  - Diabet
  - Tiroid bozuklukları
- Genetik bozukluklar
  - İskelet displazileri
  - Mukopolisakkaridoz
  - Kollajen doku bozuklukları (Ehler Danlos)

Artrit; Sistemik lupus eritematozus(SLE), juvenil dermatomyozit, sarkoidoz ve vaskülitik sendromlar gibi çocukluk çağı romatizmal hastalıkların herhangi birinde ilk bulgu olabilir. Bu hastalıkların tanısı özgül olarak eşlik eden bulgulara dayanır.

Sklerodermada hastalığın erken dönemlerinde parmaklar boyunca görülen şişlik eklemlerde sınırlı değildir, eklem şişliği olmadan hareket kaybı gelişir.

Romatizmal ateş; aşırı eklem duyarlılığı, yüksek ateş ve gezici olan poliartrit ile karakterize olabilir.

Lyme hastalığı; oligoartritle gelen ve endemik bölgelere seyahat eden veya buralarda yaşayan çocuklarda düşünülmelidir. Kene ısırığı, öncesinde grip benzeri hastalık ve bunu takiben döküntü araştırılmalıdır.

Eklem ağrısı ve tek bir eklemde şişliği travma ve enfeksiyon düşündürür. Anamnez, laboratuvar ve radyolojik bulguların korelasyonu bu olasılıkların ekarte edilmesine yardımcı olur. Antienflamatuvar tedaviye yanıt vermeyen monoartiküler artrit kronik mikobakteriyel veya diğer enfeksiyonların bir sonucu olabilir; tanı sinovial biopsi ile konulur.

Fizik bulgular diğer tanıları düşündürülebilir. Patella kondromalazisi veya bununla ilişkili femoropatellar sendromlar diz ağrısına yol açabilir. Ligamanların ve tendonların bağlantı yerlerinde duyarlılık spondiloartropatiyi akla getirir. Olağan dışı dağılım gösteren pausartiküler artrit örneğin el ve el bileğinin küçük eklemleri psöriatik artritte görülebilir. Artrit görüldükten sonra beliren psöriasis gelişene kadar tanıdan şüphe edilebilir. Kısıtlı hareket ile birlikte izole kalça ağrısı süpüratif artrit, osteomyelit, Legg-Calve-Pertes hastalığı, ayrılmış femoral kapitis epifizi ve kalça kondrolizi olasılığını akla getirir.

Bazı çocukların tekrarlanan normal fizik muayeneye rağmen persistan artraljileri olabilir. Bu çocuklar başlangıçta JIA kriterlerini taşımamakla birlikte tanı ilk başvurudan sonra iki yıl kadar uzun bir sürede konulabilir. Sebatsız eklem şişliği gelişene dek diğer tanıları düşünülmelidir. Ataklar arasında tam iyileşme gelişene dek genelde bir haftadan kısa süren eklem ağrısı ve şişliği atakları sıklıkla hipermobilitate sendromuna atfedilebilen juvenil epizodik artritte görülebilir.

Enflamatuvar barsak hastalığı genelde alt ekstremitelerde eklemleri etkileyen oligoartiküler artrit ile kendini gösterebilir. Artritli bir çocukta ishalin varlığı enterik bir enfeksiyonu izleyebilir.

Lösemili çocuklarda maliyn kemik iliğinin metafizyel genişlemesine bağlı eklem ağrısı gelişebilir, bu bazen periferik kan lenfoblastlarının belirmesinden aylar önce

görülür. Böyle çocuklarda kemiğin derin palpasyonu ile derin bir ağrı olur; kemik iliği aspirasyonu tanıyı koydurur.

Kistik fibrozis, diabetes mellitus ve glikojen depo hastalığı gibi bazı hastalıklarda artropati görülebilir.

Eklemi aşan şişlik seyrek olarak JİA ile eş zamanlı görülebilen lenfödemde ve Henoch-Schönlein purpurasında görülebilir.

JİA tiplerinden ayırd edilemeyen periferik bir artrit yaygın görülen hümöral immun yetersizlik ve X'e bağlı agamaglobulinemi gibi humoral immun yetmezliklerin varlığında görülür.

Dejeneratif bir artropati ile birlikte bazı iskelet displazilerinde karakteristik radyolojik anomalileri ile tanı konulabilir.

**Tablo 2:**Juvenil İdiopatik Artritte Ayırıcı Tanı

**1. Enfeksiyöz Nedenler**

- Septik Artrit
- Tüberküloz Artriti
- Osteomyelit
- Viral Artrit
- Reaktif Artrit
- Lyme Hastalığı

**2. Neoplastik hastalıklar**

- Lösemi
- Nöroblastom
- Malign Histiyoitoz
- Osteojenik sarkom
- Rabdomyosarkom

**3. Ortopedik Durumlar**

- Avasküler Nekroz
- Travma
- Tenosinovit
- Femur başı epifiz kayması
- Diskit

**4. Diğer**

- Refleks Sempatik Distrofi
- Histeri, konversiyon
- Orak hücreli anemi
- Sarkoidoz
- Hipertrofik Osteoartropati

### **2.1.9 Juvenil İdiopatik Artrit İlaç Tedavisi**

JİA'lı bütün çocukların tedavisindeki amaç kronik enflamasyonu baskılamak ve kronik eklem ağrısını azaltmak; bu şekilde, eklem hasarından koruyarak eklem hareketini, kas kuvvetini korumak ve normal fonksiyonların devamını sürdürerek normal bir büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır (23,24,26,27,96,97).

JİA'lı çocukların tedavisine yaklaşım farmakolojik tedavi yanında fizik tedavi ve psikososyal desteği de içeren kombine bir yaklaşımdır (26).

Uzun dönem tedavi hastalığın alt tipine, hastalığın şiddetine, hastalığın özgül belirtilerine ve tedaviye yanıtına göre başlanıp modifiye edilir (24,26). Uzun süreli tedavi ile kıkırdak dokusundaki harabiyet azaltarak sinovit kontrol altına alınır ve eklem deformiteleri önlenir. JİA'lı hastaların tedavisi komplike olup henüz tam etkili tedavi olmadığı gibi kullanılan ilaçların çoğunun önemli yan etkileri vardır. Yine de fonksiyon kaybının önlenmesi, yaşam kalitesinin artırılması bu tedaviler ile mümkün olmaktadır.

Son 10 yıldır klasik tedavi değişmeye başlamış ve agresif tedaviler daha erken dönemde kullanılmaya başlanmıştır. Hastalığın hangi döneminde agresif tedavi endikasyonu olduğu konusunda belirlenmiş kriterler yoktur, ancak RF pozitif olan poliartiküler JİA'lı hastalarda, sistemik başlangıçlı olup hızla poliartiküler gidiş gösterenlerde ve oligoartiküler başlangıçlı olup poliartiküler forma doğru hızla ilerleyenlerde, eklem aralığında daralma ve erozyon saptananlarda (97) agresif tedaviden kaçınılmamalıdır.

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 ilaçlar nonsteroid antiinflatuar ilaçlardır(NSAİİ). Hastaların büyük bir kısmında bu ilaçlar başarılı bir şekilde güvenle kullanılmaktadır. Genellikle bu ilaçlarla eklemlerdeki enflamasyon kontrol altına alınabilmektedir. Ancak bu hastalığın ait olduğu alt gruba bağlı olarak değişir.

Tüm JİA'lı hastaların yaklaşık olarak 2/3 ' ünde tek NSAİİ tedavisine yeterli yanıt vermezler. Yeterli yanıt alınamayan hastalarda ikinci basamak ilaçlar kullanılır. Bu grup ilaçlar için hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar terimi de kullanılmaktadır (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARD). Bu ajanların

çoğu hastalığın radyolojik progresyonunu geciktirirler. Bunların içerisinde sadece üç tanesinin çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla JİA'lı çocukların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir: metotreksat, sulfasalazin ve etanercept (96). Bunun dışında antimalaryal ilaçlar, enjektabl ve oral altın tuzları, D–penisilamin ve sulfosalazin kullanılabilir.

Metotreksat en etkili, güvenilir ve en az toksik ikinci ilaç olarak düşünülmektedir (24). Haftada bir oral veya subkutan kullanılması tedaviye uyumu arttırır.

Glukokortikoidler ciddi sistemik hastalıkta, diğer tedavilere yanıt alınamayan durumlarda ve iridosiklitte tercih edilir. Metotreksat gibi bir başka ilaca ek olan yanıt vermemiş olan çocukta daha düşük dozlarda köprü tedavisi olarak ve oküler ve intraartiküler kullanım için kullanılır. Kortikosteroidler çok güçlü antiinflamatuvar ilaçlardır, belki de günümüzde sistemik hastalık için kullanılmak üzere en etkilidir, Cushing sendromu, büyüme geriliği ve osteopeni gibi ciddi toksisite riski vardır (24). Çocuğun gelecek ve şimdiki dönemde yaşamını risk altına sokacak olan azotipirin ve siklofosamid gibi ilaçlar daha az agresif tedaviye yanıt vermeyen olgulara ayrılmalıdır (24). Etanersept gibi yeni tedavi yöntemleri sinoviyal enflamatuvar hastalık için daha özgül olabilir ve potansiyel olarak günümüzde kullanılan diğer daha az toksik ilaçtır (24).

JİA'lı tüm hastalarda asemptomatik üveit açısından göz muayenesi, diyet değerlendirmesi ve uygun kalsiyum alınması ve fizik, mesleksi tedavi açısından danışmanlık yapılmalıdır. Sosyal çalışanlar ailenin hastalığın getirdiği stresi tanıma ve uygun toplum örgütlerine başvurmalarına yardımcı olabilir (24).

Göz hasarını engellemek JİA'nın tedavisinde diğer önemli bir amaçtır. JİA'lı hastalarda kronik üveit riski olduğu için dikkatli oftalmolojik değerlendirme gereklidir (23). İridosiklitte başarılı tedavi için erken tanı önemlidir. Topikal ve sistemik kortikosteroidlere cevap alınamayan olgularda metotreksat, siklosporinle yapılan tedavi durumlarında üveitin ciddiyetini azaltmakta yararlı olabilir (26,86).

Etkili bir tedavide terapötik ajanlarla oluşan toksik etkiler önemli bir problem oluştururlar. Juvenil İdiopatik Artrit tedavisi süresince oluşabilecek osteoporoz komplikasyonuna karşı olgulara mutlaka D vitamini ve kalsiyum desteği yapılmalıdır.

**Tablo 3:** Juvenil İdiyopatik Artrit Tedavisindeki Amaçlar

*1. Akut Dönemde;*

- Ağrıyı azaltmak
- İnflamasyonu baskılamak
- Eklem fonksiyonlarını korumak
- Deformiteleri önlemek

*2. Kronik Dönemde;*

- Normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak
- Rehabilitasyon
- Aile eğitimi
- Hastalığın ve tedavinin komplikasyonlarını azaltmak

**2.1.9.1. Birinci Basamak İlaçlar**

Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar (NSAİ)

Medikal tedavinin temelini oluşturan ilaçlar arasında çocuklarda en sık kullanılanlar nonsteroid antiinflatuar (NSAİ) ilaçlardır. Bu grup ilaçlar JİA' nın tedavisindeki birinci basamak ilaçlardır.

Prostaglandinler, hücre membranında bulunan fosfolipidlerden fosfolipaz A'nın etkisiyle oluşan araşidonik asitten meydana gelir. Arasidonik asit siklo-oksijenaz ve lipo-oksijenaz yoluyla metabolize edilir. Siklooksijenaz yoluyla, prostasiklin, prostaglandin ve tromboksan (prostanoidler) oluşur. NSAİ ilaçların en önemli etki mekanizması siklooksijenaz aktivitesini inhibe ederek prostanoidlerin oluşumunu ve bunların oluşturduğu enflamasyon bulgularını engellemesidir (23). NADPH oksidazı inaktive ederek PNL'leri inaktive eder ve buna bağlı olarak lizozomal enzimlerin ve süperoksit anyon radikallerinin salgılanmasını engeller. Ayrıca fosfolipaz C inhibisyonu, oksijen radikallerinin oluşumunun engellenmesi ve yangısal sitokinlerin haberci ribonükleik asitlerinin transkripsiyonunu engelleyerek antiinflatuar etkinlik gösterirler. NSAİ'lerin aynı zamanda aktive T ve B lenfositlerini azalttıkları bilinmektedir. Düşük dozlarda NSAİ ilaçlar, prostalandin oluşumunu ve interlökin 1 yapımını azaltarak buna bağlı olarak oluşan sistemik etkilerin ortaya çıkmasını engellerken, yüksek dozlarda doğrudan nötrofil aktivasyonunu etkiler.

Klasik NSAİ'lar hem siklooksijenaz(COX)-1 hem de COX-2 inhibisyonu yaparlar. COX-1 enzimi mide ve böbrekleri koruyan prostoglandinlerin salınımına

neden olurken, COX -2 enzimi ise indüklenebilir özelliğe sahip olup inflamatuvar olaylarda rol alan prostoglandinlerin salınımına yol açar.

Bu ilaçlar düşük dozlarda analjezik etki ile ağrıyı azaltırlar, ancak yüksek dozlarda antiinflamatuvar etki gösterirler. Analjezik etkileri hızlı olup tedavinin ilk birkaç gününde ağrının azalması şeklinde yanıt alınır. Antiinflamatuvar etkileri daha geç ortaya çıkar. Çocuklarda kullanımı önerilen NSAİ'ler ibuprofen, endometazin ve naproksen sodyumdur. Daha az toksik olduğundan birçok merkezde naproksen ve ibuprofen kullanılır. Aspirin 80-100 mg/kg/gün, naproksen 10-20 mg/kg/gün, ibuprofen 30-40 mg/kg/gün, ketoprofen 2-4 mg/kg/gün, tolmetin 20-30mg/kg/gün, endometazin 1.5-3 mg/kg/gün kullanılır.

### Aspirin

İlk kez 1876 yılında akut romatizmal ateşin tedavisinde kullanılan salisilatlar birinci basamak ilaçların içerisindeki en eski ilaçtır. Alımının kolay olması ve yan etkilerinin az olması nedeniyle sık kullanılan bir ilaç olmasına rağmen son yıllarda birçok pediatrik romatolog tarafından ilk tercih edilen ilaçlar değildir. Etkili antiinflamatuvar serum düzeyi 20 - 30 mg/dl' dir.

Küçük çocuklardaki en önemli yan etkileri gastrite bağlı iştahsızlıktır. Klinik bulgu oluşturmayan gastrointestinal kanamalara yol açabilirler. Suçiçeği ve influenza infeksiyonları sırasında Reye Sendromu gelişme riski vardır. Glukoz-6 fosfat dehidrojenaz ve pürüvat kinaz eksikliği, hemofili, von willebrand hastalığı ve antikoagülan tedavi alan hastalarda salisilat kullanımı kontrendikedir. Kortikosteroidler salisilatların klirensini arttırlar.

### Diğer NSAİ'ler

NSAİ'lerin kullanım süreleri konusunda fikir birliği yoktur, ancak tedaviye yanıtı değerlendirmek için en az 6-8 hafta beklenmelidir. Daha sonra doz yavaşça azaltılır. Cevap yeterli değil ise doz arttırılmalı ve tedaviye üç hafta daha devam edilmelidir. Bu ilaçlara cevap birçok hastada ve özellikle oligoartiküler başlangıçlı JİA'da çok iyi ve yeterlidir. Birçok merkezde en çok tercih edilen ilaç naproksen sodyumdur. Ketoprofen, tolmetin ve indometazin daha yüksek toksisite riskine sahiptirler. İndometazine cevap HLA B27 pozitif olan hastalarda iyi bulunmuştur.

Cevap alınamayan olgularda; oligoartiküler JİA'da tedavi intraartiküler steroid ile kombine edilmeli, poliartiküler JİA'da ikinci basamak tedaviye geçilmeli; önce

metotreksat uygulanmalı, yanıt yok ise sulfasalazin, altın tuzları veya hidroklorokin denenmelidir. Sistemik JİA'da ise oral steroid gerekirse metotreksat başlanmalıdır.

Genellikle gastrointestinal sistemden iyi emilirler ve yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanırlar. Metabolize edilmeleri ve vücuttan uzaklaştırılmaları esas olarak böbrekler yolu ile olmaktadır.

#### Yan etkileri

Çocuklar tarafından iyi tolere edilirler ve yan etkileri de erişkinlere göre daha az görülür (26). COX-I enziminin inhibisyonu sonucunda gastrik ve renal yan etkiler ortaya çıkar. Yan etkileri anoreksi, gastrit ve gastrointestinal kanama, daha az sıklıkla hepatik, renal ve santral sinir sistemine ait yan etkilerdir. En önemli yan etkileri gastrointestinal sistem üzerinedir. Gastrik yan etkileri (iştahsızlık ve gastrik ağrı) azaltmak amacıyla ilaçlar yiyeceklerle alınmalıdır, sukralfat, misoprostol, antiasit ve histamin- 2 reseptör antagonistleri ile birlikte kullanılması önerilir; ancak sütle birlikte verilmemelidir. Karaciğer, böbrek ve koagülasyon sistemi üzerine de olumsuz etkileri vardır. Sıvı alımı yetersiz olan ve NSAİ'lar ile tedavi edilen hastalarda renal papiller nekroz sıklıkla görülmektedir. Kulak çınlaması ve huy değişiklikleri de tedavi sırasında bildirilen diğer yan etkilerdir. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri her 3- 4 ayda bir bu hastalarda bakılması oluşabilecek renal ve hepatik toksik etkilerin monitörizasyonu açısından önemlidir. Propiyonik asit türevi NSAİ'lar özellikle de naproksen sodyum açık tenli genç hastalarda psödoporfiriaya neden olabilir (98).

**Tablo 4:** Çocukluk Çağında Kullanılan NSAİ İlaçlar ve Kullanım Dozları

İlaç adı	Doz	Max doz	Kullanım aralığı
<i>Salisilatlar</i> ASA	80-100 mg/kg/gün	4900 mg/gün	2-4 doz/gün
<i>Propiyonik asit türevleri</i> Naproksen İbuprofen Ketoprofen	10-20 mg/kg/gün 30-40 mg/kg/gün 2-4 mg/kg/gün	1000 mg/gün 2400 mg/gün 300 mg/gün	2 doz/gün 3-4 doz/gün 3-4 doz/gün
<i>Asetik asit türevleri</i> Endometazin Tolmetin Sulindak Diklofenak	1.5-3 mg/kg/gün 20-30 mg/kg/gün 4-6 mg/kg/gün 2-3 mg/kg/gün	200 mg/gün 1800 mg/gün 400 mg/gün 150 mg/gün	3 doz/gün 3-4 doz/gün 2 doz/gün 3 doz/gün
<i>Oksikamlar</i> Piroksikam	0.2-0.3 mg/kg/gün	20 mg/gün	1 doz/gün



### **2.1.9.2. İkinci Basamak İlaçlar**

İkinci basamak ilaçlar NSAİ ilaçlardan fayda görmeyen, çok sayıda eklemi tutan ve eklem fonksiyonlarını ileri derecede bozulan hastalarda kullanılır. Bu grupta en çok tercih edilen ilaç metotreksattır. Bu gruptaki ilaçların en az toksik olanı hidroksiklorokin, en fazla toksik olanı ise azotiopürindir.

#### **Metotreksat**

Psöriasis ve maliynitelerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan metotreksat, ikinci grup ilaçlar içinde JİA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış, güvenli ve diğerlerinden daha az toksik olan uzun etkili bir ilaçtır. Düşük dozda etkinlik gösterebilmesi, ağızdan alınabilmesi avantajlarından. 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 vakalarda hastalığı kontrol altına almak için steroidlerle beraber veya tek başına ilk basamak ilaç olarak kullanılmaktadır (99). Ağır olgularda siklosporin A, sulfasalazin, hidroksiklorokin, siklofosamid ile kombine edilebilir. JİA'da hastalığın prognozunu anlamlı olarak düzeltmiştir. Özellikle hastalığın erken dönemlerinde kullanılmaya başlaması hastalığın radyolojik olarak da ilerlemesini yavaşlatır (100).

#### **Etki mekanizması**

Metotreksat folik asit analogu olup dihidrofolikasit redüktaz inhibitörüdür. Deoksiribonükleik Asit (DNA), Ribonükleik Asit (RNA) ve protein sentezindeki basamaklardan dihidrofolatın tetrahidrofolata indirgenmesi, timidin monofosfat ve pürinlerin sentezinde rol oynamaktadır. En güçlü sitotoksik etkisini S fazında gösterirler yani hücre döngüsüne özgüdür. Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek folik asidin aktif koenzim formu tetrahidrofolik asite (FH4) dönüşümünü engeller; dolayısıyla bir vitamin antagonisti gibi davranır. Folat tek karbon birimlerinin taşınması ile ilgili metabolik reaksiyonlarda önemli bir rol oynar. Metotreksat, T ve B lenfositlerin proliferasyonunu, folat metabolizması, antikor sentezini, lökotrien yapımını ve IL-1 aktivitesini inhibe eder. Hücresel etkileri arasında fibroblastlar, mononükleer hücreler, endotelial hücre proliferasyonu, nötrofiller ve doğal öldürücü hücrelerin aktivitesini inhibe etmek yer alır.

## Farmakokinetik özellikleri

### Uygulama ve dağılım

MTX düşük dozlarda dahi gastrointestinal sistemden yeterli miktarda emilir. Aynı zamanda intramüsküler, intravenöz, intratekal yolla da uygulanabilir. İncebarsak epitelinde, karaciğerde, böbreklerde ve asit sıvısı ile plevral efüzyonlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. MTX cilde de dağılır.

### Eliminasyon

Metotreksatın plazma yarılanma ömrü kısadır. Yirmidört saat içinde %80-90'ı böbreklerden atılır (97). Bu nedenle idrar pH'sının bazik tutulması ve hastanın iyi hidrate edilmesi, böbrek fonksiyonlarının korunması açısından çok önemlidir.

Oral veya subkütan yoldan 10-15 mg/m<sup>2</sup>/hafta veya 0.3-0.6 mg/kg/hafta dozda uygulanır. Ağır vakalarda 20- 30 mg/m<sup>2</sup>/hafta dozuna çıkılabilir. NSAİİ' lar ile birlikte kullanıldığında dozu azaltılmalıdır. Tedaviye başlangıcın ilk iki-üç haftasında yanıt verir, 11- 13 ay sonra remisyon gelişmesi beklenir. Metotreksat genellikle çocuklar tarafından iyi tolere edilir. Boş mideye alındığında hızlı emilir. Subkutan yolla uygulandığında emilimi daha iyidir ve daha az yan etki görülür (97).

### Yan etkileri

Düşük dozda kullanıldığı için toksik bulguları çok azdır. Stomatit, kemik iliğinin baskılanması, eritem, cilt döküntüleri, ürtiker, alopesi, bulantı, kusma ve diyare en sık görülen yan etkileridir. Bunlar genellikle kendini sınırlar. Kemik iliği üzerindeki etkilerini azaltmak, bulantı, oral ülser, orta derecede saç dökülmesi gibi yan etkilerini azaltmak için folik asit 1 mg/gün kullanılması önerilmektedir (23,97).

Yan etkilerini tespit edebilmek için metotreksat kullanan çocuklarda dört hafta aralarla karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı(23), altı ay aralarla serum elektrolitleri, kreatinin ve idrar tetkiki yapılması önerilir (99). Karaciğer enzimlerinde geçici artış görülebilir, genellikle enzim seviyelerinin iki katı artışına izin verilir. Enfeksiyon dönemlerinde kemik iliğini baskılayabileceğinden tedaviye ara verilmelidir.

### Hepatotoksisite

Karaciğer enzimlerinde yükselme gözlemlenebilir. En önemli yan etkisi hepatik fibrozdur. Çocuklarda nadirdir. Siroz haftalık tedavi sonucu görülmesi beklenen bir yan etki değildir (97,101). Rutin karaciğer biyopsisi önerilmemektedir(23).

### Pulmoner toksisite

Metotreksatla idame tedavisi uygulanan çocuklarda öksürük, dispne, ateş ve siyanozun gözlenebildiği hipersensivite pnömonisi gelişebilir (102). Akciğer grafisinde infiltrasyonlar saptanabilir. Bu durumda ilacın kesilmesi ve steroid başlanması gerekmektedir (97). Pulmoner fonksiyonlarda bozulma çocuklarda oldukça nadirdir (103).

### Böbrek hasarı

Normal dozlarda belirgin olmamakla beraber yüksek dozlarda sık rastlanılan bir yan etkidir.

### Nörolojik toksisite

Bu etkiler intratekal uygulama sonucunda görülür. Subakut meningeal irritasyon, ense sertliği, baş ağrısı ve ateş şeklindedir. Nöbet, ensefalopati veya parapleji nadiren görülebilir. Bu yolla ilacın uygulandığı çocuklarda öğrenme güçlüğü gibi uzun dönemde ortaya çıkan yan etkileri saptanmıştır.

### Kontrendikasyonları

Teratojenik etkili olduğundan ve düşüklere neden olabildiğinden hamilelikte kullanılmamalıdır.

### Sulfosalazin

Hem antibakteriyel hem antiinflamatuvar etkinliği vardır. Bu ilaç esas olarak inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılır, ancak poliartiküler ve oligoartiküler JİA, juvenil spodiloartropati vakalarında da olumlu sonuçlar alınmaktadır. NSAİİ'lere ek olarak 5-lipoksijenazı inhibe ederek lökotrien sentezini de engelleyerek antiinflamatuvar etkinlik gösterirler. Oral uygulamadan sonra iyi emilir.

Tedaviye 10/mg/kg/doz ile başlanır ve doz haftalık olarak arttırılarak 30-50 mg/kg/doz'a çıkılır. Tedaviye yanıt altı-sekiz hafta sonunda alınır (23).

Yan etkileri; ateş, alerjik reaksiyonlar, granülositopeni, trombositopeni gibi kemik iliği değişiklikleri, gastrointestinal yakınmalar, geriye dönüşlü oligospermi, hepatik ve renal yan etkilerdir. Aktif sistemik JİA vakalarında Steven-Johnson benzeri aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olabileceğinden bu tip hastalarda dikkatli

kullanılmalıdır (97). Glukoz -6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hemolitik anemiye yol açabilir (23). Bilurubinin albuminden ayrılmasına neden olduğundan, yenidoğanlarda serbest bilurubini artırarak kernikterusa neden olabilir.

Tedaviye başlanmadan önce tam kan sayımı, transaminaz seviyeleri bakılması ve tedavi başlangıcı sonrasında ilk üç ay boyunca ayda bir, sonrasında üç ayda bir tekrar edilmesi önerilmektedir.

#### Hidroksiklorokin

Bir antimalariyal ilaç olan hidroksiklorokin 1950 yıllarından sonra inflamatuvar artritlerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (97).

Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir; kollagenazı inhibe eder, İmmunmodulator etkisi vardır, monositlerden IL-1 salınımını inhibe eder.

Üst gastrointestinal sistemden emilir, idrar ve feçes ile atılır (97).

Günde tek doz olarak 5- 7 mg/kg dozunda kullanılır, maksimum günlük doz 300 mg'dır. Etki süresinin başlaması 2-4 ay gibi uzun sürer.

Gastrik iritasyon, myasteni benzeri kas zayıflığı, deri döküntüsü, kemik iliği baskılanmasına yol açabilir. En önemli yan etkisi ilaç birikimine bağlı olarak dozla ilişkili korneal toksisite ve maküler dejenerasyona yol açmasıdır. Bu nedenle hidroksiklorokin alan hastalarda altı ay aralarla rutin oftalmolojik inceleme gereklidir.

#### D- Penisilamin

JİA tedavisindeki etki mekanizması bilinmemekle birlikte dolaşan immunkompleksleri azalttığı düşünülmektedir. Çocuklarda çok etkili olmadığı için ve yan etkileri fazla olduğu için kullanımı oldukça sınırlıdır.

Günde 3mg/kg dozunda başlanıp, 10mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir; maksimum günlük doz 750 mg'dır.

Kemik iliği depresyonu, nefrotoksisite, döküntü, tartı kaybı, bulantı, kusma, kaşıntı ve ilaç lupusuna yol açabilir.

**Tablo 5: Çocukluk Çağında Kullanılan Uzun Etkili İlaçlar (DMARD)**

İlaç adı	Doz	Max doz	Kullanım aralığı
Metotreksat	10 mg/m <sup>2</sup> /hafta	30 mg/ m <sup>2</sup> /hafta	Haftada bir
Sulfosalazin	50 mg/kg/gün	2000 mg/gün	2-3 doz/gün
Hidroksiklorokin	5-7 mg/kg/gün	400 mg/gün	2 doz/gün
D-penisilamin	10 mg/kg/gün	1000 mg/gün	2 doz/gün

### **2.1.9.3. Sitotoksik İlaçlar**

Çocuklarda sitotoksik veya immunsupresif tedavi kullanımı hayatı tehdit eden komplikasyonlar, ciddi steroid toksisitesi veya ciddi ilerleyici eroziv artrit gibi durumlara saklanmalıdır.

#### **Siklosporin A**

JİA'lı hastaların artrit tedavisinde tek başına etkinliği yoktur, genellikle metotreksat ile kombine edilir ve 2.5- 5 mg/kg/gün dozunda oral olarak kullanımı önerilmektedir. Hem var olan kemik hasarını azaltır hem de yeni hasar oluşumunu azaltır. Sistemik JİA ilişkili makrofaj aktivasyon sendromunda 3- 5 mg/kg/gün dozunda intravenöz olarak kullanılmaktadır (104).

Hipertansiyon ve nefrotoksisite kullanımını sınırlayan yan etkileridir (97). Kas krampları, hirsutizm ve dişeti hiperplazisi yüksek dozlarda görülebilir (97). Böbrek fonksiyonları belli aralarla kontrol edilmelidir (23).

#### **Azatioprin**

Bazı JİA'lı hastalarda azotiopirinin 2- 5 mg/kg/gün dozunda etkili olduğu görülmüştür (105). Karın ağrısı, karaciğer enzimlerinde yükselme, sitopeni, döküntü gibi yan etkileri siktir ve tedavinin ilk iki ayı içerisinde görülür

#### **Siklofosfomid**

Diğer ilaçlara yanıt alınamayan ciddi JİA vakalarında kullanılır. Aylık intravenöz kullanımı ile JİA'lı hastalarda etkili olduğunu gösterilmiştir (106). Bulantı, gastrik

irritasyon, oral ülserasyonlar, alopesi ve kemik iliği baskılanması gibi yan etkileri vardır. İnfertilite, hemorajik sistit, malignite riski nedeniyle kullanımı sınırlıdır (97).

#### Klorambusil

Kronik üveit tedavisinde kullanılmaktadır. Uzun yıllar amiloidoz gelişen hastalarda kullanılmakla birlikte yaşamı tehdit eden ciddi yan etkileri vardır.

#### Leflunomid

Pirimidin sentezinin geri dönüşlü inhibitörü olan immünsüpresif bir ajandır. Erişkin RA tedavisinde kullanılması rağmen çocukluk yaş grubunda bu ilaçla yapılmış çok az sayıda çalışma bulunmaktadır(107) . Karaciğer enzimlerinde yükselme, karın ağrısı, ishal, alopesi ve döküntü gibi yan etkiler görülmektedir.

#### **2.1.9.4. Glukokortikoidler**

Kortikosteroidler, fosfolipaz A enzimini inhibe ederek membran fosfolipidlerinden araşidonik asit oluşumunu engeller, böylece prostoglandin, trombaksan ve prostosiklin oluşumunu önleyerek inflamasyonu baskılar. Araşidonik asit metabolizması sırasında meydana gelen serbest oksijen radikallerinin oluşumunu da engeller. Makrofaj farklılaşmasını ve fonksiyonunu antagonize eder. Mast hücre degranulasyonu, fibroblast ve T hücre proliferasyonunu ve fonksiyonunu inhibe eder. Vasküler geçirgenliği azaltır. Siklooksigenaz ve lipoksigenazı inhibe eder.

Antienflamatuar ve immunsüpresif etkileri nedeniyle tedavide kullanılırlar. Antienflamatuar ilaçlar içinde en etkili olanlarıdır. Ancak yan etkilerinin fazla olması ve destrüktif eklem hasarını belirgin olarak önlememeleri nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

Oral glukokortikoidler orta ve ağır hastalarda seçilen tedavinin etkisi başlayıncaya kadar geçici olarak, hayatı tehdit eden sistemik bulguların varlığında ve kronik üveit tedavisinde kullanılmaktadır. Sistemik tip artrit grubunda oral veya parenteral kullanımı sistemik bulguları belirgin olarak geriletir. Eklemdeki ağrı, şişlik, duyarlılık veya hastalıkla ilişkili kardit, hepatit, pulmoner hastalığa ek olarak ateş, kaşeksi ve anemi gibi bulgular steroid tedavisine anlamlı yanıt verirken, eklemlerdeki destrüktif olaylar çoğunlukla devam eder. Üveit tedavisinde de glukokortikoidler ilk basamak olarak kısa süreli kullanımları tercih edilir. Genellikle 1 mg/kg/gün dozunda kullanılır. En fazla etki 2 mg/kg/gün dozunda kullanıldığında olmaktadır ancak bu

şekilde kullanıldığında yan etkiler çok çabuk gelişmektedir. Nadir durumlarda 30 mg/kg gibi yüksek dozlarda pulse steroid kısa süreli şiddetli sistemik hastalığı baskılamak için parenteral yolla kullanılabilir. İlaç her 10 günde bir %10 olacak şekilde 3 – 6 ay içinde azaltılıp kesilmelidir.

Uzun süreli kullanıldığında iyatrojenik cushing sendromu, büyümede gerilik, glukoz intoleransı, şişmanlık, hirsutizm, osteopeniye bağlı patolojik kemik kırıkları, osteoporoz, oküler katarakt, hiperlipidemi, hipertansiyon, immun baskılanma, psişik durumda bozulma, myopati ve enfeksiyonlara eğilim gibi yan etkiler ortaya çıkabilir. Hastalığın aktif süreci kontrol altına alındıktan sonra düşük doz veya gün aşırı doz sistemik steroid kullanımına bağlı gelişen yan etkilerin görülme sıklığını azaltır.

### İntraartiküler Kortikosteroidler

Bu tedavi yönteminde amaç doğrudan inflamasyonlu eklem içindeki sinovitin rezolusyonunu hızlandırmaktır (108). Sinovitin hızla gerilemesi ile eklem ağrısının azalması, fizyoterapiyi kolaylaştırması, sistemik tedavi gereksiniminin ve yan etkilerinin azaltılması ve eklem kontraktürünü azaltması hedeflenir. Bu yaklaşım JİA hasta grubunun tümüne uygulanabilir. En sık NSAİİ' lara yanıt vermeyen sınırlı eklem tutulumu olan oligoartiküler JİA'lı hastalarda kullanılır (109). En az yanıt sistemik başlangıçlı JİA grubundadır (110).

Depo glukokortikoidler doğrudan eklem içine enjekte edilebilmektedirler. Bu amaçla kullanılabilen glukokortikoidler; hydrocortisone acetate, metil prednizolon asetat, triamcinolone acetonide ya da triamnisolon heksasetonid olmakla birlikte çocukluk yaş grubunda triamnisolon heksasetonidin diğerlerine göre daha etkili olduğu bulunmuştur (111,112). Alternatif olarak triamcinolone acetonide'de kullanılabilir (113). Dozu büyük eklemler (diz, kalça, omuz) için 1 mg/kg, küçük eklemler (ayak bileği, el bileği, dirsek) için 0.5 mg/kg olarak kullanılır (114). Çocuklarda uygulama sedasyon veya genel anestezi altında yapılır. Tedaviye yanıt genellikle yavaş gelişir. Tedavi küratif değildir; ancak etkileri uzun süre devam etmektedir (26). Aynı eklem yineleyen intraartiküler steroid injeksiyonu gerektiğinde aradan üç aylık bir süre geçmesi gereklidir. Nadiren subkutan atrofi, özellikle küçük eklemlerde ekstremitasyon, kalsifikasyon, femur başında avasküler nekroz gibi yan etkiler görülebilir (108). İntraartiküler kortikosteroid kullanımı için başlıca kontrendikasyonlar enfeksiyon, protez, artroskopi veya cerrahi girişim uygulanmış olması, harap olmuş eklem ve hipersensivitedir.

### **2.1.9.5. Biyolojik Ajanlar**

Biyolojik ajanların (etanercept, infliximab, adalimumab, anakinra, abatacept and rituximab) enflamatuar artrit tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Çocuklarda kullanımı konusunda; enfeksiyon riskinde artış, rutin bağışıklamanın sürdürülmesi, olası malignite gelişimi, olası santral sinir sistemi demyelinizan hastalığı gelişme olasılığı gibi bazı özel sorunları taşımaktadır. Tüberküloz reaktivasyonu önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bu nedenle çocuklarda biyolojik tedavilere başlamadan önce tüberküloz deri testinin negatif olduğu gösterilmelidir. Bu tedaviler süresince canlı aşuların yapılması kontraendikedir.

#### **ANTI TNF Tedavi**

TNF alfa ve IL-1'e karşı yeni biyolojik ajanlar tedaviye yanıtız ağır hastalarda kullanımı ateş, anoreksi, serozit gibi klinik bulguları ve IL-6, TNF alfa, IL-1 ve diğer akut faz reaktanlarını kontrol altına almaktadır. Bu tedaviler, çocuklarda yeni denenen tedavi yöntemleridir.

#### **Etanersept**

İnsan rekombinant solubl TNFp75 reseptör ile IgG1 Fc kısmının füzyon proteinidir. Etanercept, IgG' nin Fc kısmı ile füzyon yapan iki soluble p75 alt birimden oluşan Tümör Nekroz Faktör (TNF) reseptörü içerir ve TNF alfa ile lenfotoksin-alfa önceleri TNF beta olarak adlandırılırdı'nın güçlü inhibitörüdür. TNF, önemli bir inflamatuvar sitokindir ve JİA' lı hastaların sinoviyal sıvılarında yüksek oranda bulunmaktadır.

Hastalık modifiye edici ilaçlarla tedavi edilen ve bir veya daha fazla yıl bunlara dirençli olan ciddi aktif poliartiküler JİA olan çocuklarda da semptom ve bulguları azaltmak için kullanılırlar (23).

Etanercept pediatrik hastalarda iyi tolere edilir. Tedavi dozu 0,4 mg/kg/hafta, maksimum 25 mg, iki dozda, subkutan olarak uygulanır. Haftalık tek doz 0,8 mg/kg/doz olarak kullanımı da önerilmektedir. Dört ay süre ile ya da hastalık aktivitesi azalana kadar kullanılması önerilmektedir.

Tedaviye başlamadan önce; tam kan sayımı, ESH, CRP, tam idrar analizi bazal değerleri alınmalı ve latent tüberküloz açısından mutlaka hastalar PPD ve akciğer grafisi ile taranmalıdır.



Majör istenmeyen yan etkileri enjeksiyon yerinde ağrı, baş ağrısı, hafif veya orta derecede üst solunum yolu infeksiyonu görülmesidir. Tedavi sırasında tüberküloz reaktivasyonu (115), granülomatöz veya fungal enfeksiyon gelişme riski vardır (116).

Canlı virüs aşılı etanercept tedavisi sırasında verilmemelidir. İdeal olarak canlı virüs aşısından sonra etanercept tedavisinin başlanabilmesi için yaklaşık olarak üç ay gibi bir sürenin geçmesine izin verilmelidir. Etanercept tedavisi alan hastanın suçiçeği ile temasında tedaviye ara verilmelidir (96).

Uzun süreli, plasebo ile karşılaştırmalı kontrollü çalışmalarla etanercept tedavisi ile infeksiyon oranında artış gözlenmemiştir (96).

### Infliximab

TNF-alfa'ya karşı kimerik insan-fare monoklonal antikorudur. 'cA2' olarak da bilinen anti TNF monoklonal antikorlardır ve güçlü bir TNF nötralizan ajandır. Infliximab'ın kontrollü olmayan çalışmalarda hastalık aktivitesini baskıladığı bildirilmiştir. Pediatrik hastalarda doz ve farmakokinetik bilgiler yetersiz olduğu için kullanımı sınırlıdır (117). Önerilen doz 5-10 mg/kg/infüzyon'dur.

Yan etkileri bulantı, diyare, hipersensitivite ve infeksiyon, özellikle tüberküloz riskinin artmasıdır. Özellikle infliximab ile erişkin hastalarda tüberküloz gelişen olgular yayınlanmış ve bu nedenle riskli hasta grubuna İsoniasid profilaksisi uygulanması uygun görülmüştür.

### Adalimumab

TNF'ye karşı oluşturulmuş insan monoklonal antikorudur. Redaviye refrakter poliartiküler JİA'da kullanımı 24 mg/m<sup>2</sup>/hafta subkutan denenmiş ve olumlu sonuçlar alınmıştır (118). Enjeksiyon yerinde ağrı, yanma, baş ağrısı, viral respiratuar enfeksiyonlar gibi yan etkiler saptanmıştır. Dört yaşından büyük ciddi, aktif poliartiküler JİA'da kullanımı 2008 yılında FDA tarafından onaylanmıştır.

### Rituximab

Rituximab CD20'ye karşı oluşmuş insan monoklonal antikorudur. 1997 yılından itibaren non-hodgkin lenfoma tedavisinde ve sonrasında romatoid artrit, SLE gibi refrakter romatolojik hastalıklar, hemolitik anemi, immün trombositopenik purpura gibi hastalıkların tedavisinde kullanılır. JİA'lı hastalarda rituximab ile yapılmış çalışma bulunmamaktadır.

## Abetacept

Abetacept (CTLA+ Ig) immün cevap düzenleyicisi gibi etki eder. Aktive T hücreleri ile etkileşerek T hücre aktivitesini ve dolayısıyla immün yanıtı baskılar. Aylık 10 mg/kg dozunda intravenöz uygulanır. Romatoid artritli hastalarda etkili olduğunu gösteren yayınlar vardır. Poliartiküler JİA hasta grubu ile yapılmış çalışma sonucunda etkili olduğu, kolay tolere edildiği bulunmuş ve bu hasta grubu için 2008 yılında FDA onayı almıştır (119).

## Diğer biyolojik ajanlar

Diğer antisitokin ve immünolojik düzenleyici tedaviler geliştirilmektedir. Anti IL–1(120) ve anti IL–6(69) ve anti-IL 15(121) reseptör monoklonal antikoları da yeni önemli tedavi seçenekleri arasında sayılabilir.

## Anakinra

Anakinra insan rekombinant IL-1ra (reseptör antagonisti) dir. IL- 1 gibi davranarak reseptör antijene bağlanır. Bu IL-1 blokajıyla IL-1'den salınan sinyaller engellenmiş olur. Bu bağlanma yarı ömrü 4- 6 saat kadar sürer ve 24 saatte bir tekrar edilmesi gerekir. Atılımı böbrekler aracılığıyla olur. Erişkinlerde 100 mg/gün subkutan, çocuklarda 1- 2 mg/kg/gün dozda kullanımı bildirilmiştir(122). Enjeksiyon yerinde ağrı ve yanma en sık görülen yan etkisidir. Enfeksiyon riskinde artış saptanmamıştır. Anakinra özellikle sistemik JİA'lı hastalarda faydalı olabilir.

## Tocilizumab

Monoklonal anti-IL-6 reseptör antikoruudur. Özellikle amiloidoz gelişen hastalarda 8 mg/kg dozunda denenmiştir (123).

## Intravenöz İmmünglobulin (İVİG)

Yüksek doz intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi hem çocuk hem de erişkin yaş hastaların otoimmün hastalıklarının tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. İVİG'in kesin biyolojik etki mekanizması bilinmemekle birlikte fagositer hücrelerin Fc reseptörlerini bloke ettiği ve böylece otoimmün komplekslerin bağlanmasına engel olduğu düşünülmektedir. Çalışmalarda İVİG'in ağır JİA'larda tedaviye yanıt vermeyen sistemik semptomların kontrol altına alınmasında yarar sağladığı gösterilmiştir. Özellikle de poliartiküler JİA'lı hastalarda oldukça etkili olduğu bildirilmiştir (23). Dozu

1,5- 2 gr/kg olup ilk iki ay ayda birkez, sonrasında ayda bir kez altı ay süre ile kullanılması önerilmektedir (23). Pahalı bir tedavi yöntemidir.

### **Kemik İliği Transplantasyonu**

Tedaviye refrakter JİA'lı hastalarda 2001 yılından itibaren avrupada uygulanmaya başlanmıştır (97). Otolog kök hücre transplantasyonu sadece anti-TNF dahil konvansiyonel tedavi ile kontrol altına alınamayan ciddi aktif hastalığı olan hastalarda endikedir. Bu konuyla ilgili olarak küçük hasta grupları ile yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur (124,125).

### **2.1.10. Fizik Tedavi**

Eklem fonksiyonlarının korunmasına yönelik hastalığın erken döneminden itibaren medikal tedavi ile eş zamanlı olarak hastalar fizik tedavi programına alınmalıdır. Fizik tedavi ve egzersiz ile birçok hastada eklem hareketlerinin ve kas gücünün korunması mümkündür. Eklemlerde fonksiyon kısıtlılığına bağlı morbidite fizyoterapi ile azaltılabilir. Sabah sertliği ve tutukluluğun azaltılması için sıcak su banyoları önerilebilir. Çocuklar mümkün oldukça aktif tutulmalıdır. Yüzme ve bisiklet kullanma gibi eklemlere baskı yapmayan sporlar tercih edilebilir (26). Mutlak yatak istirahati önerilmemektedir.

### **2.1.11. Cerrahi Tedavi**

Cerrahi tedavi nadiren gerekir. İleri hareket kısıtlılığı oluşmuş ise ortopedik tedavi devreye girer ve özellikle kalça ve diz eklemlerine artroplast, osteotomi veya yumuşak doku serbestleştirilmesi gibi girişimler uygulanabilir. Sinovektomi bazen yararlı olabilir. Ciddi eklem deformiteleri olan hastada büyüme tamamlandıktan sonra total eklem replasmanı yapılabilir.

### **2.1.12. Prognoz**

Bir çocukta JİA'nın seyri öngörülemezle birlikte hastalığın başlangıç tipi ve sonuçlar konusunda bazı genel yargılara varılabilir (24). Prognoz hastalığın tipine göre değişir ve genellikle iyidir; hastaların %60 -80' i erişkin yaşa ulaşır. Mortalite %2-4 arasındadır (126). Morbidite riski en fazla sistemik ve seropozitif poliartiküler tiptedir.

Son on yılda yapılan çalışmalarda hastaların sadece % 40-60'ında inaktif hastalık veya remisyon izlenmiştir (70). Günümüzde yapılan tedaviye rağmen JİA

hastalarının yaklaşık %45'inde erken erişkin döneme kadar devam eden sıklıkla fiziksel fonksiyonu ciddi düzeyde kısıtlayan aktif hastalık olduğu görülmektedir (24) (127).

Oligoartritli hastalar en iyi prognozun görüldüğü gruptur (26,70). Oligoartiküler başlangıçlı hastalarda dirsek veya ayak bileği tutulumu olması, simetrik eklem tutulumu, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) olması durumunda hastalığın ilerleyici olabileceğini öngörülebilir (128). Hastalarda artrit kontrol altına alınmış, eklem fonksiyonları korunmuş ve iridosiklit gelişmemişse hastalık genellikle 19-20 yaşlarında duraklar. Bazı yayınlarda hastalık başlangıcından altı-on yıl sonra %23-47 oranında remisyon bildirilmektedir (129). Oligoartritli hastaların %20'sinde ağır poliartrit gelişir.

Altı yaşından önce erken dönemde artriti beliren kızlar başta olmak üzere oligoartritli çocuklar kronik üveit gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Bu hastalarda en önemli morbidite kronik iridosiklittir. Genellikle artrit ile kronik üveit seyri arasında bir ilişki yoktur. İridosikliti bulunan çocuklarda posterior sineşi, band keratopati ve glokom ve körlük gibi ciddi komplikasyonlar görülebilir (23). Hastalığın erken teşhis edilmesi ve tedavisi ile prognozları daha iyi olmaktadır (26,131). Yapılan bir çalışmada üveiti olan JİA'lı çocuklarda görme prognozu ile cinsiyet, yaş, üveitin ortaya çıkma yaşı ve ANA pozitifliği arasında bağlantı bulunamamıştır (130).

En zayıf prognozlu grup RF pozitif poliartiküler formdur (70). Poliartiküler hastalığı olan çocuklarda eklem erozyonunun daha sık görülmesi beklenmektedir (131). Fonksiyonel risk, ileri başlangıç yaşı, romatoid faktör pozitifliği veya romatoid nodül varlığı ve spesifik eklem hastalığının örneğin servikal spina veya kalçaları etkileyen hastalıkların erken gelişimi ile ilişkili olabilir (24). Poliartiküler JİA'lı grubun hastalığın başlangıcından beş yıl sonra sadece üçte biri remisyona girmekte, üçte ikisinden fazlası ilk beş yıl içinde eroziv hastalığa ilerlemektedir.

Ağır sistemik tip nadiren hayatı tehdit edicidir. Hastalık düzelmeler ve ataklar şeklinde seyreder. Bu tekrarlamalarda hafif bir artrit ile hafif hareket bozukluğu veya ağır artrit ile kalıcı deformiteler gelişebilir. Hastalık erişkin dönemde orta derecede artrit ve minimal fonksiyon kaybı şeklinde devam edebilir. Bu hastaların % 75'i belirgin deformite ve fonksiyon kaybı olmaksızın uzun remisyon dönemine girerler. Bu hastalardaki en önemli ve hayatı tehdit eden durum makrofaj aktivasyon sendromu (MAS)'dur (26).

Psöriatik artrit prognozu henüz tam olarak bilinmemektedir; genellikle daha sık küçük eklem tutulumu ve oligoartikülere göre daha fazla sayıda eklem tutulumu nedeniyle bu hastalığın gidişinin daha uzun seyirli olabileceği öngörülebilir (26).

Entezit ilişkili artrit grubunda da hastalığın seyri değişkendir. Bazı hastalarda hızla ilerleyerek aksiyel iskelet tutulumu görülebilir (26).

Erken dönemde enfeksiyon, geç dönemde amiloidoza bağlı renal yetersizlik en önemli mortalite nedenlerindedir (132); ancak amiloidoz günümüzde oldukça nadir görülmektedir (26).

Diğer romatizmal hastalıkların belirtilerinin gelişmesi tanının overlap sendromuna veya SLE veya dermatomyozit gibi başka özgül hastalığa dönüştüğünü düşündürür (133).

#### JİA' da Kötü Prognostik Kriterler

Hastalığın 5 – 7 yaşından önce başlaması, kız cinsiyet, aktif hastalığın beş yıldan uzun sürmesi, trombositoz, romatoid faktör pozitifliği, erken dönemde saptanmış ilerleyici radyolojik değişiklikler, yüksek immünglobulin seviyesi ve klinikle korelasyon göstermeyen persiste eden akut faz reaktanlarının yüksekliği, prognozun kötü olacağını gösteren işaretler olarak kabul edilmektedir.

-Sistemik başlangıçlı JİA'da altı aydan uzun süren aktif hastalık (ateş, trombositoz, uzun süreli kortikosteroid ihtiyacı) (134)

-Kız cinsiyet

-Poliartiküler başlangıçlı tip(134)

-Uzamış oligoartiküler tip olması

-Romatoid faktör pozitifliği (134)

-Hastalığın 5-7 yaşından önce başlaması

-Persistan sabah tutukluğu

-Tenosinovit

-Subkütan nodüller

-ANA pozitifliği

-El ve ayaklarda küçük eklemlerde erken tutulum

-Erken dönemde saptanmış ilerleyici radyolojik değişiklikler (134)

-Yüksek immünglobulin seviyeleri

-Klinikle korelasyon göstermeyen persiste eden akut faz reaktanları yüksekliği

-Hastalığın başlangıcında tutulan eklem sayısının fazla olması (134)

- Simetrik eklem tutulumu (134)
- Aktif hastalığın beş yıldan uzun sürmesi

### **2.1.13. Komplikasyon**

JİA'da komplikasyonlar lokal veya sistemik, hastalık ilişkili veya tedaviye bağlı olabilir. Lokalize eklem sorunları enflamasyonun erken dönemde kontrol altına alınması ile en aza indirilebilir. Enflame eklemleri olan çocuklarda kısa sürede fleksiyon deformiteleri gelişebilir. Eklemlerin etrafında lokal büyüme bozuklukları görülebilir, kas spazmı ve periartiküler fibrozise bağlı iskelet bölümleri arasında morfolojik farklılıklar gelişebilir (23). Kontraktürler artrit tıbbi kontrolü, uygun atelleme ve etkilenen tendonun gerginliğini sağlayan fizik tedaviye gereksinim duyulmasına yol açabilir (24). Eklemdeki uzun süreli enflamasyon eklemde kemik oluşuma neden olabilir.

JİA'da psikososyal adaptasyonda bozulabilir. İskandinav ve ABD'de yapılan yapılan çalışmalar kontrol bireylerine kıyasla bu çocukların büyük kısmının yaşam boyu adaptasyon ve iş bulma zorlukları yaşadığını göstermektedir. Artritle direkt ilişkili olmayan yeti yitimi hastaların %20 kadarında genç erişkin döneme dek devam edebilir, aynı sıklıkla kronik ağrı sendromları görülür. Okula katılım ve sosyalleşme gibi psikolojik komplikasyonlar psikiyatristler tarafından konsültasyona iyi yanıt verebilir (24).

### **Büyüme ve Gelişme**

Hastaların çoğunda lineer büyüme ve cinsiyet maturasyonu geri kalır. Bu durum aktif hastalık, yetersiz beslenme ve kullanılan kortikosteroidlere bağlı olabilir (135). Ancak aktif hastalığın kontrol altına alınması ve remisyonu ile birlikte normal büyüme yakalanabilir. Bu çocuklarda büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 aksı arasında bozukluk olduğu gösterilmiştir (136). Bazı hastalarda büyüme hormonu kullanılmış, kısa dönemli büyüme sağlanmıştır; ancak bu hastaların uzun dönemde büyüme üzerine etkisi bilinmemektedir (137).

### **Osteopeni**

JİA'lı hastaların çoğunda belirgin aktivite azlığı, diyetdeki yetersizlik ve steroid tedavisine bağlı olarak osteopeni gelişmektedir (138). Osteoporoz genellikle sistemik tip hastalıkta, hastalığın erken döneminde ve yüksek doz steroid kullananlarda



duyarlı bir göstergedir. MAS'lı hastalarda artmış hücrel immunitenin göstergesi olarak serumda p2-mikroglobulin ve interlökin-2 reseptör düzeyleri de artmaktadır.

Makrofaj Aktivasyon Sendromu hızlı tedavi edilmesi gereken ve mortalitesi yüksek bir sendromdur. Tedavi genellikle destekleyicidir. Hastaların çoğu intravenöz yüksek doz kortikosteroide 24- 48 saatte dramatik olarak yanıt verir(A1). Kortikosteroidlere yeterli yanıt vermeyen hastalarda siklosporin A 5 mg/kg iv veya 8 mg/kg oral yoldan verilebilir. Ancak siklosporin A tüm laboratuvar bulguları normale dönene kadar başlanmamalıdır. Enfeksiyona bağlı geliştiği düşünülen MAS'lı hastalarda İVİG yararlı olabilir. İVİG ile de TNF alfa üretimi baskılanabilir (145). Tedaviye dirençli bir MAS olgusunda TNF blokörü olan etanersept ile olumlu sonuç alınmıştır (146).

## **2.2. Çocuklarda Latent Tüberküloz Enfeksiyonu**

*M.tuberculosis* ile enfeksiyon havadaki basilin inhalasyonu ile başlamaktadır. Klinik olarak belirtisiz enfeksiyonun başlangıcındaki immun yanıt kalıcı olmayabilir ve eğer koruyucu tedavi verilmez ise hayatın herhangi bir döneminde enfeksiyon aktif hastalığa dönüşebilir.

Bir çocuğun klinik, bakteriyolojik ve radyolojik bulguları olmadan tüberküloz basili ile enfekte olmasına latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) adı verilmektedir. Tüberküloz enfeksiyonuna sahip bu çocuklar hasta değildirler. Aktif hastalığa ait hiçbir klinik belirti ve fizik bulgu yoktur. Akciğer grafisi normal olabileceği gibi sadece fibrotik lezyonlar veya akciğer parankimi veya bölgesel lenf nodlarında kalsifiye değişiklikler olabilir. Enfekte çocuklar enfeksiyonu bir başkasına bulaştırmazlar. Enfeksiyonun hastalığa ilerlemesinde enfeksiyondan sonraki ilk iki yıl en yüksek riske sahiptir.

### **2.2.1. Latent Tüberküloz Enfeksiyonunda Tanısal Testler**

#### **2.2.1.1. Tüberkülin Cilt Testi (TCT)**

Günümüzde Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE) tanısını koymak için altın standartta bir test yoktur. Ancak, Tüberkülin cilt testi (TCT) LTBE tanısında yıllardır kullanılan bir testtir ve bu test tüberküloz enfeksiyonu (TB) gelişebilecek yüksek riskli topluluklarda enfeksiyonun kontrolünde büyük öneme sahiptir. Tüberkülin cilt testi,



halen tüberküloz enfeksiyonu tanısında ve epidemiyolojik araştırmalarda kullanılan eski bir yöntemdir.

### Tüberkülin Antijeni

Tüberkülin cilt testinin (TCT) esası, basilin belirli antijenik bileşenlerinin, tüberkül basili ile enfekte olan kişilerde gecikmiş tipte bir aşırı duyarlılık reaksiyonu yapmasıdır. TCT testinde kullanılan 'Tüberkülin', TB basilinın keşfinden sonra R. Koch tarafından TB basili kültürlerinin filtrasyonundan elde edilmiş ve Koch tarafından 'Tüberkülin' olarak adlandırılmıştır. Tüberkülozlu hastalarda ateş, kusma yapması, tüberkülozlu olmayanlarda hiçbir semptomu neden olmaması dolayısıyla bir tanı yöntemi olarak kullanılmaya başlanmış ancak daha sonra Amerika'da F. Seibert tarafından duyarlılık oluşturmayan, saf, dayanıklı ve etkin bir tüberkülin türevi olan PPD: (pure protein derivative, saflaştırılmış protein türevi) elde edilmiştir. PPD (saflaştırılmış protein türevi = purified protein derivative), tüberkül basil kültürü filtresinden protein presipitasyonu ile izole edilir. İçeriğinin çoğunluğu yaklaşık 10.000 Da molekül ağırlığı olan küçük proteinlerden oluşur, ayrıca polisakkaritler ve bazı lipidler içerir.

Seibert ve Glenn'in 1939'da ürettikleri bir parti (batch) PPD (lot 49608), PPD-S olarak adlandırılır ve uluslararası standart olarak kullanılmaktadır. PPD-S'in standart 5-Tüberkülin ünitesi (TU) dozu; 0,1 mg/0,1ml dozdaki bir PPD-S'in gecikmiş cilt testi aktivitesi olarak tanımlanır. Tween 80 deterjanından küçük bir miktar eklenerek, PPD'nin cam ve plastiklere yapışması azaltılır. Bu yapışma nedeniyle, tüberkülin bir kaptan diğerine aktarılmamalı, enjektöre çekilince de en kısa sürede uygulanmalıdır. Işık ve ısıya dayanıksızdır. Buzdolabında +2 ila +8 °C de saklanır, dondurulmaz. Karanlıkta tutulmalı, ışık almamalıdır.

### Reaksiyon oluşumu ve uygulama

Reaksiyonun esası, gecikmiş tip aşırı duyarlılık yanıtına bağlı hücresel immun yanıttır. Daha önceki enfeksiyon ile duyarlanan T hücreleri, testin yapıldığı yere doğru ilerlemekte ve ortama lenfokinler salmaktadır. Bu lenfokinler, vazodilatasyona, ödeme, fibrin birikimine ve diğer inflamatuvar hücrelerin enfeksiyon bölgesine toplanmasına yol açmakta ve böylece endurasyon (kabartı-sertlik) oluşumu gerçekleştirmektedir. Reaksiyon 5-6 saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır. Kişi daha önce BCG ile aşılanmışsa ya da tüberküloz basili ile karşılaşmışsa, 2-3 gün içinde test yerinde hiperemi (kızarıklık) ve endurasyon (kabartı) oluşur.

## Uygulama Tekniği

Sol önkolun 2/3 üst kısmında iç ya da dış yüzüne, cilt içine yapılır. PPD'nin 5 TU'nden 0,1 ml doz deri içine verilir. Bu, Mantoux yöntemi olarak adlandırılır. Enjeksiyondan sonra 6–10 mm çaplı bir kabarcık oluşmalıdır. Tüberkülin uygulanacak saha herhangi bir antiseptikle silinmez.

## Reaksiyonun Değerlendirilmesi

Tüberkülin cilt testinin yorumlanmasında, TCT'nin duyarlılığı ve özgülüğü ve farklı TB gruplarındaki prevalansına göre üç ayrı eşik düzeyi belirlenmiştir; > 5 mm, >10 mm, >15 mm. Bulaştan sonra lezyonda bakteri topluluğunun hücre sel immün yanıt oluşturacak yeterli büyüklüğe ulaşması ( $10^3$ - $10^4$  basil) üç ay kadar bir zaman aldığından, TCT pozitifliği bu süre içinde gerçekleşir.

Yüksek BCG aşılama oranlarına ve yüksek NTM temas oranlarına sahip topluluklarda TCT'nin özgülüğü daha düşüktür. Akkiz immün yetmezlik sendromu (AIDS), ilerlemiş tüberküloz, malnutrisyon gibi bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde de testin duyarlılığının daha düşük olduğu bilinmektedir. Ayrıca TCT'i uygulayan ve okuyan kişilerin deneyimli olma gerekliliği, hekim ve hasta için en az iki vizite gerektirmesi diğer olumsuz noktaları oluşturmaktadır.

Zayıf yanları olmasına rağmen TCT, latent olarak enfekte kişilerde aktif hastalık riskini öngörebilmesi nedeniyle, bugün için hala önemini korumaktadır. TCT yapılmaması gereken durumlar: Kişinin TB geçirdiği biliniyorsa ya da TB tedavisi aldığı biliniyorsa, geçmişte TCT büllü reaksiyonu olmuşsa, aşırı yanıkları ya da ekzeması varsa, son bir ayda kızamık, kabakulak gibi önemli virus enfeksiyonu geçirmiş ya da canlı virus aşısı olan durumlarda TCT yapılmamalıdır.

### **2.2.1.2. Akciğer Grafisi**

Latent tüberküloz enfeksiyonunun tedavisi başlamadan önce aktif tüberkülozun dışlanması açısından klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmelidir. Beş yaş altındaki çocuklara hem ön-arka akciğer grafisi ve hem de lateral grafi çekilmelidir.

### **2.2.1.3. Balgam Muayenesi**

Latent tüberküloz enfeksiyonu tanısı almış kişilerde balgam muayenesi endike değildir. Ancak akciğer grafisinde önceden ya da iyileşmiş lezyonu olan ve balgam çıkarabilen kişilerde üç balgam örneği farklı günlerde alınıp değerlendirilmelidir.

### **2.2.1.4 İnterferon Gamma Araştırmasına Dayanan Testler**

Tüberkülozda basilin gösterilmesi ve üretilmesi oldukça zor ve basilin yapısı gereği her zaman mümkün olmadığından, hastalığın immunolojik temeline dayalı yeni tanı testleri üzerinde çalışılmaktadır.

İn-vitro T hücrelerinde IFN- $\gamma$  araştırmasına dayalı testler, tüberküloz antijenleri ile duyarlı hale getirilmiş kişilerin T hücrelerinin mikobakteriyel antijenlerle yeniden karşılaştıklarında IFN- $\gamma$  üretmesi ilkesine dayanmaktadır (7).

İlk klinik kullanıma giren testlerde uyarıcı antijen olarak PPD kullanılmışsa da, son yıllarda *Mycobacterium bovis*, BCG suşları ve birçok NTM'de bulunmayan, sadece *Mycobacterium tuberculosis* genomunda yer alan 'region of difference 1' (RD1) gen segmentinin saptanması ve bu gen segmenti ürünlerine özgün immun yanıtların ölçülebiliyor olması, tüberküloz enfeksiyonunun saptanmasında yeni bir testin geliştirilebileceğini fikrini doğurmuştur.

Erken Sekretuar Antijenik Hedef 6 (ESAT – 6) ve Kültür Filtrat Protein 10 (CFP– 10) ve antijen 7.7 (RV2645)'i gibi, *M.tuberculosis* genomunun RD1 bölgesinde lokalize genler tarafından kodlanan bu proteinler, anlamlı olarak PPD'ye kıyasla *M.tuberculosis*'e daha özgüldürler. Çünkü bu antijenler BCG alt zinciri ile veya *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium marinum* ve *Mycobacterium szulgai* hariç diğer tüberküloz dışı mikobakteri(NTM) türleri ile paylaşılmamaktadırlar. Son 10 yılda yapılan araştırmalarla dört ticari IFN- $\gamma$  araştırmasına dayanan test geliştirilmiştir;

1. QuantiFERON-TB assay (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia)
2. T SPOT-TB assay (Oxford Immunotec, Oxford, UK)
3. QuantiFERON-TB Gold (Cellestis Limited, Carnegie, Victoria, Australia)
4. QuantiFERON-TB Gold (In-Tube metod).

Her dört testte, tüberküloz antijenlerine yanıt olarak T hücrelerinden salınan IFN- $\gamma$  'ı ölçerek hücre aracılı bağışıklığı değerlendirmektedir. Bu testlerde, ELISA ve enzime-bağlı immunospot assay (ELISPOT) yöntemleri kullanılmaktadır.

Birinci kuşak testlerden QuantiFERON-TB(Celletis Limited, Carnegie, Victoria, Austaria), ELISA yöntemi ile PPD'ye IFN- $\gamma$  yanıtını ölçen testtir. IFN- $\gamma$  bazlı testlerden

hem aktif hem de latent tüberküloz enfeksiyonunun tanısında kullanılmak üzere FDA'dan lisans almıştır.

QuantIFERON –TB GOLD testi ise; *Mycobacterium tuberculosis*'e spesifik antijenlere cevap olarak (ESAT-6, CFT-10 gibi ) periferik kanda oluşan IFN- $\gamma$  düzeyini ölçen bir testtir.

Özgül mikobakteriyel antijenler (ESAT-6 ve CFP-10 ) ile uyarılarak IFN- $\gamma$  üreten T hücrelerinin sayısını saptayan ELİSPOT(enzyme linked immunospot assay) testi, kişinin periferik mononükleer hücrelerinin in vitro şartlarda bu antijenlerle uyarılıp daha sonra oluşan IFN- $\gamma$  yanıtının ELİSA yöntemi ile belirlenmesi ilkesine dayanmaktadır. Bu test Avrupa'da kullanılmak üzere onay almıştır.

İnterferon- $\gamma$  araştırmasına dayanan testlerin TCT'e kıyasla pek çok avantajı vardır. Test in vitro yapıldığı ve deri endurasyonu gibi ölçümler gerektirmediği için sonuçlar daha nesnedir ve hastayı bir kez görmek yeterlidir. RD1-temelli IFN- $\gamma$  araştırmasına dayalı testlerin, PPD-temelli testlere oranla daha özgül oldukları düşünülmektedir (5). Başlangıçta bu konuda yapılan araştırmalar büyük ölçüde latent tüberkülozun tanısına odaklandıysa da günümüzde bu testlerin birçok uygulama alanı vardır. Bunlar;

1. Aktif tüberkülozun tanısı
2. Aktif tüberkülozu öngörebilmesi
3. M. tuberculosis enfeksiyonu ile önceden yapılmış BCG aşısı arasındaki ayrımın yapılması
4. Latent tüberküloz enfeksiyonu olanlarda aktivasyonun öngörülebilmesi
5. Tedaviye yanıtın izlenmesi

#### **2.2.1.4.1. Kuşkulu Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Olan Kişilerde IFN- $\gamma$ Araştırmasına Dayalı Testlerin Duyarlılığı**

İnterferon gama araştırmasına dayanan testler Latent tüberküloz enfeksiyonu(LTBE) tanısı için amaçlansada LTBE tanısını koymak için altın standartta bir test yoktur. Ancak LTBE tanısındaki performanslarını değerlendirmek için bu iş için halen kullanılan Tüberkülin cilt testi ile karşılaştırma yapılabilir. Mori ve ark. QFT-G ve TCT'yi karşılaştıran çalışmada QFT-G,TCT'den daha duyarlı bulunmuştur (91% vs 63%;  $P = 0.00$ ) (15). Birçok çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (147).

BCG aşıllı çocuklarda yapılan bir çalışmada, QuantiFERON-TB Gold In-Tube ve TCT'nin performansı değerlendirilmiştir. QFT-G In tube testte pozitiflik oranları kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0,05$ ) (148).

#### **2.2.1.4.2 Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Tanısında QuantiFERON TB Gold ve T SPOT-TB ve TDT'nin Karşılaştırmalı Performansı**

Yapılan çalışmalarda QuantiFERON-TB-Gold In Tube Assay ve TSPOT.TB testinin TCT'den daha duyarlı olduğu bulunmuştur. Her iki IFN- $\gamma$  testinin birbirleriyle uyumlu olduğu gösteren çalışmalar vardır (149).

#### **2.2.1.4.3 Antitüberküloz Tedavi ve Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Kemoprofilaksisi Alan Kişilerde IFN- $\gamma$ 'nın Etkinliği**

Teorik olarak; IFN- $\gamma$  yanıtları mevcut antijen yükünü veya konaktaki basilin çoğalmasını yansıtıyorsa, ilaçla tedavi sonrasında veya güçlü immün yanıtla IGRA yanıtlarının azalması gerekmektedir. Birçok çalışma IFN- $\gamma$  yanıtı üzerine tüberküloz(TB) tedavisinin etkisini değerlendirmiş ve değişik sonuçlara varılmıştır. Aktif tüberküloz tedavisi sırasında IFN- $\gamma$  yanıtlarında artış saptayan (150,151,152), herhangi bir değişiklik gözlemeyen (153) ve azalma gösteren çalışmalar (154-155) vardır.

Latent tüberküloz koruyucu tedavisi alanlarda yapılan çalışmaların çoğunda IFN- $\gamma$  yanıtlarının azaldığı bulunmuştur. Higuchi ve ark. yaptığı çalışmada LTBI tanısı alan hastalarda altı aylık tedavi sonunda QFT-G seviyelerinin azaldığı, erken yan etki nedeniyle tedavi almayanlarda ise dördüncü ayda QFT-G seviyelerinde değişiklik olmadığı gözlenmiştir (156).

Bunun yanında Pai ve arkadaşlarının çalışmalarında, LTBI tanısıyla altı aylık koruyucu tedavi verilen sağlık çalışanlarında, koruma bitiminden 4-10 ay sonra dahi IFN- $\gamma$  yanıtlarının devam ettiğini göstermişlerdir (157).

#### **2.2.1.4.4. IFN- $\gamma$ Temelli Testlerin Potansiyel Kusurları**

Her ne kadar IFN- $\gamma$  temelli testlerin TCT'e göre birçok üstünlükleri olsa da, bu testler daha pahalıdır (158-159). Ayrıca, IFN- $\gamma$  temelli testler latent ve aktif tüberkülozu ayıramamaktadır. Bu ayırım klinik bulgulara ve akciğer grafisine dayandırılarak yapılmalıdır. Oysa ki, TCT'nin yorumu hasta popülasyonunun riskine bağlıdır. Ancak IFN- $\gamma$  temelli testler için böyle bir ayırım yoktur. Sonuçlar pozitif,

negatif ve belirsiz yanıt olarak yorumlanır. Bir belirsiz yanıt TB enfeksiyonunun tanısında yararsızdır. Bu durum mitojenlere yanıt yokluğu olan anerjiyi düşündürebilir.

#### **2.2.1.4.5. IFN- $\gamma$ 'nın Çocuk Hastalarda Etkinliği**

IFN- $\gamma$  temelli testlerin çocuklarda kullanımı ile ilgili çeşitli kısıtlamalar vardır. Çoğu ülkede bu testlerin çocuklarda dikkatli kullanılmasını önermektedir. Bunun en büyük nedeni çocuklarda immün yanıtın zayıf olmasıdır. Beş yaş, özellikle iki yaş altındaki çocuklarda belirsiz yanıt oranının arttığı gözlenmiştir (160). Lighter ve ark. bu nedenle iki yaş altındaki çocuklardaki eşik değerin daha düşük (0.35 IU/ml yerine 0.26 IU/ml) alınmasını önermişlerdir (161). Ancak iki yaş altı ve üstündeki çocuklarda özgül antijenlere yanıtın farklı olmadığını gösteren çalışmalarda vardır (162).

#### **2.2.1.4.6. İmmün Sistemi Baskılanmış Hastalarda IFN- $\gamma$ 'nın Etkinliği**

İmmün sistemi baskılanmış hastalarda Latent Tüberküloz Enfeksiyonuna mutlaka koruyucu tedavi verilmesi gerekmektedir. Ancak TCT'nin immün baskılanma ile sonucunun değişebileceği düşünöldüğünde QFT-G testinin etkinliğini değerlendirmesinin yapılabilmeside güçleşmektedir.

Bağışıklığı baskılayan tedavi alan, kanser hastaları, yaşlılar (15), HIV enfeksiyonu ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda mitojene zayıf yanıt nedeniyle 'belirsiz' yanıt oranı yüksektir (163). Kobashi ve ark. yaptığı çalışmada QFT-G pozitiflik oranı (78.1%) TCT'den (50.0%) anlamlı yüksek bulunmuştur (164). HIV'li hastalarda yapılan çalışmalar CD4 hücrelerinin sayısının azalmasıyla QFT testinin pozitiflik oranının azaldığı (165), yinede TCT'ye göre daha az etkilendiği ve daha duyarlı olduğu göstermektedir (166).

Kollajen doku hastalıkları, otoimmün hastalıklar, maliy niteler gibi uzun süre hücresel bağışıklığı baskılayan kortikosteroidler ve romatolojik hastalıklarda kullanılan tümör nekroz faktör-alfa blokörü kullanan hastalarda tüberküloz gelişimine yatkınlık artmıştır. Matulis ve ark. bu ajanları kullanan hastalarda QFT testinin TB enfeksiyonuna TCT'den daha iyi yanıt verdiğini ve iki test arasındaki uyumun zayıf olduğunu saptamışlardır (167).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Hasta Seçimi**

Araştırmamız Haziran 2008 – Temmuz 2009 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk İmmünoloji-Romatoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınmasını takiben çalışmaya katılmayı kabul eden hasta çocukların ebeveynlerinden yazılı onam alınmıştır (Ek 1).

Juvenil İdiopatik Artrit (JİA) tanısı uluslararası Edmonton 2001 kriterlerine göre belirlenen 39 hasta ve 40 sağlıklı kontrol araştırmaya alınmıştır. Hastaların sınıflandırılması ILAR (Uluslar arası Romatoloji Birliği) kriterlerine uygun olarak yapılmıştır.

Araştırmadan dışlama kriterleri;

1. Son bir yıl içinde BCG aşısı veya tüberkülin deri testi yapılanlar
  2. Neoplazi gibi tüberküloz için ek risk faktörü olanlar
  3. anti-TNF tedavi alanlar
- olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubu olarak hasta grubu ile aynı yaş ve cinsite olan, enfeksiyonu ve sistemik bir hastalığı (örneğin malignensi, kronik inflamatuvar hastalık) olmayan ve herhangi bir ilaç almayan, tamamen sağlıklı 40 çocuk alındı. Tüm hastaların sosyodemografik verileri, Juvenil İdiopatik Artrit alt grupları, kullanmakta oldukları antiromatizmal tedaviler, özellikle tüberkülozla temas dahil tüberküloza yönelik geçmiş medikal öyküleri, BCG aşı sayıları ve skarları kaydedildi.

Hastalık aktivitesi Wallace ve arkadaşlarının aktivite kriterlerine göre değerlendirildi (168).

- İnaktif hastalık; Aktif artritli eklem, ateş, döküntü, serozit, splenomegali veya lenfadenopati, aktif üveit olmaması, normal ESR (<20 mm/h) veya normal CRP(<5 mg/dl) (her ikisi de bakılmışsa, ikisi de normal olmalı)
- İlaç altında remisyon; ilaç altında altı ay boyunca inaktif hastalık kriterlerine uyması
- İlaçsız remisyon; ilaç kesimi sonrası 12 ay süresince inaktif hastalık kriterlerine uyması

Ülkemizde BCG ile aşıllılarda 15 mm ve üzerindeki ve immunsupresif tedavi alanlarda ise 5 mm üzerindeki TCT endürasyon değerleri latent TB enfeksiyonu lehine kabul edilmektedir (169). Immunsupresif hastalarda her ne kadar 5 mm ve üzerindeki değerler pozitif kabul edilseler de aşılı toplumlarda bu oran 10 mm ve üzeri kabul edilmektedir (170).

Pozitif Tüberkülin cilt testi saptanan veya anti-TNF tedavisi başlanacak hastalara aktif tüberküloz açısından akciğer grafisi çekildi ve aynı evde yaşayan aile bireylerinden tüberküloz taraması (erişkin yaş grubu için akciğer grafisi, 18 yaş altındakilerden ek olarak TCT) istendi.

### **3.2 Tüberkülin Cilt Testi**

Tüberkülin cilt testi(TCT), deneyimli bir sağlık görevlisi tarafından sol ön kolun volar yüzünün 2/3 üst kısmına tüberkülin enjektörüyle intradermal olarak 0,1 ml/5 tüberkülin ünitesi(TU) dozunda PPD (protein purified derivative) (Tuberkulin Tween 80, Sofya, Bulgaristan) solusyonu kullanılarak yapıldı. Uygulama sonrası 48- 72 saat içinde oluşan endurasyonun yatay çapı milimetre olarak ölçüldü. Sonuçların değerlendirilmesinde JİA'lı hastaların immunsupresif ajan kullanmaları nedeniyle 10 mm ve üzerinde olanlar pozitif kabul edildi. Kontrol grubunda ise BCG aşısı olmayanlarda endurasyon çapı 10 mm üzeri, aşıllılarda ise 15 mm ve üzeri pozitif olarak kabul edildi.





**Resim 1:** Tüberkülin Cilt Testi Uygulaması



**Resim 2:** Tüberkülin Cilt Testi Değerlendirilmesi

### **3.3 QuantiFERON-TB GOLD® In Tube (Tüplü Yöntem ) (QTF-IT) Testi**

#### **3.3.1.QuantiFERON-TB GOLD In Tube (QTF-IT) Testinin prensibi**

QuantiFERON® - TB Gold Tüp testi heparinli tam kan içinde bulunan hücreleri uyarmak amacıyla Mikobakteri proteinleri gibi davranan peptit antijenlerini (ESAT-6, CFP-10 ve TB7.7) kullanan ve bu antijenlere karşı oluşan hücresel bağışıklık yanıtına dayalı bir invitro tanı testidir. Bu testte *Mycobacterium tuberculosis* ile ilişkili bu peptitlere karşı oluşan invitro tepki ile oluşan interferon gamma (IFN- $\gamma$ ), Enzim Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle tespit edilmektedir.

ESAT-6, CFP-10, TB7.7 peptit antijenleri BCG suşlarının tümünde ve atipik mikobakterilerin çoğunluğunda (*Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium szulgai*, ve *Mycobacterium marinum* dışında) bulunmamaktadır. *M. tuberculosis* kompleksi ile enfekte olmuş bireylerin kanlarında, bu peptit antijenlerini ve diğer mikobakteri antijenlerini tanıyan lenfositler bulunmaktadır. Bu testin temelini sonradan oluşan bu IFN- $\gamma$ 'nın tespiti ve miktarının belirlenmesi oluşturmaktadır.

#### **3.3.2.QuantiFERON-TB GOLD In Tube (QTF-IT) Testinin Uygulanışı**

QuantiFERON-TB GOLD, ELİSA yöntemine dayanan bir ticari test olup, üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır.

QuantiFERON® - TB Gold Tüp testi, iki basamakta yapılır.

1. Kan örneklerinin antijenlerle inkübasyonu

2.ELISA

1. Kan Örneklerinin Antijenlerle İnkübasyonu ve Plazmaların Elde Edilmesi

QuantiFERON® - TB Gold Tüp testi, sistemi kan almak için özel kan tüpleri kullanır. (Resim 3)

1. Nil Kontrol ( Gri Kapaklı)

2. Tb Antijen ( Kırmızı Kapaklı)

3. Mitogen Kontrol ( Mor Kapaklı) (Opsiyonel )



**Resim 3:** QuantIFERON<sup>®</sup> - TB Gold Tüp testi için özel kan tüpleri

- Kan alma tüpleri hasta kanları alınincaya kadar 4 – 25 C<sup>o</sup> 'de saklandı.
- Her hasta için nil kontrol, Tb antijen ve mitojen kontrol olmak üzere üç tüp üzerine hastanın adı soyadı ve sıra numarası yazıldı
- Hastadan vacutainer aparatı ile doğrudan tüplere birer ml kan örneği alındı .
- Tüpler 8 – 10 kez alt üst yapılarak karıştırıldı. (Bu şekilde tüplerin iç yüzeylerinin kan ile teması sağlandı)
- Kan örnekleri alındıktan sonra tüpler en kısa zamanda laboratuvara ulaştırıldı.
- Laboratuvarda tüpler 37 C<sup>o</sup>inkübatörde 16-24 saat inkübe edildi.
- İnkübasyon sonrasında tüpler 2000-3000 RCF de 10 dakika santrifüj edilerek plazmanın hücrelerden jel tabakası ile ayrılması sağlandı.
- Elde edilen plazma örnekleri 2-8 C<sup>o</sup> de saklandı.

ESAT-6 ve Nil kontrol ile uyarılan plazmalarda ölçülen IFN- $\gamma$  konsantrasyon farkı (IU/mL) ve/veya CFP-10 ve Nil ile uyarılan plazmalarda ölçülen IFN- $\gamma$  konsantrasyon farkı (IU/mL)  $\geq 0,35$  ise test pozitif olarak kabul edildi. Bu fark 0,35'den küçük ise Mitojen ve Nil kontrol ile uyarılan plazmadaki IFN- $\gamma$  düzeyine (IU/mL) bakıldı. Bu düzey  $\geq 0,5$  ise test negatif kabul edildi. Hastalardan hiçbirinin sonucu 0,5 den küçük bulunmadı, dolayısıyla "indeterminate" belirsiz olarak kabul edilen sonuç saptanmadı

## 2. IFN- $\gamma$ ELISA

### ELISA kiti içerik

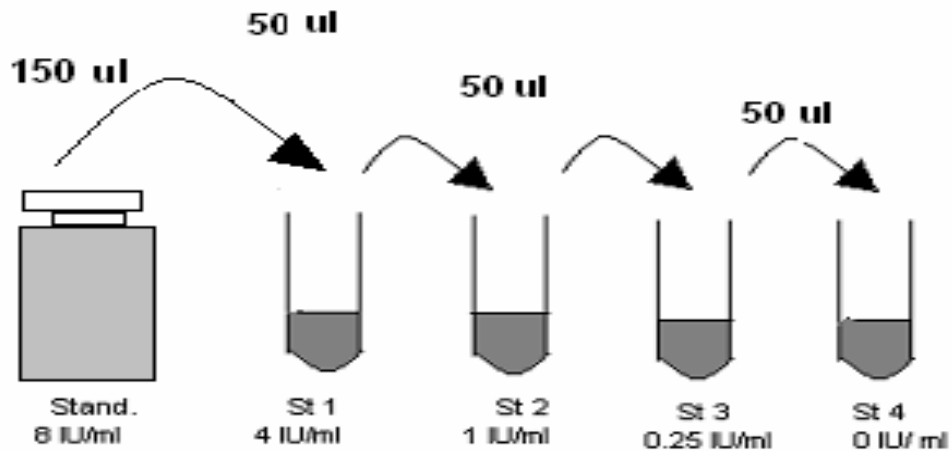
- Mikroplak Stripleri (24 x 8 Kuyu)
- İnsan IFN- $\gamma$  Standartı, toz halde (1 Şişe)
- Green Diluent (30 ml)
- 100 kat konsantre konjugat, toz halde (0.3 ml).
- 20 kat konsantre Yıkama Tamponu (100 ml)
- Enzim Substrat Solüsyonu (30 ml)
- Enzim Stop Solüsyonu (15ml)

### Uygulama

1. Konjugat dışında tüm ELISA reaktifler ve örnekleri, çalışmaya başlamadan bir saat önce 2-8 °C'den çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklendi.
2. Standartı şişesi üzerinde yazan miktarda distile su ile sulandırarak hazırlandı. Köpük oluşmasını önleyecek şekilde nazikçe karıştırıldı ve tam olarak homojen hale getirildi. Böylece 8.0 IU/ml konsantrasyonda standart solüsyon hazırlandı.

Hazırlanan standart ve green diluent kullanılarak 4 farklı konsantrasyonda solüsyon şekil 1' de belirtildiği şekilde hazırlandı.

Bu şekilde oluşturulan 4 tüp S1, S2, S3 ve S4 olarak etiketlendi. S1: 4 IU/ml, S2: 1 IU/ml, S3: 0.25 IU/ml ve S4: 0 IU/ml IFN- $\gamma$  içermekteydi (S4 sadece green diluent solüsyonu içermekteydi).



**Şekil 1:** Hazırlanan standartı kullanarak green diluent ile solüsyonların hazırlanması

3. Toz haldeki Konjugat Çalışma Solüsyonu 0.3 µl distile su ile sulandırarak hazırlandı. Köpük oluşmasını önleyecek şekilde nazikçe karıştırıldı ve tam olarak homojen hale getirildi. 6,0 ml green diluente bu solüsyondan 60 µl eklenerek konjugat çalışma solüsyonunu hazırlandı. Solüsyonu köpük oluşmasını önleyecek şekilde nazikçe karıştırıldı.
4. Testten önce plazma örnekleri karıştırılarak, IFN-γ'nin homojen olarak dağılımı sağlandı.
5. ELISA plağındaki tüm kuyulara 50 µl konjugat Çalışma Solüsyonu pipetlendi.
6. Hasta örnekleri Şekil 1'de gösterilen kuyulara 50 µl pipetlendi. Örneklerin pipetlenmesi tamamlandıktan sonra şekil 2'de gösterilen kuyulara standartlar 50 µl pipetlendi.

#### Üçlü Standart Prosedürü

- 1- S1, S2, S3 ve S4 şeklinde etiketlendirildi.
- 2- S1 tüpüne 150 µl Green Diluent eklendi.
- 3- S2, S3, S4 tüplerine 210 µl Green diluent eklendi.
- 4- S1 tüpüne 150 µl Standart, eklendi ve karıştırıldı.
- 2- S1 tüpünden 70 µl alınarak S2 tüpüne eklendi ve karıştırıldı.
- 3- S2 tüpünden 70 µl alınarak S3 tüpüne eklendi ve karıştırıldı.
- 4- S4 no'lu tüpte sadece Green diluent bulunmaktaydı ve 0 standart olarak bırakıldı.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	1N	1A	1M	S1	S1	S1	13N	13A	13M	21N	21A	21M
B	2N	2A	2M	S2	S2	S2	14N	14A	14M	22N	22A	22M
C	3N	3A	3M	S3	S3	S3	15N	15A	15M	23N	23A	23M
D	4N	4A	4M	S4	S4	S4	16N	16A	16M	24N	24A	24M
E	5N	5A	5M	9N	9A	9M	17N	17A	17M	25N	25A	25M
F	6N	6A	6M	10N	10A	10M	18N	18A	18M	26N	26A	26M
G	7N	7A	7M	11N	11A	11M	19N	19A	19M	27N	27A	27M
H	8N	8A	8M	12N	12A	12M	20N	20A	20M	28N	28A	28M

**Şekil 2:** Üçlü Standart Prosedürü; S1 ( Standart 1); S2 ( Standart2 ); S3 (Standart 3 ); S4 ( Standart 4 )1N (Örnek 1 Nil Kontrol; 1 A Örnek 1 Antijen; 1 M Mitojen Kontrol

7. Pipetlemeler tamamlandıncaya shaker (karıştırıcı) ile 1 dk karıştırıldı
8. Plakların üzeri kapatılarak gün ışığı görmeyecek şekilde oda sıcaklığında, ( $22 \pm 5 \text{ C}^\circ$ ) 120 dk  $\pm$  5 dk inkübe edildi.
9. İnkübasyon sırasında, bir mL 20 kat konsantre yıkama tamponuna bir mL distile su eklenerek yıkama tamponu hazırlandı. 1 birim x 20 yoğun Yıkama Tamponu ile 19 birim distile su ile karıştırıldı. Her kuyu 400 µl yıkama tamponu ile en az 6 kez yıkandı. Atık kabına standart laboratuvar dezenfektanı eklendi. Potansiyel enfektif maddelerin dekontaminasyonu için uygulanan yöntem kullanıldı.
10. Yıkama işlemi bittikten sonra plaklar ters çevrilerek, kurutma kağıdı üzerine nazikçe vurularak kalan yıkama tamponunun da akıtılması sağlandı.
11. Her bir kuyuya 100 µl enzim substrat solüsyonu pipetlendi ve plaklar karıştırıcı ile bir dakika karıştırıldı.
12. Plakların üzeri kapatılarak ışık görmeyecek şekilde 30 dakika oda sıcaklığında de inkübe edildi.
13. Süre sonunda her bir kuyuya 50 µl stop solüsyonu pipetlendi ve karıştırıldı.
14. 5 dk içinde 450 nm ile 620- 650 nm Optik Dansitede (OD) referans filtreleri kullanılarak okutuldu. OD değerleri kullanılarak sonuçlar hesaplandı.

### **3.3.3. *QuantiFERON-TB GOLD Tüp (QTF-IT) Testinin Hesaplaması ve Testin Sonuçlandırılması***

QuantiFERON<sup>®</sup> TB Gold Tüp Testi Analiz programı ile elde edilen OD değerleri hesaplandı. Bu bilgisayar yazılımı testin kalite kontrolünü yapmakta, standart eğrisini oluşturmakta ve bu eğriye göre her hastanın sonucunu hesaplamaktadır.

### **3.3.4. *QuantiFERON-TB GOLD Tüp (QTF-IT) Testinin Kalite Kontrolü***

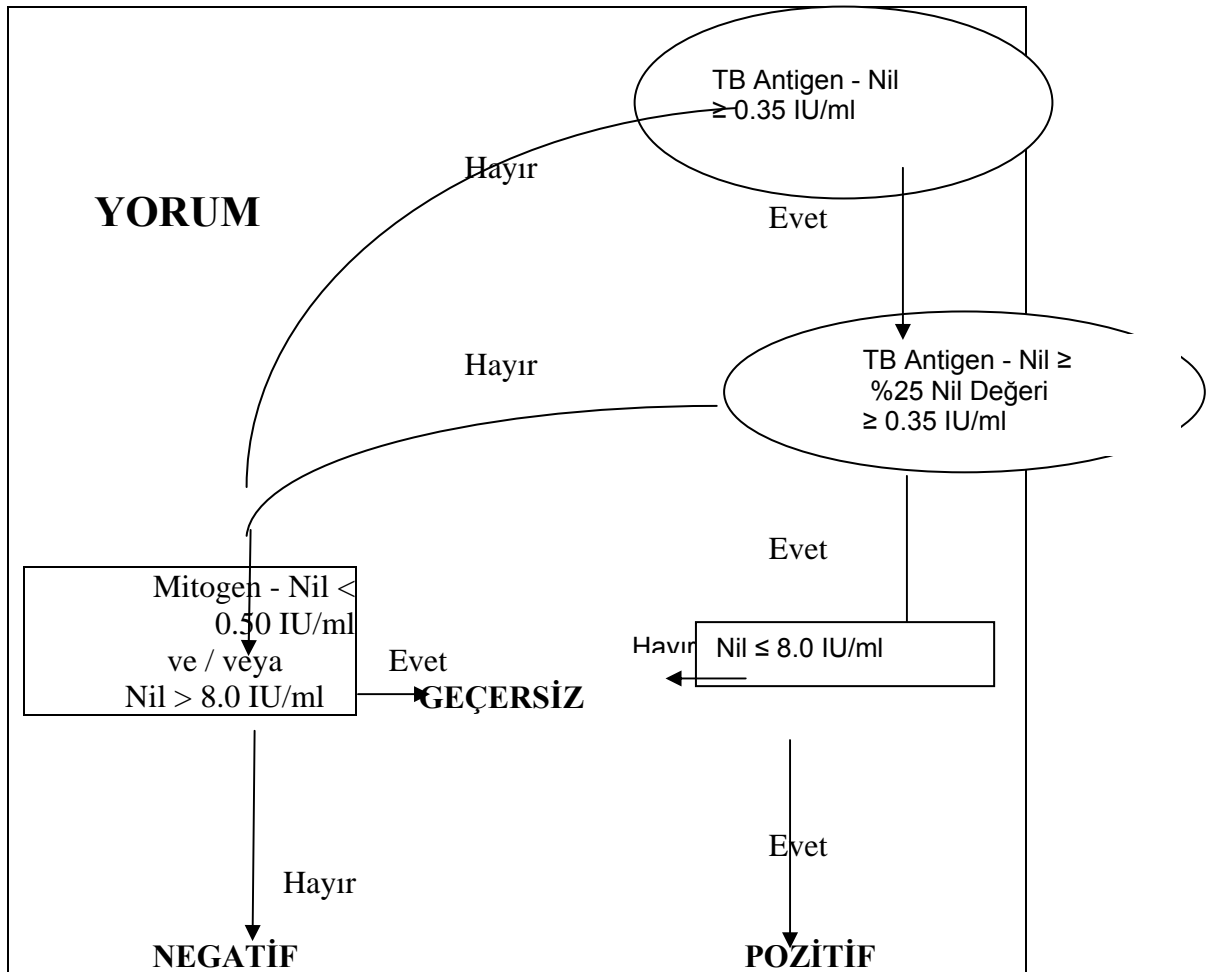
Testin doğruluğu, oluşturulan standart eğrisine bağlıdır. Bu nedenle test sonuçları değerlendirilmeden önce standart eğrisi değerlendirildi.

## ELISA Çalışmasının Geçerli Olabilmesi İçin

- Standart 1'in ortalama OD değeri  $\geq 0.600$  olmalıdır.
- Standart 1 ve Standart 2 OD değerlerinin tekrarları arasında  $\%CV \leq \% 15$  olmalıdır.
- Standart 3 ve Standart 4 OD değerlerinin, orta değerleri ile aralarında 0.040 birimden fazla fark olmamalıdır.
- Standartların Orta absorbans değerlerinden hesaplanan korelasyon katsayısı ( r )  $\geq 0.98$  olmalıdır.

QuantIFERON<sup>®</sup> TB Gold Analiz Programı, bu parametreleri kontrol eder ve raporlar. Yukarıda bahsedilen parametreler sağlanamamışsa ELISA testi geçersizdir ve tekrarlanması gerekir.

- Sıfır standartın ( green diluent) OD değeri  $\leq 0.150$  olması gerekmektedir. Bu değer,  $> 0.150$  ise plak yıkama prosedürü araştırılmalıdır.



Şekil 3: Testin doğruluğunu değerlendiren standart eğrisi

### 3.3.5.QuantiFERON-TB GOLD Tüp (QTF-IT) Testinin Sonuçlarının Yorumlanması

Quantiferon® TB Gold tüp testi sonuçları aşağıdaki kriterlere göre değerlendirilir.

**Tablo 67:** QuantiFERON® TB Gold tüp testi sonuçları değerlendirilmesi

Nil ( IU/ml)	Tb Antijen - Nil ( IU/ml)	Mitojen - Nil ( IU/ ml) <sup>1</sup>	Quantiferon® TB ( IU/ml)	Yorum
≤ 8.0	< 0.35	≥ 0.5	Negatif	<i>M. tuberculosis</i> enfeksiyonu olasılığı YOK
	≥ 0.35 ve < % 25 Nil Değeri	≥ 0.5		
	≥ 0.35 ve ≥ % 25 Nil Değeri	Her Durumda	Pozitif <sup>2</sup>	<i>M. tuberculosis</i> enfeksiyonu olasılığı VAR
	< 0.35	< 0.5	Geçersiz <sup>3</sup>	TB Antijen yanıtından dolayı sonuçlar geçersiz
	≥ 0.35 ve < % 25 Nil Değeri	< 0.5		
> 8.0 <sup>4</sup>	Her Durumda	Her Durumda		

<sup>1</sup> Mitojen pozitif kontrole yanıt ( kimi zaman TB antijene yanıt ) ELISA okuyucusunun okuma sınırının dışında olabilir. Bunun teste bir etkisi yoktur.

<sup>2</sup> *M. tuberculosis* enfeksiyonundan şüphe edilmediği durumlarda pozitif olan sonuçlar, orijinal plazma örneklerinin QuantiFERON® TB Gold ELISA kit ile yeniden çift olarak test edilmesi ile onaylanabilir. Yeniden test edilirken çiftlerden biri ya da her ikisinin pozitif çıkması durumunda sonuç pozitif olarak değerlendirilir.

<sup>3</sup> Problem Çözümleri bölümüne bakınız.

<sup>4</sup> Klinik Çalışmalarda görülmüştür ki bireylerin % 0.25i Nil Kontrolü için > 8.0 IU/ml IFN - $\gamma$  oluşturur.

Ölçülen IFN  $\gamma$  düzeyi hastalığın durumu, enfeksiyonun derecesi, bağışıklık yanıtı veya aktif hastalığa geçiş olasılığına ilişkilendirilemez.



### 3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS Windows 16.0 istatistik paket programı (SPSS Inc.Chicago) kullanıldı. Sonuçlar ortalama +/- standart sapma olarak verildi. Kategorik ölçümler (cinsiyet, TCT pozitifliği, QFT pozitifliği gibi) sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse (yaş gibi) ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde median(ortanca) ve alt-üst olarak özetlendi. Bağımsız olguların (olgu ile kontrol grubu) karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Testlerin geçerlilik güveni için tanıda altın standart olmadığından duyarlılık, seçicilik bakılmadı. İki tanı yönteminin(Tüberkülin Cilt Testi ve QFT) birbiriyle karşılaştırılmasında bağımlı gruplarda Ki Kare (Mc Nemar) istatistiği kullanıldı. Testler arasındaki(TCT,QFT) tutarlılık Kappa (k) analizi ile karşılaştırıldı.  $K=0,81-1.00$  ise mükemmel uyum;  $k=0.61-0.80$  ise iyi uyum;  $k=0.41-0.60$  ise orta,  $k=0.21-0.40$  ise zayıf  $k<0,2$  ise çok zayıf uyum olarak yorumlandı (107).  $p<0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

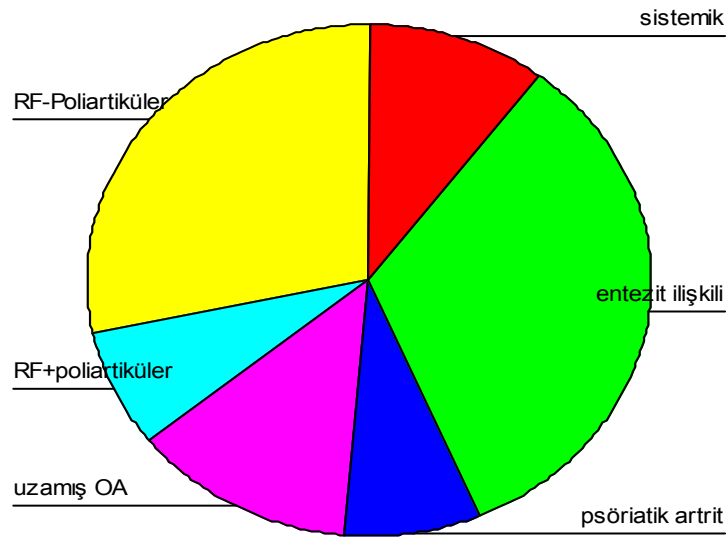
## **4. BULGULAR**

### **4.1. Demografik Özellikler**

Araştırmaya alınan Juvenil İdiopatik Artritli (JİA)'lı olguların (n=39) 18'i (% 46) erkek ve 21'i (% 54) kız idi. Ortalama yaşları  $11.1 \pm 4.2$  yıl (min: 2.2, max:17.9 yıl) idi. Kontrol grubunda 19'u erkek (% 47.5), 21'i kız (% 52.5) toplam 40 çocuk vardı. Ortalama yaşları  $10.3 \pm 3.9$  yıl (min: 2.2, max:17.9 yıl) idi.

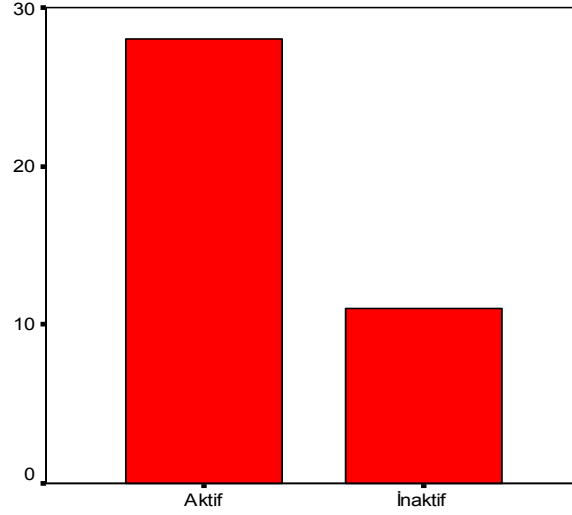
JİA'lı hastaların demografik özellikleri:

Hastaların 5'i sistemik JİA (% 12.5), 3'ü RF(+) poliaritiküler JİA (% 7.5), 11'i RF(-) poliaritiküler JİA (% 27.5), 13'ü entezitle ilişkili artrit (% 32.5), 5'i uzamış oligoartiküler JİA (% 12.5) ve 3'ü (% 7.5) psöriatik artrit tanısıyla izlenmekte olan hastalardı.



**Şekil 4:** Hastaların Altgruplarına Göre Dağılımı

Hastaların 28'i (% 70) aktif, 12'si (% 30) inaktif (ilaç altında remisyonda) seyreden olgulardı. İlaçsız remisyonda olan JİA hasta grubu araştırmaya dahil edilmedi.



**Şekil 5:** Hasta İ Aktivasyonuna Göre Oranları

Hastaların % 46'sı (n:18) metotreksat (MTX), %20'si (n:8) sülfasalazin, %5'i (n:2) steroid, %12,5' i (n:5) MTX+sülfasalazin, %7,5'si (n:3) MTX+ steroid, %7,5'si (n:3) steroid+sülfasalazin kullanmakta idi.

**Tablo 7:** Juvenile İdiopatik Artritli Hastaların Özellikleri

JİA altgrup	n	%
Uzamış Oligoartiküler	5	12.5
Entezit ilişkili	13	32.5
RF (+) Poliartiküler	3	7.5
RF(-) Poliartiküler	11	27.5
Psöriatik	3	7.5
Sistemik	5	12.5
<b>Aldıkları Tedaviler</b>		
MTX	18	6
Sulfosalazin	8	20
Steroid	2	5
MTX + Steroid	3	7.5
MTX + Sulfosalazin	5	12.5
Steroid + Sulfosalazin	3	7.5

JİA'lı olguların % 33'ünün (n:13) bir BCG aşısı varken, % 67'sinin (n:26) iki BCG aşısı mevcuttu. Kontrol grubunun % 40'ının (n:16) bir BCG aşısı varken, % 60'ının (n:26) iki BCG aşısı mevcuttu.

Hasta grubunda TCT 20 olguda  $\leq 4$ mm, 8 olguda 5-9 mm, 11 olguda  $\geq 10$  mm. Kontrol grubunda TCT 27(%67.5) olguda  $<14$  mm, 13 olguda(%27.5)  $\geq 15$  mm. bulundu.

Hasta grubunun TCT ortalaması 5,8 mm ( $\pm 5,7$ mm). Kontrol grubunun TCT ortalaması 10,7 mm ( $\pm 4,5$ mm) idi.

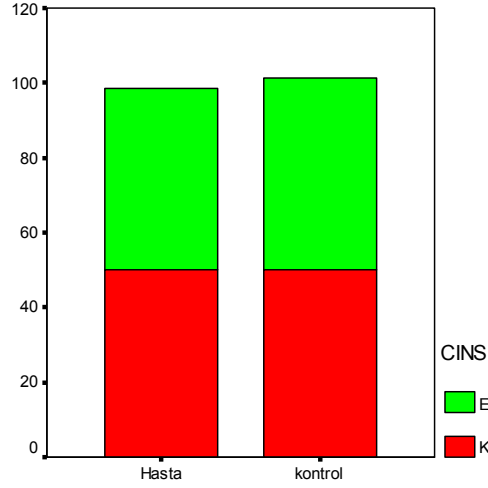
Tüberkülin cilt testi sonucu negatif olduğu halde QFT testi pozitif çıkan 2 olguya aktif tüberküloz taraması ve aile taraması yapıldı. Tetkikleri normal olan ve aile taraması sonucu indeks vaka saptanmayan bu olgulara kemoproflaksi verildi.

**Tablo 8:** Hasta ve Kontrol Grubunun Özellikleri

		<b>JIA</b>	<b>Kontrol</b>	<b>p</b>
<b>Yaş,</b> <b>(ortalama <math>\pm</math> SD yıl)</b>		11 ( $\pm 4,2$ )	11 ( $\pm 3,8$ )	0.373
<b>Kız</b>		%54	%52,5	0.905
<b>BCG aşılması</b>	<b>1 aşı</b>	% 33 (n=13)	% 67 (n=26)	0.539
	<b>2 aşı</b>	% 40 (n=16)	% 60 (n=24)	
<b>TCT pozitifliği</b>				
JIA $\geq 10$ mm		% 28 (n=11)	% 32,5 (n=13)	
Kontrol $\geq 15$ mm				
<b>TCT ortalaması (mm)</b>		5.8	10.7	0.000
<b>QFT pozitifliği</b>		%5 (n=2)	%2.55 (n=1)	0.54

## 4.2. Sonuçlar

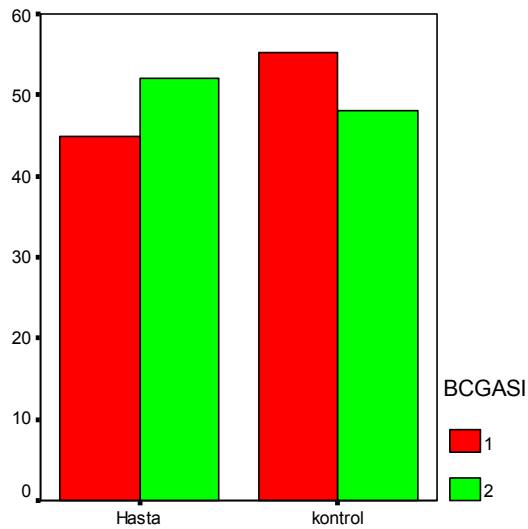
1. Hasta grubu ile kontrol grubunun cinsiyetleri arasında fark yoktu ( $p= 0.905$ ).



**Şekil 6:** Hasta ve Kontrol Grubunun Cinsiyet Oranı

2. Hasta grubu ile kontrol grubunun yaş ortalamaları arasında fark yoktu ( $p=0.356$ )

3. Hasta ve kontrol grubu arasında BCG aşı sayısı arasında fark yoktu ( $p=0.539$ )

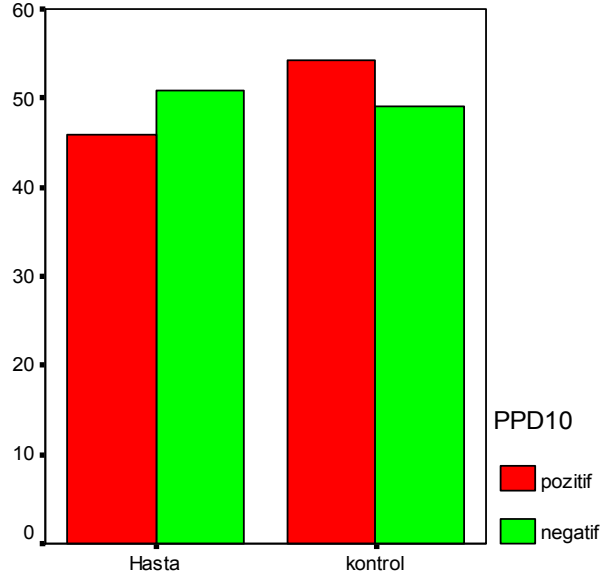


**Şekil 7:** Hasta ve Kontrol Grubu BCG Aşı Oranları

4. Hasta grubunda TCT pozitifliği % 28, kontrol grubunda %32.5 olarak bulundu.

5. JİA hasta grubu ile kontrol grubu arasında TCT pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu ( $p = 0.67$ ).

6. TCT negatifliği için hasta grubunda (%72) kontrol grubunda (%67,5) göre anlamlı fark yoktu.



**Şekil 8:** Hasta ve kontrol Grubu TCT Oranları

7. Hasta grubunun TCT ortalaması (5,8 mm) ile kontrol grubunun TCT ortalaması (10,7) mm arasında anlamlı fark saptandı ( $p=0.000$ ).

8. Hasta grubunda hastalık aktivitesine göre aktif olanlarda TCT negatiflik oranı (% 82) inaktif olanlara göre (%45) anlamlı olarak fazla bulundu ( $p=0.037$ ).

9. TCT'nin anerjik (0 mm) olması 39 hastanın 15 tanesinde (% 38) görülürken, bu gruptaki 15 hastadan 14 tanesinde (% 93) hastalığın aktif olduğu gözlemlendi.

**Tablo 9:** Hastalığın aktivasyon durumuna göre TCT değerlendirmesi

	TCT <10mm		TCT ≥ 10mm		Toplam	
	n	%	n	%	n	%
Aktif	23	82*	5	17	28	100
İnaktif	5	45*	6	55	11	100
Toplam	28	72	11	28	39	100
p: 0.037 *						

10. Hasta grubunda TCT endürasyonu ile hastalık aktivitesini gösteren ESH yüksekliği arasında negatif korelasyon bulundu ( $r=-0.325$ ,  $p=0,044$ )

11. Hasta ve kontrol grubu arasında QFT pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı ( $p= 0.541$ ).

12. Tüberkülin Cilt Testi ve QFT testleri arasındaki tutarlılık hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda zayıf bulundu (sırasıyla  $k=0.06$  ve  $k=0.10$ ).

**Tablo 10:** Hasta Grubunda Tüberkülin Cilt Testi ve QuantiFERON-TB-Gold In Tube Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Juvenile İdiopatik Artrit		QFT-Gold IT					
		Pozitif ( $\geq 0,35$ IU/mL)		Negatif ( $< 0,35$ IU/mL)		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
TCT	$\geq 10$ mm	0	0	11	100	11	100
	$< 10$ mm	2	7	26	93	28	100
Toplam		2	5	37	95	39	100
Kappa: 0.06							

**Tablo 11:** Kontrol Grubunda Tüberkülin Cilt Testi ve QuantiFERON-TB-Gold In Tube Testi Sonuçlarının Karşılaştırılması

Kontrol		QFT-Gold IT					
		Pozitif ( $\geq 0,35$ IU/mL)		Negatif ( $< 0,35$ IU/mL)		Toplam	
		n	%	n	%	n	%
TCT	$\geq 15$ mm	1	8	12	92	13	100
	$< 15$ mm	0	0	27	100	27	100
Toplam		1	2.5	39	97,5	40	100
Kappa: 0.10							

13. Hasta grubunda TCT negatif olanlarda QFT pozitifliği [TCT(-)/QFT(+)] %7 (2/28).
14. Tüberkülin Cilt Testi anejik olduğu halde QFT testi pozitif iki hastanın biri sistemik diğeri poliartiküler tip JİA izlenen hastalardı.

**Tablo 12:** Hastalığın Alt Tip ve Aktivasyon Durumuna Göre Tüberkülin Cilt Testi ve QuantiFERON-TB-Gold In Tube Testi Sonuçları

JİA altgrupları		TCT <10mm	TCT ≥ 10mm	QFT-Gold IT (≥ 0,35 IU/mL) (+)
<b>Sistemik JİA</b>	aktif	0	4	1
	inaktif	0	0	0
<b>Entezit ilişkili JİA</b>	aktif	2	7	0
	inaktif	3	1	0
<b>Psöriatik</b>	aktif	0	2	0
	inaktif	1	0	0
<b>Uzamış OA JİA</b>	aktif	0	2	0
	inaktif	1	2	0
<b>RF+poliartiküler</b>	aktif	0	1	0
	inaktif	1	1	0
<b>RF-poliartiküler</b>	aktif	3	7	1
	inaktif	0	1	0
Toplam		11	28	2



### 3. TARTIŞMA

Tüberkülozun yaygın olduğu toplumlarda özellikle Juvenil İdiopatik Artrit gibi *M.tuberculosis* ile enfekte olduktan sonra aktif hastalık geliştirme riski yüksek olan kişilerde Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE) doğru biçimde teşhis edilmelidir.

Araştırmamızda Juvenil İdiopatik Artrit tanısı ile izlenen 39 hasta ile 40 sağlıklı kontrol arasında Latent Tüberküloz enfeksiyonu öngörüsü açısından Tüberkülin cilt testi ve IFN- $\gamma$  bazlı testlerden ELİSA yöntemine dayanan QFT-Gold (tüplü metod) (Cellestis Ltd., Carnegie, Victoria, Australia) testi arasında tanı koymada bir farklılık olup olmadığını araştırmak amaçlanmıştır.

Bu konuyla ilgili olarak oldukça fazla sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen araştırmamız JİA hastalarında yapılan ilk çalışma olma özelliğindedir.

BCG ile aşıllı bireylerde TCT pozitifliğini belirleyen eşik değer bulunmakla birlikte TCT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü toplumlar arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Ancak LTBE tanısında altın standartta bir test olmadığı için, testlerin özgüllük ve duyarlılığını kestirebilmek güçtür. Bu nedenle diğer çalışmalarda olduğu gibi iki test arasındaki uyum değerlendirilmiştir.

Araştırma grubunun TCT yanıtları değerlendirildiğinde hasta grubunun TCT'si  $\geq 10$ mm olanlar %28,  $< 9$ mm olanlar %72 bulunmuştur. Hasta grubunun TCT ortalaması (5,8 mm) ile kontrol grubunun TCT ortalaması (10,7 mm) arasında anlamlı fark saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda da hastalığın doğası gereği ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak Romatoid Artritli hastalarda TCT yanıtının yetersiz olduğu gösterilmiştir (19). Bu sonuç araştırmamızda da uyumlu bulunmuştur.

Hasta grubunda hastalığı aktif olanlarda TCT negatiflik oranı inaktif olanlara göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Hasta grubunda TCT'si anerjik (0mm) olanların oranı %38'i bulurken bu hastaların da %93'ünün hastalığının aktif olduğu saptanmıştır. Hasta grubunda TCT endürasyonu ile ESH yüksekliği arasında negatif korelasyon bulunması hastalığın özellikle aktif olduğu dönemde TCT'ye yanıtın yetersiz kaldığını desteklemektedir (17).

Çocuklarda IFN- $\gamma$  bazlı testler ve TCT'nin uyumu değerlendirildiğinde çalışmalarda geniş bir uyum aralığı ( $\kappa=0,08-0,73$ ) olduğu görülmektedir. Araştırmamızda testler arası uyum hem hasta grubunda ( $\kappa=0,06$ ) hem de kontrol grubunda ( $\kappa =0,10$ ) zayıf bulunmuştur. Mazurek ve ark. çok merkezli bir çalışmada, değişik enfeksiyon riski taşıyan 1226 erişkine, QuantiFERON-TB'i (PPD kullanarak)

ve TCT'i uygulamış, testler arasında uyumu %83 olarak bildirmiştir(k=0,60). Ancak TCT testi pozitif olanlarda uyum (QTF testinin de pozitif olması) %65 iken, TCT testi negatif olanlarda uyum (QTF testinin de negatif olması) %90 olarak bulunmuştur (172). Fiette va ark. da, değişik riskler taşıyan 258 kişide QuantiFERON-TB'i (PPD kullanarak) değerlendirmiş ve toplam uyumu %78 saptamışlardır(k=0,58) (173). Başka bir çalışmada Avustralya'da beş hastanede çalışan 358 sağlık personeli LTBI açısından QFT-Gold ve TDT ile taranmış, bu iki testin performansı karşılaştırılmış, QFT-Gold pozitifliği TDT'ye göre daha az (%6,7 vs %33) ve her iki testin uyumu zayıf olarak bulunmuştur (174). Korede sağlıklı kişilerde yapılan bir çalışmada TCT ve IFN- $\gamma$  bazlı testlerin uyumunun zayıf olduğu (k=0,16) bildirilmiştir.

Araştırmamızda QFT ve TCT testleri arasındaki tutarlılık hem hasta grubunda (26/39) (k=0.06), hem de kontrol grubunda (28/40)(k=0.10) zayıf bulunmuştur. Bu sonuçlar da literatürdeki birçok çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Düşük Tüberküloz insidansının bulunduğu ülkelerden Danimarka'da ve Birleşik Krallıklar'da yapılan çalışmalarda TCT ve IFN- $\gamma$  testler arasındaki uyum (k=0,87,k=0,72) iyi olarak değerlendirilmiştir (11,175). New York'da 207 çocuğun tarandığı bir çalışmada hem TCT hem de QFT-Gold test arasında, negatif test sonuçları açısından iyi bir ilişki bulunurken, TCT pozitiflerin sadece %23'ünde QFT-Gold pozitif olarak saptanmıştır (174). Pozitif QFT-TB Gold test sonuçlarının, *M. tuberculosis* temas sıklığı ile arttığı, yeni temas öyküsü olan çocuklarda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Ülkemiz gibi tüberkülozun yaygın olarak görüldüğü ülkelerde bu uyumluluk oranları değişebilir. Converse ve arkadaşlarının IV ilaç kullanıcıları üzerinde yaptığı bir çalışmada anejisi olan grupta ölçülen IFN- $\gamma$  seviyesinin, hücre aracılıklı immün cevabı cilt testine göre daha iyi belirlediği gösterilmiştir (176).

Çalışmalarda elde edilen verilere göre TCT pozitif ve QTF testi negatif olan sonuçlar; tüberküloz dışı mikobakteri (NMT) ile maruziyet ya da BCG aşılması lehine değerlendirilmiştir. TCT negatif QTF testi pozitif olan sonuçlar ise; QTF testinin cilt testine göre tüberküloz temasını ortaya koymada daha sensitif oluşuna bağlanmıştır(6).

JİA hasta grubunda TCT negatif olan 28 hastanın 2'sinde (%7) QFT pozitif [TCT(-)/QFT(+)] olup bu olguların TCT'sinin anejik olması dikkate alınması gereken bir bulgudur. Bu sonuç iki hastanın *M. tuberculosis* ile enfekte olduğunu göstermesi açısından önemlidir. Juvenil İdiopatik Artrit'te hastalığın doğası gereği immün sistem baskılandığı için TCT yalancı negatifliği ortaya çıkmakta, bu nedenle bu hastalara

QFT testi uygulandığında pozitif bulunanların latent tüberküloz olduğu kabul edilerek tetkik ve tedavi edilmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Hastalarda LTBE saptanması ve koruyucu tedavi verilmesi hasta güvenliği açısından önemlidir. Bu hastalarda gerek hastalığın bağışık sistemi baskılayıcı özelliği, gerekse kullanılan ilaçların bunu artırması, intrasellüler bir mikroorganizma olan M.tuberculosis enfeksiyonu riskinin doğru olarak ortaya konulması gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Bu nedenle bu iki olgumuza aktif tüberküloza yönelik tetkiklerini tamamladıktan sonra INH profilaksisi verilmiştir.

Yapılan çalışmalarda da tüberküloz gelişimini öngörmede IFN- $\gamma$  bazlı testlerin TCT'ye göre daha duyarlı olduğu bulunmuştur (158). Özellikle ülkemize özgü olan yüksek oranda BCG aşıllı popülasyonda LTBE enfeksiyonunu erken saptamada bu testlerin TCT'ye göre daha yüksek özgüllükte ve duyarlılıkta olduğu sonucuna varılmıştır (177). Yine Romatoid artritli (178) ve immünsüpresif tedavi alan sistemik otoimmün hastalığı olan hastalarda da yapılan çalışmalarda benzer sonuçlara varılmıştır (21).

Tüberkülin cilt testi ile negatif sonuçların immünsüpresyona bağlı olup olmadığını saptamak mümkün değildir. JİA gibi immünsüpresif hasta grubunda yetersiz T hücre yanıtı nedeniyle QFT yanıtı da yetersiz kalabilir mi gibi sorular hala yapılması gereken kontrollü ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu ortaya koymaktadır. Ancak IFN- $\gamma$  testlerinde pozitif kontrole eklenen mitojene cevap gözlenmemesi, TCT ile saptanması mümkün olmayan immünsüpresyona bağlı negatifliklerin de açığa çıkmasını sağlar (11). Çalışmalarda immünyetmezlikli hastalarda veya çok küçük yaş grubunda (<2 yaş) interferon salınımında yetersizlik nedeniyle belirsiz sonuçlar görülmüştür. Çalışmamızda belirsiz (*indeterminate*) sonuca rastlanmamıştır. Olgu ve kontrol grubu arasında QFT pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç, olgu sayımız sınırlı olmakla birlikte immün süpresyon nedeniyle yetersiz yanıt olmadığını düşündürmektedir.

QTF-G'un TCT'ine göre tek hasta viziti gerektirmesi, *invivo* değil *invitro* bir test olduğundan hastaya yabancı madde enjeksiyonuna gerek olmaması, uygulayıcı/gözlemci hatasından etkilenmemesi, yanlış pozitiflik oranının düşük olması, BCG aşılmasından etkilenmemesi, Booster etkisi gözlenmemesi gibi üstünlükleri vardır. Diğer yandan, QTF-G testinin uygulanmasında bir laboratuvar ortamı (ELISA cihazı vs.) olması ve hastadan kan alınmasını gerektirmesi gibi zorunluluklar da söz konusudur.

Juvenil İdiopatik Artritli çocuk grubunda LTBE tanısında IFN- $\gamma$  bazlı testleri değerlendiren ilk çalışma olması çalışmamızın kuvvetli yanısıdır. Bu hasta grubunda TCT pozitif gruptan çok, TCT negatif çocuklarda IFN- $\gamma$  bazlı testlerin öncelikle değerlendirilmesi uygun olabilir. Burada dikkate alınması gereken önemli bir nokta da, JİA alt guruplarından özellikle sistemik ve poliartiküler tipte olan çocuklarda TCT negatif (anerjik) bulunmasının tüberküloz enfeksiyonunu ekarte ettirmemesi gerektiğini bilmektir. Bu açıdan çalışmamıza tekrar baktığımızda, gelecekte yapılması gereken benzer araştırmaların daha çok sistemik ve poliartritli JİA alt gurupları üzerine yoğunlaşılmasını ortaya koyması açısından önemlidir.

Bu çalışmadan çıkan sonuca göre JİA'lı çocuklarda gerek hastalığın yol açtığı, gerekse kullanılan ilaçların neden olduğu immüsupresyon nedeniyle TCT yanıtı LTBE tanısını koymada yetersiz kalabilmektedir. Özellikle anti TNF tedavisi başlanan sistemik ve poliartritli hastalarda kemoproflaksi tüberküloz reaktivasyonunu önleme açısından önemlidir. Tüm JİA'lı hastalara tanı anında ve özellikle anti TNF tedavi başlanması düşünüldüğünde TCT yanı sıra, IFN- $\gamma$  bazlı testlerin de yapılması tüberküloz enfeksiyonunun kontrolü açısından önemlidir. Bu saptamayı desteklemek için daha çok olguda yapılan uzun süreli izlem çalışmalarına gereksinim vardır.

## **6. KAYNAKLAR**

1. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. JAMA 1999; 282: 677–86.
2. WHO. Global DOTS plan. Progress in TB control in high burden countries, 2001. World Health Organization. WHO/CDS/TB/2001.11
3. R.E.B Taylor, A J Cant and J E Clark. Potential effect of NICE tuberculosis guidelines on paediatric tuberculosis screening Arch. Dis. Child. 2008;93;200-203.
4. Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, et al. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with Mycobacterium tuberculosis in children. Thorax 2006;61:616–20.
5. Pai M. Alternatives to the tuberculin skin test: interferon gama assay in the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection. Indian Journal of Medical Microbiology, (2005) 23 (3):151-158
6. Mazurek, et al. Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection. JAMA 2001;286:1740–7.
7. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet 2000; 356: 1099–1104.
8. Pai M, Riley LW, Colford JMJ. Interferon gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. Lancet Infect Dis 2004;4:761–76.
9. Liebeschuetz S, et al. Diagnosis of tuberculosis in South African children with a Tcell- based assay: a prospective cohort study. Lancet 2004;364:2196–203.
10. Takahashi H et al. Interferon gama assay for detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients during infliximab administration. Rheumatol Int (2007) 27:1143–1148.
11. Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 65–69.
12. D.Ozdemir et al. Comparision of the tuberculin skin test and the quantiferon test for latent mycobacterium tuberculosis infections in health care workers in Turkey. Jpn.J.Infect.Dis.60,102-105,2007

13. Sellam J et. al, Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66; 1610-1615.
14. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A (2005) Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 54:49–55.)
15. Mori et al. Specific Detection of Tuberculosis Infection. An Interferon-based Assay Using New Antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:59–64.
16. Cicek C et al. Comparison of a QuantiFERON-TB test with tuberculin skin test in patients of latent and active tuberculosis infection. *Turkish Journal of Infection* 2006; 20 (1): 15-18.
17. Höyeraal H. M. Impaired delayed hypersensitivity in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1973;32;331-336.
18. Jennings J. Proceedings: Defective cellular immunity in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1975 Apr;34(2):196.
19. D Ponce de León et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64;1360-1361.
20. Joven B.E, Almodo´ R, Galindo M, Mateo I, Pablos J.L. Does anti-tumour necrosis factor a treatment modify the tuberculin PPD response? *Ann Rheum Dis* 2006;65:699.
21. Matulis G, Juni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen-specific interferon c assay *Ann Rheum Dis* 2008;67:84–90.
22. T.C Sağlık Bakanlığı Verem Savaş daire Başkanlığı. Türkiyede Tuberkülozun kontrolü için başvuru kitabı. 2003
23. Petty RE, Cassidy TJ. Chronic arthritis. In: Cassidy TJ, Petty RE (eds) *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier Saunders Company, Fifth edition 2005:206-341
24. Miller ML, Cassidy JT. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: Behrman R.E, Kliegman R.M, Jenson H.B (eds) *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 18th ed. 2008 p.1001-1011

25. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007 ;33:441-70.
26. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007;369:767-78.
27. Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Jüvenil İdyopatik Artrit. *Klinik Gelişim Dergisi* 2006;19:1:7-22
28. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001
29. Oen K, Comparative epidemiology of the rheumatic diseases in children. *Current Opinion in Rheumatology* 2000,12:410–414.
30. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM,et. al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1974-84.
31. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O et al. Prevalance of JCA and Familial Mediterranean Fever in Turkey: A field study. *J Rheumatol* 1998;25:2445-9.
32. Fujikawa S, Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 242–4.
33. Gadoth N, Hershkovitch Y. Rheumatoid arthritis during the first year of life. A case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 1979;132:115-118.
34. Kimme L. Hyrich Infectious agents in chronic rheumatic diseases *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:300-304.
35. Nocton JJ, Miller LC, Tucker LB, Schaller JG. Human parvovirus B19-associated arthritis in children. *J Pediatr* 1993;122:186-190.
36. Taylor HG, Borg AA, Dawes PT. Human parvovirus B19 and rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1992;11:548-50.
37. Takahashi Y, Murai C, Shibata S, et al.: Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:8227–8232.
38. Chantler JK, Tingle AJ, Petty RE. Persistent rubella virus infection associated with chronic arthritis in children. *N Engl J Med* 1985;313: 1117-1123.
39. Hyrich KL, Inman RD. Infectious agents in chronic rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2001; 13:300-4.
40. 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.

41. Berman A, Cahn P, Perez H, et al: Human immunodeficiency virus infection associated arthritis: clinical characteristics. *J Rheumatol* 1999;26:1158-1162.
42. Pope JE, Stevens A, Howson W, et al. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. *J Rheumatol* 1998;25:1687-93
43. Howson CP, Katz M, et al. Chronic arthritis after rubella vaccination. *Clin Infect Dis* 1992;15:307-12.
44. Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis Rheum* 1999;42:1843-53.
45. Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Current Opinion in Rheumatology* 2004;16:588–594.
46. Wordsworth P. Genes in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:845-63.
47. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:265-272.
48. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, Woo P: 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;102:1369-1376.
49. Fife MS, Gutierrez A, Ogilvie EM, et. al. Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Research Therapy*. 2006;8:R148.
50. Donn R, Alourfi Z, De Benedetti F, Meazza C, 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; 46:2402-2409.
51. 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: 1398–1407.
52. (D17) Ozen S, Bakkaloglu A, Yilmaz E, et al.: Mutations in the gene for familial Mediterranean fever: do they predispose to inflammation? *J Rheumatol* 2003, 30: 2014–2018.
53. Mason T, Rabinovich CE, Fredrickson DD, et al: Breast feeding and the development of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1166-1170.



54. Mangge H, Schauenstein K. Cytokines in juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *Cytokine*. 1998;10:471-80.
55. Kamphuis S, Kuis W, de Jager W, et al Tolerogenic immune responses to novel T-cell epitopes from heat-shock protein 60 in juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2005; 366: 50–56.
56. Muzaffer MA, Dayer JM, Feldman BM, et.al. Differences in the profiles of circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin 1 receptor antagonist reflect the heterogeneity of the subgroups of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2002 ;29:1071-8.
57. Lepore L, Pennesi M, Saletta S, Perticarari S, Presani G, Prodan M. Study of IL-2, IL-6, TNF alpha, IFN gamma and beta in the serum and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12: 561–5.
58. De Benedetti F, Massa M, Robbioni P, Ravelli A, Burgio GR, Martini A. Correlation of serum interleukin-6 levels with joint involvement and thrombocytosis in systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1991; 34: 1158–63.
59. De Benedetti F, Massa M, Pignatti P, et.al.Elevated circulating interleukin-7 levels in patients with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22:1581-5.
60. Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3762–71.
61. Meazza C, Travaglini P, Pignatti P, et al. Macrophage migration inhibitory factor in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 232–37.
62. Zeggini E, Thomson W, Kwiatkowski D et al. Linkage and association studies of single-nucleotide polymorphism-tagged tumor necrosis factor haplotypes in juvenile oligoarthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2002; 46: 3304–3311.
63. Kuis W, Heijnen CJ, Hogeweg JA, et al: How painful is juvenile chronic arthritis? *Arch Dis Child* 1997;77:451-453.
64. Cabral DA, Tucker LB: Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr* 1999;134:53-57.
65. Ronchezel MV, Hilário MO, Goldenberg J, et al. Temporomandibular joint and mandibular growth alterations in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1995;22:1956-1961.

66. Ross AC, Edgar MA, Swann M, et al. Scoliosis in JCA. *J Bone Joint Surg* 1987; 69B: 175-8
67. Frosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis--from pathophysiology to treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:121-5.
68. Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *The Journal of Experimental Medicine* 2005;9:1479–86.
69. Yokota S, Miyamae T, Imagawa T et al. Therapeutic efficacy of humanized recombinant anti-interleukin-6 receptor antibody in children with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2005;52: 818–825.
70. Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 271–75.
71. Sherry DD, Mellins ED, Wedgewood RJ. Decreasing severity of chronic uveitis in children with pauciarticular arthritis. *Am J Dis Child* 1991;145:1026–8.
72. Ferucci ED, Majka DS, Parrish LA, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 ;52:239-46.
73. Athreya BH, Ostrov BE, Eichenfield AH, Goldsmith DP. Lymphedema associated with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:1338-1340.
74. Bardare M, Falcini F, Hertzberger-ten Cate R, et al: Idiopathic limb edema in children with chronic arthritis: a multicenter report of 12 cases. *J Rheumatol*. 1997;24:384-388.
75. Vostrejs M, Hollister JR. Muscle atrophy and leg length discrepancies in pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Dis Child* 1988;142:343-345.
76. Goldenberg J, Ferraz MB, Pessoa AP, et al. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol* 1992;34:57-62.
77. Alukal MK, Costello PB, Green FA. Cardiac tamponade in systemic juvenile rheumatoid arthritis requiring emergency pericardiectomy. *J Rheumatol* 1984;11:222-225.
78. Yancey CL, Doughty RA, Cohlman BA, Athreya BH. Pericarditis and cardiac tamponade in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1981;68: 369-373.
79. Jan J.E, Hill R.H, Low M.D, et al. Cerebral complications in juvenile rheumatoid arthritis C.M.A. *Journal* 1972;7: 107.

80. Guraraj AK, Chard RP. Cerebral infarction in juvenile arthritis. *Clin Neurol Neurosurgery* 1988;90: 261-263.
81. Rudolf MC, Genel M, Tamborlane WV Jr, Dwyer JM. Juvenile rheumatoid arthritis in children with diabetes mellitus. *J Pediatr* 1981;99:519-524.
82. Jenkins EA, Hull RG, Gray RE, Hall MA, Ansell BM. Diabetes mellitus and myasthenia gravis in a patient with systemic onset juvenile chronic arthritis. *J R Soc Med* 1989;82:368-369.
84. Dhib M, Prieur AM, Courville S, et al. Crescentic Glomerulonephritis in Juvenile Chronic Arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:1636-1640.
85. Juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. Kesen MR, Setlur V, Goldstein DA. *Int Ophthalmol Clin.* 2008;48:21-38. Review.
86. Kotaniemi K, Savolainen A, Karma A, Aho K. Recent Advances in Uveitis of Juvenile Idiopathic Arthritis . *Surv Ophthalmol.* 2003 ;48:489-502.
87. Kanski J.J. Screening for uveitis in juvenile chronic arthritis. *British Journal of Ophthalmology* 1989;73: 225- 228.
88. Rosenberg AM, Hauta SA, Prokopchuk PA et al. Studies on associations of ANA with an uveitogenic peptide of retinal S antigen in children with uveitis. *J Rheumatology* 1996;23:370-373.
89. Mollnes TE, Paus A: Complement activation in synovial fluid and tissue from patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986;29:1359-1364.
90. Giannini EH, Brewer EJ: Poor correlation between the erythrocyte sedimentation rate and clinical activity in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1987;6:197-201.
91. Hussein A, Stein J. C reactive protein assessment of disease activity in JRA. *Scand J Rheumatol* 1987;16:101-5.
92. Jarvis JN, Pousak T, Krenz M, et al: Complement activation and immune complexes in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:114-117.
93. Jiang K, Chen Y, Xu CS, et al: T cell activation by soluble C1q-bearing immune complexes: implications for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2003;131: 61-67.
94. Rossen RD, Brewer EJ, Person DA, et al: circulating immune complexes and antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1977;20:1485-1490.

95. Southwood T. Juvenile idiopathic arthritis: clinically relevant imaging in diagnosis and monitoring *Pediatr Radiol* (2008) 38 (Suppl 3):S395–S402.
96. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;109: 109-15.
97. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20:279-300.
98. De Silva B, Banney L, Uttley W, et al.: Pseudoporphyria and nonsteroidal antiinflammatory agents in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Dermatol* 2000, 17:480–483.
99. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2003;88:197-200.
100. Ravelli A, Viola S, Ramenghi B, et al. Radiologic progression in patients with juvenile chronic arthritis treated with methotrexate. *J Pediatr* 1998;133:262–5.
101. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH. The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1999 Jan;134(1):47-52.
102. Cron RQ, Sherry DD, Wallace CA: Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 1998;132:901–902.
103. Schmeling H, Stephan V, Burdach S, Horneff G. Pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis and effects of methotrexate therapy. *Z Rheumatol*. 2002;61:168-72.
104. Ravelli A, De Benedetti F, Viola S & Martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporin. *The Journal of Pediatrics* 1996; 128: 275–278.
105. Savolainen HA, Kautiainen H, Isomaki H et al. Azathioprine in patients with juvenile chronic arthritis: a long-term follow up study. *The Journal of Rheumatology* 1997; 4(12): 2444–2450.
106. Wallace CA, Sherry DD. Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40:1852–1855.
107. Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, Petty R, et. al. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005 ;52:554-62.

108. Cleary AG, Murphy HD, Davidson JE. Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2003;88:192-6. Review.
109. Allen RC, Gross KR, Laxer RM, et al. Intraarticular triamcinolone hexacetonide in the management of chronic arthritis in children. *Arthritis Rheum* 1986;29:997–1001.
110. Breit W, Frosch M, Meyer U, Heinecke A, Ganser G. A subgroup-specific evaluation of the efficacy of intraarticular triamcinolone hexacetonide in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2696-2702.
111. Eberhard BA, Sison MC, Gottlieb BS, Ilowite NT. Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetoneide in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*.2004;31:2507-12.
112. Zulian F, Martini G, Gobber D, et. al. Triamcinolone acetoneide and hexacetonide intraarticular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double blind trial. *Rheumatology* 2004; 43: 1288-1291.
113. Intraarticular triamcinolone in juvenile idiopathic arthritis. Unsal E, Makay B. *Indian Pediatr*. 2008;45:995-7.
114. Southwood TR. ABC of rheumatology: arthritis in children. *BMJ* 1995;310:728–32.
115. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M, at al: Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007;57:756-761.
116. Elwood RL, Pelszynski MM, Corman LI. Multifocal septic arthritis and osteomyelitis caused by group A Streptococcus in a patient receiving immunomodulating therapy with etanercept. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22 :286-288.
117. Lahdenne P, Vahasalo P & Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003; 62:245–247.
118. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, et al. Adalimumab is safe and effective during long-term treatment of patients with juvenile rheumatoid arthritis: results from a 2-year study. *Arthritis Rheum* 2007; 56:S292.
119. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008;2:372:383-91.

120. Cinarello CA. Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. *Current Opinion in Pharmacology* 2004;4:378–385.
121. Baslund B, Tvede N, Danneskoild-Samsøe B et al. Targeting interleukin-15 in patients with rheumatoid arthritis: a proof-of-concept study. *Arthritis and Rheumatism* 2005; 52:2686–2692.
122. Verbsky JW, White AJ. Effective use of the recombinant interleukin 1 receptor antagonist anakinra in therapy resistant systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology* 2004;10:2071–5.
123. Okuda Y, Takasugi K. Successful use of a humanized antiinterleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, to treat amyloid A amyloidosis complicating juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54: 2997–3000.
124. De Kleer IM, Brinkman DM, Ferster A, et al: Autologous stem cell transplantation for refractory juvenile idiopathic arthritis: analysis of clinical effects, mortality, and transplant related morbidity. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1318-1326.
125. Wulffraat NM, Vastert B & Tyndall A. Treatment of refractory autoimmune diseases with autologous stem cell transplantation: focus on juvenile idiopathic arthritis. *Bone Marrow Transplantation* 2005; 35(supplement 1): S27–S29
126. Petty RE. Prognosis in children with rheumatic diseases: justification for consideration of new therapies. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:739–42.
127. Zak M, Pedersen FK: Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2000, 39:198–204.
128. Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, et. al. The Early Pattern of Joint Involvement Predicts Disease Progression in Children With Oligoarticular (Pauciarticular) Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46:2708-2715.
129. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002; 29: 1989–99.
130. Paroli MP, Speranza S, Marino M, et al. Prognosis of juvenile rheumatoid arthritis-associated uveitis. *Eur J Ophthalmol* 13:616-621, 2003.
131. Guillaume S, Prieur AM, Coste J, et al. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1858–65.
132. David J, Vouyiouka O, Ansell BM, Hall A, Woo P. Amyloidosis in juvenile chronic arthritis: a morbidity and mortality study. *Clin Exp Rheumatol* 1993;11:85–90.

133. French AR, Mason T, Nelson AM, O'Fallon WM, Gabriel SE. Increased mortality in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis: a populationbased study. *Arthritis Rheum* 2001;44:523–7.
134. Ravelli A, Martini A. Early predictors of outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (suppl 31): S89–93.
135. Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002; 29: 1296–300.
136. Allen RC, Jimenez M, Cowell CT. Insulin-like growth factor and growth hormone secretion in juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:602–6.
137. Davies UM, Rooney M, Preece MA, et al. Treatment of growth retardation in juvenile chronic arthritis with recombinant human growth hormone. *J Rheumatol* 1994;21: 153–8.
138. Reed A, Hangen M, Pachman LM, et al. Abnormalities in serum osteocalcin in children with chronic rheumatic diseases. *J Pediatr* 1990;116:574–80.
139. Murray KJ, Boyle RJ, Woo P: Pathological fractures and osteoporosis in a cohort of 103 systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2000, 43:S119.
140. Cassidy J, Hillman L: Abnormalities in skeletal growth in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997, 23:499–522.
141. Fantini F, Gattinara M, Gerloni V, et al. Severe anemia associated with active systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with recombinant human erythropoietin: a pilot study. *Arthritis Rheum* 1992;35:724–6.
142. Özdoğan H, Kasapçopur O, Dede H, Ansoy N, Beceren T, Yurdakul, Yazıcı H. Juvenil chronic arthritis in a Turkish Population. *Clin Exp. Rheumatology* 1991;9 :431-51.
143. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Current Opinion in Rheumatology* 14:548–552, 2002.
144. Grom AA. Macrophage activation syndrome and reactive hemophagocytic lymphohistiocytosis: The same entities? *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:587–590.
145. Tristano AG, Casanova-Escalona L, Torres A, et al. Macrophage activation syndrome in a patient with systemic onset rheumatoid arthritis: Rescue with intravenous immunoglobulin therapy. *J Clin Rheumatol* 2003;9:253–258.

146. Makay B, Yilmaz S, Türkyilmaz Z, Unal N, Oren H, Unsal E. Etanercept for therapy-resistant macrophage activation syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 ;50:419-21.
147. Pottumarthy S, Morris AJ, Harrison AC, Wells VC. Evaluation of the tuberculin gamma interferon assay: potential to replace the Mantoux skin test. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3229–3232.
148. Chun JK, Kim CK, Kim HS, Jung GY, Lee TJ, Kim KH, Kim DS. The role of a whole blood interferon-gamma assay for the detection of latent tuberculosis infection in Bacille Calmette-Guerin vaccinated children. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62(4):389-394.
149. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. Comparative performance of Tuberculin Skin Test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube Assay, and T-Spot.TB Test in contact investigations for tuberculosis. *Chest* 2008 Nov 18.
150. Lalvani A, Nagvenkar P, Udwadia Z, Pathan AA, Wilkinson KA, Shastri JS, et al. Enumeration of T cells specific for RD1-encoded antigens suggests a high prevalence of latent Mycobacterium tuberculosis infection in healthy urban Indians. *J Infect Dis* 2001;183:469–77.
151. Al-Attayah R, Mustafa AS, Abal AT, Madi NM, Andersen P. Restoration of mycobacterial antigen-induced proliferation and interferon-gamma responses in peripheral blood mononuclear cells of tuberculosis patients upon effective chemotherapy. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;38:249–56.
152. Ferrand RA, Bothamley GH, Whelan A, Dockrell HM. Interferon- gamma responses to ESAT-6 in tuberculosis patients early into and after anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1034–9.
153. Pai M, Joshi R, Bandyopadhyay M, Narang P, et al. Sensitivity of a whole-blood interferon-gamma assay among patients with pulmonary tuberculosis and variations in T-cell responses during anti-tuberculosis treatment. *Infection* 2007;35:98–103, DOI 10.1007/s15010-007-6114-z
154. Carrara S, Vincenti D, Petrosillo N, Amicosante M, Girardi E, Goletti D. Use of a T-cell-based assay for monitoring efficacy of antituberculosis therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38:754–56.




155. Ferrand RA, Bothamley GH, Whelan A, Dockrell HM. Interferon- gamma responses to ESAT-6 in tuberculosis patients early into and after anti-tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1034–9.
156. Higuchi K, Harada N, Mori T. Interferon- $\gamma$  responses after isoniazid chemotherapy for latent tuberculosis. *Respirology* 2008; 13:468–72.
157. Pai M, Joshi R, Dogra S, et al. Persistently elevated T cell interferon- $\gamma$  responses after treatment for latent tuberculosis infection among health care workers in India: a preliminary report. *J Occup Med Toxicol.* 2006;23:1:7
158. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic Review: T-Cell–based Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-184.
159. Tsiouris SJ, Coetzee D, Toro PL, Austin J, Stein Z, El-Sadr W. Sensitivity analysis and potential uses of a novel gamma interferon release assay for diagnosis of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2006;44:2844-2850.
160. Connell TG, Curtis N, Ranganathan SC, et al. Performance of a whole blood interferon gamma assay for detecting latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* in children. *Thorax* 2006;61: 616–20.
161. Lighter J, Rigaud M, Eduardo M, Peng CH, Pollack H. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the QuantiFERONTB Gold In-Tube Test. *Pediatrics* 2009;123:30–7.
162. Lewinsohn DA, Zalwango S, Stein CM, Mayanja-Kizza H, Okwera A, et al. Whole blood interferon-gamma responses to *Mycobacterium tuberculosis* antigens in young household contacts of persons with tuberculosis in Uganda. *PLoS One* 2008;3:e3407. Epub 2008 Oct 15
163. Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon- $\gamma$  assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:631–5.
164. Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, Fukuda M, Miyashita N, Oka M. Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test for immunocompromised patients. *Eur Respir J.* 2007; 30:945-50.
165. Raby E, Moyo M, Devendra A, Banda J, De Haas P, Ayles H, Godfrey-Faussett P. The effects of HIV on the sensitivity of a whole blood IFN- $\gamma$  release assay in Zambian adults with active tuberculosis. *PLoS One* 2008;3:e2489.

166. Mori T Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosing TB infection and problems with these assays. *J Infect Chemother* (2009) 15:143–155
167. Matulis G, Jüni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigenspecific interferon gamma assay. *Ann Rheum Dis* 2008;67:84–90. Epub 2007.
168. 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 Nov;31(11):2290-4.
169. T.C Sağlık Bakanlığı Verem Savaş daire Başkanlığı. Türkiyede Tuberkülozun kontrolü için başvuru kitabı. 2003
170. Ayaz NA et. Al. Preventing tuberculosis in children receiving anti-TNF treatment. *Clin Rheumatol*. 2010 Apr;29(4):389-92.
171. Sağlıkta Araştırma ve Çözümler, Gazanfer Aksakoğlu, İzmir, 2006
172. Mazurek GH, LoBue PA, Daley CL, Bernardo J, Lardizabal AA, Bishai WR, Iademarco MF, Rothel JS. Comparison of a whole-blood interferon gamma assay with tuberculin skin testing for detecting latent Mycobacterium tuberculosis infection. *JAMA* 2001; 286 (14): 1740–1747.
173. Fietta A, Meloni F, Cascina A, Morosini M, Marena C, Troupioti P, Mangiarotti P, Casali L. Comparison of a whole-blood interferon-gamma assay and tuberculin skin testing in patients with active tuberculosis and individuals at high or low risk of Mycobacterium tuberculosis infection. *Am J Infect Control* 2003; 31: 347–353.
174. Vinton P, Miharshahi S, Johnson P, Jenkin GA, Jolley D, Biggs BA. Comparison of QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test and Tuberculin Skin Test for identification of latent mycobacterium tuberculosis infection in healthcare staff and association between positive test results and known risk factors for infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009 Feb 1. [Epub ahead of print)
175. Ewer K, Deeks J, Alvarez L, Bryant G, Waller S, Andersen P, Monk P, Lalvani A. Comparison of T cell- based assay with tuberculin skin test for diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in a school tuberculosis outbreak. *Lancet* 2003; 361: 1168–1173.

176. Converse PJ, Jones SL, Astemborski J. Comparison of a tuberculin interferon-gamma assay with the tuberculin skin test in high-risk adults: effect of human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis.* 1997;176(1):144-50.
177. Streeton JA., et al. Sensitivity and Specificity of a gamma interferon blood test for tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998; 2(6): 443-50.
178. Selam J, Hamdi H, Roy C, et al. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1610-5.

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

Tarih ve Sayı: 01.08.2008/ 278

<p><b><u>Etik Kurul Üyeleri</u></b> Prof.Dr.Taner ÇAMSARI Prof.Dr.Tunç ALKIN Prof.Dr.Mustafa SEÇİL Prof.Dr.Ayça Arzu SAYINER Doç.Dr.M.Hakan ÖZDEMİR Doç.Dr.Vesile ÖZTÜRK Doç.Dr.Murat DUMAN Doç.Dr.Güven ASLAN Yard.Doç.Dr.Murat ÖRMEN Öğr.Gör.Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN Yunus KARSLI</p> <p><b><u>Etik Kurul Başkanı</u></b> Prof.Dr.Taner ÇAMSARI</p> <p><b><u>Etik Kurul Sekreteri</u></b> Hatice İĞCİ</p>	<p style="text-align: center;"><b>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,</b></p> <p>Etik Kurulumuzun 31 Temmuz 2008 tarih ve 07/16/2008 no.lu toplantısında; 291/2008 Protokol numaralı Çocuk Sağlığı ve Hast. Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç.Dr.Erbil ÜNSAL'ın proje yöneticisi ve Dr.Seçil ASLANSOYU ÇAMLAR'ın sorumlusu olduğu, “<b>Juvenil idiyopatik artritli hastalarda latent tüberküloz enfeksiyonunun saptanmasında tüberkülin deri testi ile <i>mycobacterium tuberculosis</i>'e özgül antijenlere karşı oluşan gama interferon ölçümünün karşılaştırılması</b>” isimli projenin uygulanmasında etik açıdan sakınca yoktur.</p> <p>Katılanların oy birliği ile karar verilmiştir.</p> <p>Bilgilerinizi ve gereğini arz ederim.</p> <p style="text-align: right;"> <b>Prof. Dr.Taner ÇAMSARI</b> <b>Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları</b> <b>Etik Kurul Başkanı</b></p>
---	---

Tel: 0232 412 22 54