

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
GÖZTEPE EĞİTİM HASTANESİ  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği  
Şef: Uz.Dr. Müferet Ergüven

JUVENİL İDİOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA TEKLİ VE ÇOKLU İLAÇ  
TEDAVİLERİNİN GASTROİNTESTİNAL SİSTEM ÜZERİNE  
ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR.KADİR ŞAHİN

İSTANBUL 2006

## ÖNSÖZ

*Hastanemizde eğitimin huzurlu ve düzenli bir şekilde yürütülebilmesi için gerekli ortamı sağlayan Başhekimimiz Sayın Doç. Dr. Rafet YİĞİTBAŞI'na,*

*Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği Başhekim Yardımcısı Sayın Dr. Asım YÖRÜK'e,*

*Uzmanlık eğitimim süresince her türlü destek ve yakınlığım gördüğüm, bilimsel konularda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım; bilgi ve birikimleri ile tezimin oluşumuna katkıda bulunan Klinik Şefimiz Dr. Müferet ERGÜVEN'e*

*Eğitimime bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan çocuk kliniği uzman doktorlarına,*

*Uzmanlık eğitimi süresince beraber çalıştığım, dostlukları ve yardımları ile yanımda olan tüm asistan doktor arkadaşlarıma,*

*Sonsuz sevgi, emek ve sabırlarıyla bana daima destek olan aileme*

*Teşekkür ederim*

*DR.KADİR ŞAHİN*

## KISALTMALAR

JRA	: Juvenil Romatoid Artrit
JIA	: Juvenil İdiyopatik Artrit
JKA	: Juvenil Kronik Artrit
ACR	: Amerikan Romatoloji Koleji
ANA	: Antinükleer Antikor
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
DMARD	: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: Avrupa Romatoloji Birliği
FHL	: Ailevi Lemofagositik Lenfohistiositosis
GİS	: Gastrointestinal Sistem
HLA	: Human Lökosit Antijen
HLH	: Hemofagositik Lenfohistiositosis
JAS	: Juvenil Ankilozan Spondilit
IL-1	: İnterlökin-1
ILAR	: Uluslararası Romatoloji Birliği
IVIG	: İntravenöz Immunglobulin
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MHC	: Majör Histokompatibilite
MKP	: Monosit Kemotaktik Protein
MRI	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MTX	: Metotreksat
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
PAN	: Poliarteritis Nodosa
PİF	: Proksimal Interfalangeal Eklemler
RF	: Romatoid Faktör
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
TGF	: Transforming Growth Faktör
TNF	: Tümör Nekrosis Faktör
VAHLH	: Viral İnfeksiyonla İlişkili Hemofagositik Lenfohistiositosis

## İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	55
BULGULAR .....	58
TARTIŞMA .....	67
SONUÇ.....	71
KAYNAKLAR.....	72

## GİRİŞ VE AMAÇ

JIA (Juvenile idiopatik artrit) çocukluk çağında en sık görülen, gelişmesinde immünolojik mekanizmaların rol oynadığı düşünülen heterojen, idiopatik, kronik inflamatuvar, romatizmal bir hastalıktır (1). JIA' lı hastaların %20' sinde erişkin yaşta da hastalık devam etmektedir (34). JIA' lı çocukların tedavisindeki amaç kronik enflamasyonu baskılamak ve kronik eklem ağrısını azaltarak normal bir büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır (27). Uzun süreli tedavi ile kıkırdak dokusundaki harabiyet azalarak sinovit kontrol altına alınır ve eklem deformiteleri önlenir. JIA' lı hastaların tedavisi komplike olup henüz tam etkili tedavi olmadığı gibi kullanılan uçların çoğunun önemli yan etkileri vardır. Bu ilaçların çoğu semptomları baskılama şeklinde etki gösterse de fonksiyon kaybının önlenmesi, yaşam kalitesinin artırılması bu tedaviler ile mümkün olmaktadır. Çocukluk yaşlarında başlayıp erişkin yaşlarda seyrini sürdürebilen hastalıkta uzun süre ve kombine ilaç kullanımı gerekebilmektedir . Hastalığın aktif ve durağan döneminde değişen tedavi rejimlerine rağmen bu hastalarda mortalite ve morbidite açısından risk altındadırlar (29). Gerek JIA' nın süreğen bir hastalık olması ve takibinde uzun süre ilaç kullanımı gerekse belirli grup hastaların tekli ilaç rejimleri ile hastalığın kontrol altına alınması, uzun süre ve kombine ilaç kullanımını zorunlu kılmaktadır (29,31,33). Bu nedenle JIA lı hastalarda tedaviye bağlı yan etki profilinin belirlenmesi, izlenmesi mortalite ve morbitide açısından önemlidir. Yan etki profilinin belirlenmesinde ilaç kullanım süresi, dozu, kombine ilaç kullanımı, ilaç etkileşimleri ve metabolizmaları önemli rol oynar (48,49). Hastalığın kronik ve heterojen olması farklı ilaç seçeneklerinin bulunması basamak tedavisinin önemini gündeme getirmiştir. Bugün halen birinci basamak ilaç olarak NSAİİ' lar (Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar) başlangıç ve idame tedavisinde kullanılsa da hastaların büyük bir kısmı ikinci basamak tedaviye ve kortikosteroidlere ihtiyaç duymaktadır (29). DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) bu ajanların çoğu hastalığın radyolojik progresyonunu geciktirirler. Bunların içerisinde sadece 3 tanesinin çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla JIA' lı çocukların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir: metotreksat, sulfasalazin ve etanercept (31). Bu ilaçlardan hangisinin seçileceğine hastalığın

ağırlığına, ilacın etkisinin başlama hızına ve toksisitesine bağlı olarak karar verilir. Bu grupta en çok tercih edilen ilaçlar metotreksat ve sulfasalazindir. Bu gruptaki ilaçların en az toksik olanı hidroklorokin, en fazla toksik olanı ise azotiopürindir (31,21). İkinci basamak, yani DMARD grubu ilaçlardan sulfasalazin, metotreksat ve geçiş tedavilerinde kullanılan kortikosteroidlerin geniş sistemik yan etkileri mevcuttur (30,31,32,33). Bu ilaçların gerek birincil etkileri gerekse metabolizmaları açısından GİS (Gastrointestinal Sistem) büyük önem taşır. Ayrıca uzun süreli ilaç kullanımı gerektiren kronik hastalıklarda tedaviye uyumu belirleyen en önemli faktör GİS'e ait yan etkilerin türü ve şiddetidir. Çalışmamızda JIA tedavisinde sık kullanılan NSAİİ dışındaki DMARD grubu (Metotreksat, Sulfasalazin) ilaçlar ile kortikosteroidlerin tekli ve çoklu kombinasyonlarının GİS yan etkileri ve uzun vadedeki güvenilirliklerinin belirlenmesi hedef alınmıştır. ILAR (Uluslararası Romatoloji Birliği) kriterlerine göre sınıflandırılan uygun tedavi rejimi seçilen düzenli takipleri yapılan ve en az bir yıl tedavi gören hastalar çalışmaya alınmıştır. Bu çalışmanın amacı uygulanan medikal tedaviye bağlı GİS yan etkilerinin, laboratuvar ve radyolojik özellikleri ile değerlendirilmesi, çoklu ilaç tedavi rejimi ile tekli ilaç tedavi rejimi arasındaki yan etki farkını araştırmaktır.

## GENEL BİLGİLER

Juvenil idiopatik artrit, çocukluk çağının en sık görülen romatizmal hastalığıdır. Nadir bir hastalık olmayıp bir çok sistemdeki klinik bulguların yanı sıra en önemli özelliği kronik enflamatuvar sinovittir. Eklemsel sakatlık ve körlük ile önemli morbitide ve sıklıkla sekonder amiloidozla önemli mortaliteye yol açar. Erken dönemde tanınmazsa kıkırdak dokusunda harabiyet, kemik erozyonlarına ve sonuçta eklem deformitesine giden sakatlıklara neden olabilir (1,2).

Hastalığı tanımlamak için aynı zamanda Stili Hastalığı, Juvenil Romatoid Artrit, Juvenil Kronik Poliartritis gibi farklı isimler de kullanılmaktadır. Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından benimsenen kriterlere göre hastalık farklı klinik subgruplardan oluşur ve Juvenil Romatoid Artrit (JRA) adını alır. ACR sınıflamasına göre hastalık poliartiküler, oligoartiküler ve sistemik olarak üç alt tipe ayrılır. Ayrıca oligoartiküler tip ve poliartiküler tip, tip1 ve tip2 olarak kendi aralarında iki alt tipe ayrılır. Bu sınıflama hastaların izlemi, tedavisi ve prognozu belirlemek açısından önemlidir.

### **Çocukluk Çağı Artritlerinin Tanı Kriterleri ve Sınıflandırılması**

Üç farklı şekilde sınıflandırılmaktadır. Bunlar, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) ve Uluslararası Romatoloji Birliği'dir (ILAR).

**I. ACR Kriterleri** daha çok Amerika Birleşik Devletlerinde ve Kanada'da kullanılmaktadır. Kriterler Juvenil Romatoid Artrit başlığı altında toplanmıştır. Bu kriterler;

1. Hastalık başlangıcı 16 yaşın altında olmalıdır.
2. Şişme veya efüzyon veya aşağıdakilerden en az ikisinin mevcudiyetiyle saptanan bir veya daha fazla sayıda ekleme artrit mevcudiyeti.

- a. Hareket açıklığında kısıtlılık
  - b. Hareket esnasında ağrı veya hassasiyet
  - c. Isı artması
3. En az 6 haftalık süre geçmesi
  4. İlk 6 ay içinde aşağıdaki gibi sınıflandırılan bir başlangıç tipinin olması
    - a. .Poliartrit: 5 veya daha fazla sayıda eklem
    - b. Oligoartiküler ("pauciartiküler") : 4 veya daha az sayıda eklem
    - c. Sistemik hastalık: Aralıklı ateşle olan hastalık
  5. JRA' i taklit edebilen diğer viral veya romatizmal hastalıkların hariç tutulması.

**II. EULAR**, 1977 yılında Oslo'da yaptığı toplantıda Juvenil dönemde artrit tanısı alan tüm hastaların Juvenil Kronik artrit (JKA) olarak adlandırma kararı almıştır. Başlangıç tipleri aynen ACR kriterlerinde olduğu gibi oligoartiküler, sistemik ve poliartriküler olarak ayrılmıştır. Bu kriterler daha çok Avrupa'da kullanılmaktadır (1). JKA için yaş sınırlaması aynıdır, artrit en az 3 ay sürmeli ve başka bir neden bulunmamış olmalıdır. JKA olarak adlandırılan grupta; JRA, ankilozan spondilit psöriatik artrit ve enflamatuvar barsak hastalıkları yer almaktadır. EULAR sadece RF pozitif olanları JRA olarak tanımlamaktadır (1,4).

Özetle kriterler şöyledir:

1. Hastalık başlangıcı 16 yaşın altında olmalıdır.
2. Şişme veya efüzyon veya aşağıdakilerden en az ikisinin mevcudiyetiyle saptanan bir veya daha fazla sayıda eklemde artrit mevcudiyeti.
  - a. Hareket açıklığında kısıtlılık
  - b. Hareket esnasında ağrı veya hassasiyet
  - c. Isı artması (her gün 39°C ye çıkan ve en az iki hafta süren ateş)

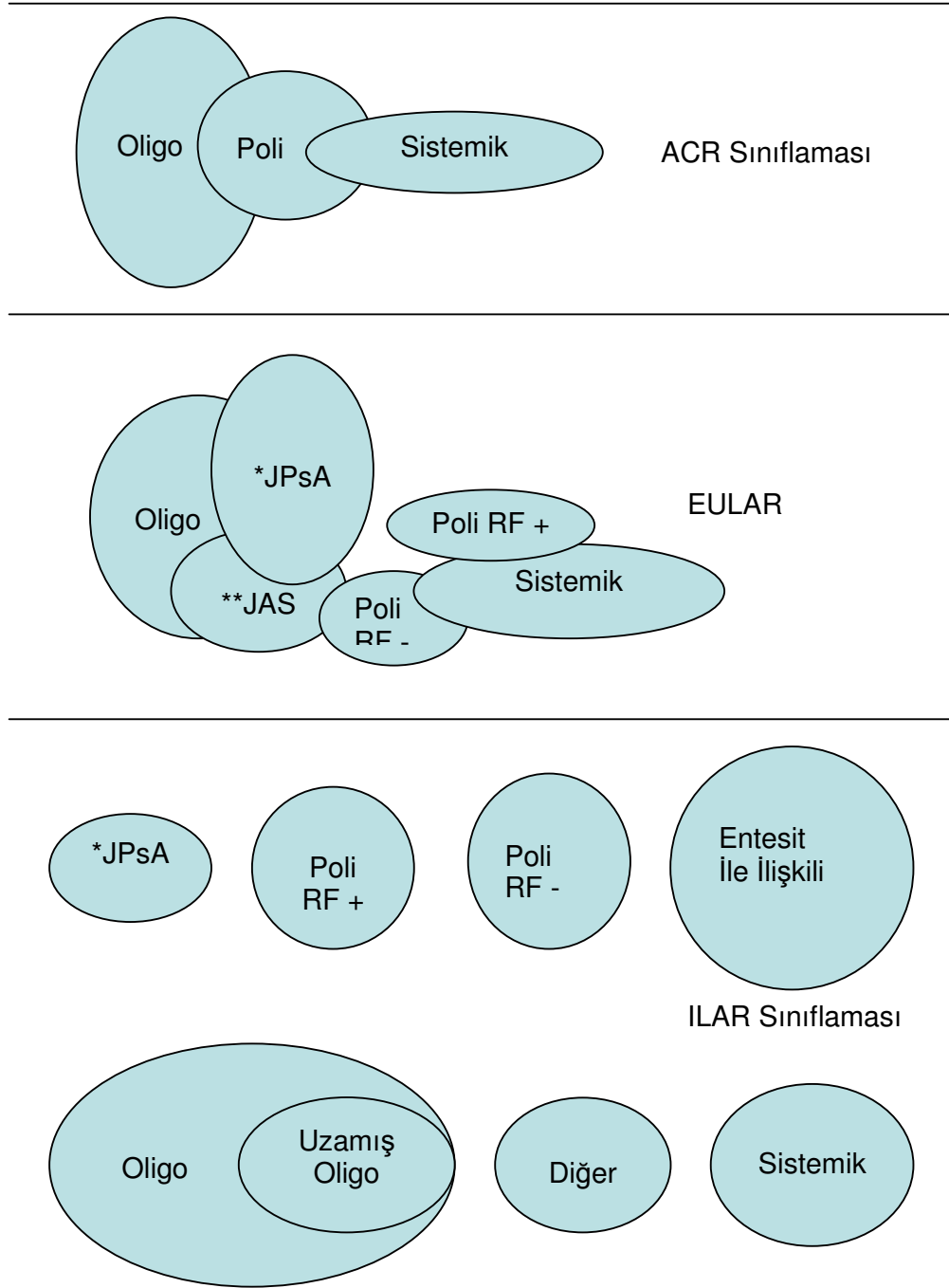


3. En az 3 ay süre geçmesi
4. İlk 6 ay içinde aşağıdaki gibi sınıflandırılan bir başlangıç tipinin olması
  - a. Poliartrit: 5 veya daha fazla sayıda eklem
  - b. Oligoartiküler ("pauciartiküler"): 4 veya daha az sayıda eklem
  - c. Sistemik hastalık: Aralıklı ateşle olan hastalık

5. JRA'i taklit edebilen romatizmal hastalıklardan Juvenil ankilozan spondilit, artropati ilintili enflamatuvar barsak hastalığı ve juvenil psöriatik artritli hastalarıda kapsamaktadır.

EULAR ile ACR sınıflamaları arasındaki temel fark ilkinin spondiloartropatileri içine alması ve JRA tanımının kullanımını RF pozitiflerle sınırlamasıdır.

1994'de ILAR kongresinde EULAR ve ACR sınıflandırmalarındaki karışıklıkları gidermek, uluslararası geçerliliği olan daha homojen bir sınıflandırma yapmak üzere pediatrik romatologlar bir araya gelmiştir. Yedi ayrı alt grubu olan birbiriyle içice girmeyen ILAR kriterleri kabul edilmiştir (5). Kronik ve romatoid terimleri elimine edilmiştir. 1997'de Juvenil idiopatik artrit teriminin kullanımı kabul görmüştür.



\* *JpsA* - -*Juvenil psöriatik artrit*

\*\* *JAS* - *Juvenil ankilozan spondilit*

**Şekil 1:** Çocukluk çağ artritlerinin sınıflandırılmasının şematik gösterimi (6).

**III. ILAR KRİTERLERİ ;** Juvenil Idiopatik Artritler yedi alt gruba ayrılmıştır. Tanı için artrit en az 6 hafta sürmesi ve SLE, ARA, septik artrit, neoplazi, immun hastalıklar ile ayırıcı tanısı yapılmış olmalıdır.

**1. Sistemik artrit:**

Kesin Tanı:

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

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

- a. Generalize lenf nodu büyümesi
- b. Hepatomegali veya splenomegali
- c. Serozit

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

**3. Romatoid faktör (+) Poliartrit:** En az iki pozitif romatoid faktörün yanı sıra ilk altı ayda beş veya daha fazla eklemden artrit.

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

**5. Uzamış Oligoartrit:** Hastalığın ilk altı ayında bir ile dört eklem altı aydan sonra kümülatif olarak 5 veya daha fazla eklem tutulumu ile tanı konur.

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

- a. Sakroiliak eklem hassasiyeti
- b. Enflamatuar spinal ağrı
- c. HLA - B27 pozitifliği

d. 1. derece veya 2.derece akrabalarda aşağıdaki hastalıklara ait pozitif aile hikayesi

- (1) .Anterior üveit
- (2) Spondiloartropati
- (3) .Enflamatuvar barsak hastalığı

e. Gözde ağrı, kırmızılık ve fotofobi ile birlikte anterior uveit.

**7. Psöriatik artrit:** Artrit ve psoriasis veya artrit ve ebeveyn veya çocuklarda psöriasis e ait aile hikayesine ek olarak;

- a. Daktilitis veya
- b. Tırnak anomalileri ile tanı konur.

## **Epidemiyoloji**

Jüvenil artrit seyrek görölen bir hastalık değilse de gerçek sıklığı bilinmemektedir. Benzer metodlarla yapılan (ILAR kriterlerine göre) çalışmalarda Avrupa ve Amerika'da 16 yaş altı çocuklarda JIA insidansı 100,000'de 5-18, prevelansı 30-150 olarak bildirilmiştir (6). Amerika'daki insidansı yaklaşık olarak Juvenil Diabetes Mellitus ve çocukluk çağı tüm kanserin insidanslarına eşittir.

## **Artritin Başlangıç Yaşı**

JIA tanımı için 16 yaş sınır kabul edilir (1,3). En sık 1-3 yaşlarında ortaya çıkmaktadır. Bu grubu en sık oligoartritli kız çocukları oluşturmaktadır. İkinci sıklık ise 9 yaşlarında olmaktadır. Bu grupta kız ve erkekler eşittir, ancak erken ankilozan spondilit nedeniyle erkekler rölatif olarak fazladır. Sistemik form her yaşta olabilmekle beraber 5 yaş altında daha sık görölr. JIA'in yenidoğan döneminde de başlayabileceği bildirilmektedir (7).

## **Cinsiyet Oranı**

Genel olarak JIA kızlarda erkeklerden iki kat daha fazla görölmektedir. Oligoartiköler tipte kız/erkek oranı daha fazla artarak 3:1 olur; eğer üveit ile birlikteyse bu oran 5: 1 e kadar çıkmaktadır.

Poliartiküler tip kızlarda 2-8 kat daha fazla görülmektedir. Sistemik başlangıçlı JIA'de ise cinsiyet farkı yoktur (1).

## **Irk**

Hastalığın Çinliler ve Siyahlar arasında nadir, Amerikan yerlilerinde daha sık olduğuna dair çalışmalar vardır (6).

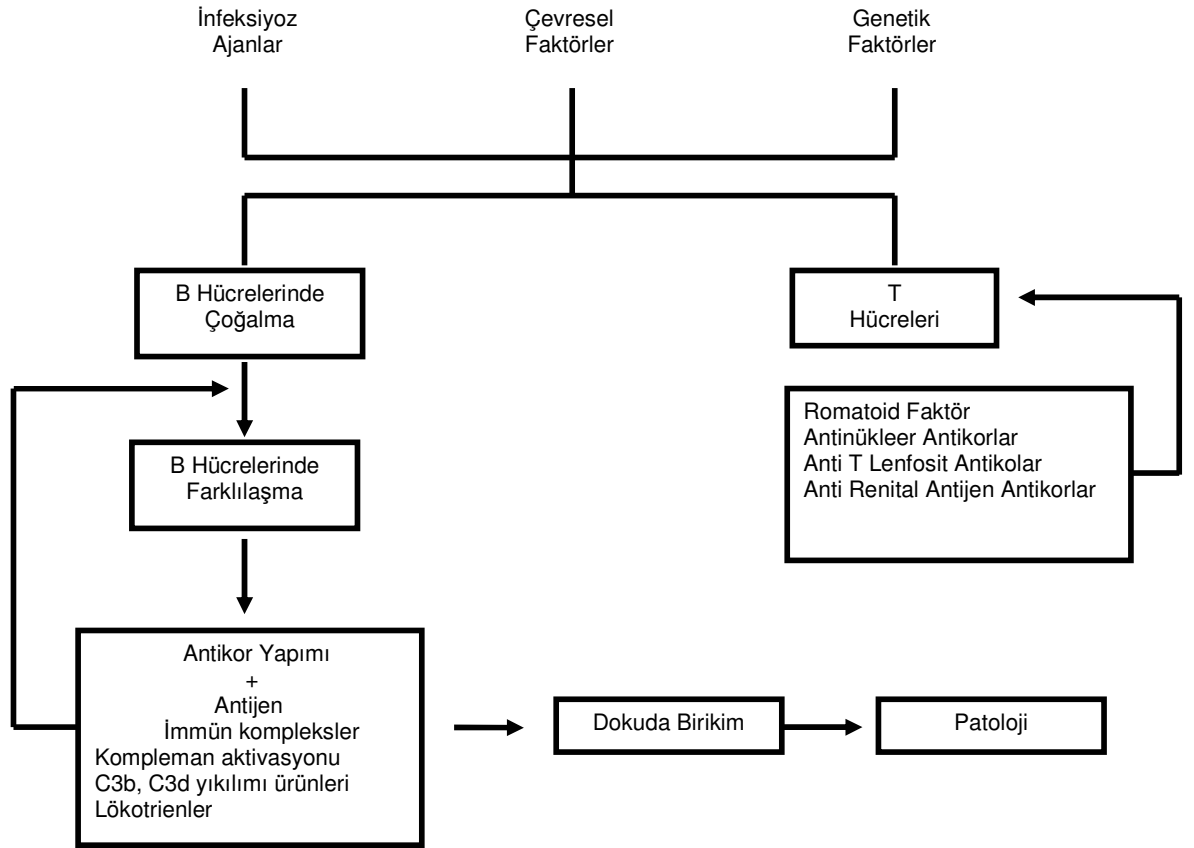
## **Etyoloji ve patogenezi**

JIA'nın nedeni bilinmemektedir, ancak patogenezi rol aldığı düşünülen bir çok faktör vardır (1,2,6). immün sistemin işleyişindeki bozukluktan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Bu immünolojik olayları başlatan etkenler hakkında kesin bilgiler olmamakla beraber infeksiyonlar bu konuda suçlanmaktadır. T hücre lenfotropik virüs, sitomegalovirüs, herpes virüs ve mikoplazma etiyolojik ajan olarak suçlanmışlardır. Parvovirüs B19 ve persistan rubella infeksiyonu ile kronik artrit arasında ilişkisi olduğu bilinmektedir,  $\beta$ - hemolitik streptokoklar ve enterik çomaklar (Salmonella, Shigella, Campylobacter ve Yersinia) reaktif artrit nedenleridir (6,7,8).

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

Aktif lenfosit ve makrofajların sinovya infiltrasyonu ve bu hücrelerden salınan sitokinlerin JIA'da rol oynadığı düşünülmektedir (9). Makrofajlardan salınan sitokinlerin arasında TNF - $\alpha$  lokal inflamasyon ve doku hasarının gelişiminde önemli rol oynamaktadır. TNF - $\alpha$  , IL-8, monosit kemotaktik protein (MKP) ve kollajenaz yapımını uyarmaktadır. IL-8 lökosit infiltrasyonunu, MKP, makrofaj aktivasyonunu uyarır. Kollajenaz ise kollajen

yıkılımındaki anahtar enzimdir ve sinovyaldaki ekstrasellüler matriks yıkımına neden olur. TNF - $\alpha$  etkisini hücre düzeyindeki iki reseptörü ile göstermektedir. Bunlar, TNFR1 (p55) ve TNFR2 (p75) dir. TNF - $\alpha$  kadar olmasa da enflamasyon ve doku hasarının gelişmesinden sorumlu tutulan diğer sitokinler, IL-1, IL-2, IL-4, IL-6 ve transforming growth factor - P (TGF- P) dır (2,9).



**Şekil 2: JIA 'da patogenezi ve immünolojik değişiklikler**  
**JIA'DA KLİNİK BULGULAR**

**Genel Semptomlar:** JIA'lı çocuklarda en sık karşılaşılan semptom yorgunluktur. Bu genellikle başlangıçta veya hastalık iyi kontrol edilmediğinde karşımıza çıkmaktadır. Özellikle sistemik başlangıçlı çocuklarda iştahsızlık, kilo

kaybı ve büyüme geriliği görülmektedir. Oligoartiküler başlangıçlı çocuklarda özellikle dinlenmeden sonra belirginleşen topallama ilk belirtidir.

**Eklemdeki enflamasyonun özellikleri:** Artrit enflamasyonun kardinal belirtileri ile ortaya çıkar. Şişme, eritem, ısı artışı, ağrı ve fonksiyon kaybı gibi bulgular vardır. Şişme periartiküler yumuşak doku ödemine, intraartiküler sıvı artışına ve sinovyal membranın hipertrofinesine bağlı olmaktadır. Tutulan eklem sıcaktır ancak septik artrit veya romatizmal ateşteki kadar eritemli değildir.

**Ağrı:** JIA'lı bir çocuk istirahat halinde ağrıdan şikayetçi olmayabilir, ancak aktif ve pasif eklem hareketleri sırasında ağrı duyar. Ağrı eklem üzerinde ve hipertrofik enflame sinovya üzerinde belirgindir. Hiçbir zaman kemik üzerinde ağrı ve hassasiyet yoktur.

**Etkilenen Eklemelerin Dağılımı:** JIA'da herhangi bir eklem etkilenmiş olabilir, ancak büyük eklemler daha sık etkilenmektedir. El ve ayağın küçük eklemleri özellikle poliartiküler başlangıçlı JIA'da sık olarak tutulmaktadır. Temporomandibuler eklem (TME), servikal, torasik ve lumbo - sakral bölgeler de dikkat edilmesi gereken bölgelerdir. Bunların bazıları asemptomatik olabilir (10). JIA'lı çocuklarda torakolomber eklem tutulumu sık olmaz. Ancak asimmetrik apofizeal eklem tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkan skolyoz bu çocuklarda normal popülasyona göre 30 kat daha sık olmaktadır (11). JIA'da düşük derecede sakroiliak eklem tutulumu saptanabilir ve juvenil ankilozan spondilitten (JAS) ayırıcı tanı gerektirir.

JIA'da proksimal interfalangeal (PIP) eklemler, el ve ayak bileği çevresinde ve bu eklemlerin ekstansör yüzleri üzerinde sinoviyumun dışarıya küçük keseleşmesi söz konusu olabilir. Büyük sinovyal kistler ise beklenmeyen komplikasyonlarıdır (Baker kisti). Tek taraflı olduklarında tümör ya da derin ven trombozu zannedilebilir. Ultrasonografi veya manyetik rezonans ayırıcı tanıda yardımcı olur (12). Hastaların 1/3 ile 1/2'sinde kronik artrit gelişir . Çoğunlukla poliartiküler tiptedir. Faset eklemlerin enflamasyonu sonucu ciddi düzeyde hareket kısıtlılığı ile birlikte servikal omurga tutulumu oldukça karakteristiktir. Ayrıca cricoarytenoid eklemlerde de tutulum görülebilir (6).

### **Poliartiküler Başlangıçlı JIA**

Poliartiküler JIA, hastalığın ilk altı ayında beş ya da daha fazla eklemden artrit olması şeklinde tanımlanmaktadır. Tüm vakaların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır (13). Başlangıç akut, sinsi ve ilerleyici olabilir. Artrit, simetrik olmaya eğilimlidir ve genellikle diz, el-ayak bileği, dirsek gibi eklemleri tutar. El ve ayağın küçük eklemleri erken ya da geç dönemde tutulabilir. Servikal bölge ve temporomandibular eklem sıklıkla tutulur.

**a. Seropozitif poliartiküler JIA:** Bu alt grup erişkin RA'nın çocuklardaki karşılığıdır. RF pozitif bulunur. Özellikle kızların hakim olduğu geç çocukluk ya da adölesan çağındaki toplulukta görülmektedir. Proksimal interfalangeal ve metakarpofalangeal eklemler ve el bileği eklemleri gibi küçük eklemler simetrik olarak tutulur. Bu gruptaki çocuklarda, erişkin romatoid artrite benzer şekilde romatoid nodüller ve erken başlangıçlı eroziv sinovit sık görülür. Erişkin döneme kadar uzanan kronik persistan gidiş gösterir. Bu grup JIA'ların %10'unu oluşturur. HLA DR4 sıklığı artmıştır (4).

**b. Seronegatif poliartiküler JIA:** Poliartritlerin bu alt grubunda RF negatiftir ve genellikle diz, el ve ayak bilekleri ile küçük eklemler simetrik olarak tutulmaktadır. Kalça eklemi tutulabilir ve önemli bir sakatlık nedenidir. Dominant HLA grubu HLA-DR1 ve HLA-DPw3'tür. Poliartiküler tipte sistemik bulgular olabilir ancak sistemik başlangıçların aksine akut değildir ve persistans göstermez. Düşük derecede ateş, hafif orta derecede hepatosplenomegali ya da lenfadenopati görülebilir. Ekokardiyografide az miktarda perikardial efüzyon saptanabilir ancak klinik bulgu verebilecek bir efüzyon hiçbir zaman olmaz. Kronik üveit vakalarının %5'inde gelişir (1,4).

### **Oligoartiküler Başlangıçlı JIA**

İlk altı ayda dört ya da daha az eklemden düşük derecede inflamasyonla giden alt gruptur. Tüm JIA'ların %50'sini oluşturur.

ABD ve İngiltere'den bildirilen serilerinde en büyük alt grubu erken



başlangıçlı oligoartiküler JIA oluşturur (4). Genellikle altı yaşından önce başlar ve kızlarda daha sık görülür (2,3). Sıklıkla 1-3 yaşlarında görülür. Özellikle diz ve ayak bileği eklemi tutar. Bu çocukların üveit dışında ekstraartiküler bulguları yoktur. Kalça başlangıçta hemen hemen hiç tutulmamaktadır. El ve ayağın küçük eklemleri nadiren tutulur. Yaklaşık hastaların yarısı tek eklem tutulumu ile gelir ve bu sıklıkla dizdir (1). Antinükleer antikor %40-60 pozitif bulunmaktadır. Monoartiküler başlangıçlı olanlar da oligoartiküler gibi seyrettiği için bu alt grup içinde yer almaktadır. Üveit %20 oranında hastalığın başlangıcında olabilir ve çoğu asemptomatiktir.

Geç başlangıçlı oligoartiküler JIA, Türk popülasyonunun en büyük grubunu oluşturur (4). Entesit ile ilişkili artrit, en sık 9 - 10 yaşlarındaki erkek çocuklarında görülür. Alt ekstremit eklemleri asimetrik olarak tutulur. Kalça tutulumu sıktır. Bu çocukların bir kısmında zaman içinde spondilit gelişebilir. Tabloya sakroileit ve entezopati eklenebilir. HLA-B27 sıklığı artmıştır. Hastaların %25'inde ANA ile ilişki göstermeyen iritis görülür. Tablo 1 de detaylı olarak altgrupların özellikleri özetlenmiştir (6).

ILAR kriterlerine göre oligoartiküler başlangıçlı hastalar iki gruba ayrılmaktadır: Uzamış oligoartiküler ve altı aydan sonra poliartiküler tutulumu olanlar. Psöriatik artrit, oligoartiküler başlangıç 3:4 oranında görülmektedir (6).

Oligoartrit ve entezopati (fasia, tendon ve ligamanların kemik ile birleşim yerlerindeki ağırlı enflamasyon) olan çocuklarda Juvenil Spondiloartropati şüphesi vardır (6).

**Tablo I-a: Oligoartiküler ve Poliartiküler Artritlerin Özellikleri**

Altgrup	Yaş Aralığı	Cinsiyet	Seroloji	Klinik Özelliği
Erken Başlangıçlı	1-5	K > E	ANA +	Kronik Üveit
Geç Başlangıçlı	6 >	E > K	HLA-B27 +	Entezopati

Psöriatik Artrit	1-15	K > E	ANA +	Deri ve Tırnak Bulguları
------------------	------	-------	-------	--------------------------

**Tablo I-b**

Altgrup	Romatoid Faktör	Antinükleer Antikor	HLA doku antijeni	Klinik özelliği
Poliartiküler JIA RF(-)	Negatif	%25	HLA-DR1 HLA-DPW3	Ağır artrit (% 15)
Poliartiküler JIA RF(+)	% 100	%75	HLA-DR4	Ağır artrit (>%50)

### **Sistemik başlangıçlı JIA (Stili hastalığı)**

Geçen yüzyılın sonunda Sir Frederick Stili'in tanımladığı alt gruptur. Tüm JIA'ların %10'u ağır sistemik bulguların eşlik ettiği artrit tablosu ile karşımıza çıkabilir. Eklem tutulumundan çok eklem dışı bulgular ön plandadır. Sistemik bulgular ile artrit ortaya çıkışı arasındaki en uzun dönem 10 yıl olabilir (1). Sistemik başlangıçlı JIA'nın en belirgin özelliği yüksek ateştir. Ateş sıçrayıcı tiptedir ve günde 1 veya 2 kez 39°C nin üzerine çıkar, ve hızla normale düşer. En az 2 hafta devam etmesi gerekir, bazen aylarca sürer. Bu patern JIA için oldukça destekleyicidir ancak ateş hastalığın başlangıcında olmayabilir yada sepsis ile ayırt edici tanısı yapılamayabilir. Ateş günün herhangi bir saatinde olabilir ancak sıklıkla akşam üstü ve döküntü ile birlikte olur. Bu çocuklar ateşleri çıktığında oldukça toksik görünmelerine rağmen afebril olduklarında çok iyidirler.

Hipertermi ( ateş 40.5°C nin üzeri) seyrek ancak ağır bir komplikasyon olabilir. Bir çok hastada sadece steroid tedavisine yanıt verir. JIA'da görülen döküntü tek tek eritematöz 2 ila 5 mm çapında makül şeklindedir. Rengi sombalığı gibi pembesidir. Hastalığın erken döneminde daha eritematöz olup kasıntısızdır. Ancak %10'nunda döküntü ürtiker tipinde ve kaşıntılıdır. En sık gövdede ve proksimal ekstremitelerde olur fakat yüz, el ayası ve ayak tabanında da olabilir. Makülün ortasında soluk bir bölge vardır. Döküntü gezici olup birkaç saat içinde kaybolur. Ateş ve döküntü ile birlikte bu hastalarda

hepatosplenomegali, lenfadenopati, perikardit ve diğer serözit bulguları olmaktadır (1,35).

### **Ekstraartiküler Bulgular**

**Deri ve Derialtı Modülleri:** Romatoid nodüller JIA'lı hastaların %5 - 10'unda görülür ve her zaman poliartritle birlikte (45). Nodüller en sık olekranonun altında bulunurlar ve genellikle basınç noktaları üzerine örneğin, tendon kılıfları, asil tendonu, oksiputta ve gözlük takan çocuklarda burun kökü üzerinde görülür. Bu nodüller her zaman RF pozitiflerde olur ve kötü prognoz işaretlidir.

**Lenfödem:** JIA'lı birçok çocukta bir yada daha fazla ekstremitede subkütan asimetrik genellikle ağrısız lenfödem olabilir. Nedeni bilinmemektedir, eklem şişliğinin neden olduğu lokal obstrüksiyon sorumlu tutulmaktadır. Bugüne kadar tanımlanmış 35 lenfödemli JIA vardır, çocuklarda özellikle alt ekstremitelerde erişkinlerde ise üst ekstremitte ve ellerde görölmektedir (14).

**Kas Hastalıkları:** JIA'da tutulan eklem etrafındaki kaslarda atrofi ve güçsüzlük gelişir ve bunun sonucunda fleksiyon kontraktürlerinin oluşması karakteristiktir (15).

**Perikardit:** JIA'da perkardial tutulum %3-9 arasında değişir (16). Perikardit ve perikardiyal efüzyon özellikle sistemik başlangıçlı JIA'larda sıktır. Perikardit artrit gelişiminden daha önce ya da hastalığın herhangi bir döneminde karşımıza çıkabilir. Birçok vakada perikardiyal efüzyon sinsice gelişir, nadiren bulgu verir. Kardiyomegali (elektrokardiyografik değişiklikler olmaz) sadece ekokardiyografide görülür. Nadiren myokardit ve endokardit görülebilir.

**Lenfadenopati ve Splenomegali:** Lenf nodlarının ve dalağın büyümesi tek başına veya birlikte olması sistemik JIA'nm karakteristik özelliğidir. Yaygın lenfadenopati serilerin %70'inde tespit edilmiştir. Belirgin simetrik lenfadenopati

özellikle anterior servikal, aksiller, inguinal bölgelerde olabilir ve lenfoma ile karışabilir.

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

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

**Nörolojik Tutulum:** JIA'da santral sinir sistemine ait bulgular genellikle metabolik bozukluklar örneğin salisilat toksisitesi, yüksek ateş, emboli ve diğer sistemik hastalıklar gibi faktörler varlığında olmaktadır, ancak nadir de olsa serebral infarkt olabilir (17).

**Endokrin ve Otoimmün Hastalık:** Myastenia gravis, Tip I diabetes mellitus ve otoimmün tiroidit gibi hastalıklar JIA ile birlikte olabilir (18).

**Renal Tutulum:** JIA'nın tedavisi sırasında intermittan hematüri ya da proteinüri meydana çıkabilir. JIA'lı çocuklarda hematüriye neden olabilecek nedenlerden biri de hiperkalsiüridir. JIA'lı iki vakada kresentrik glomerülofrit bildirilmiştir (19).

**Amiloidoz:** Sekonder amiloidoz JIA'nın nadir ancak ciddi komplikasyonlarından biridir. Türkiye'de bu oran %16 olarak bulunmuştur (4).

**Üveit:** Kronik nongranülatöz anterior üveit iris ve silier cismi etkileyen bir enflamasyondur. Özellikle erken yaşlarda başlayan ANA pozitifliği gösteren oligoartritli kız çocuklarda görülmektedir. Üveit oligoartritli çocukların %20' sinde görülür (20). Kronik üveitin başlangıcı sinsidir bazen tamamen asemptomatiktir.

Hastaların yarısında ağrı, kızarıklık, baş ağnsı, fotofobi, görme değişikliği şeklinde semptomlar olur. JIA'lı hastalarda ve üveitli çocuklarda üveitojenik proteinler olarak tanımlanan çözünebilen retinal antijen (S antijeni) %10 ve nükleer histon antijeni %45 oranında pozitif bulunmaktadır (21).

**Büyüme ve Gelişme:** Hastaların çoğunda lineer büyüme ve cinsiyet maturasyonu geridedir. Bu durum, steroid tedavisi ve yetersiz beslenmenin bir sonucudur (6).

### **AYIRICI TANI**

JIA'nın ayırıcı tanısı, başlangıç tipine, eklem tutulumuna, yaşına ve cinsiyetine bağlıdır.

### **Oligoartiküler JIA'nın Ayırıcı Tanısı**

JIA kronik oligoartritlerin en sık nedenidir. Özellikle 5 yaşın altındaki kız çocuklarda en sık nedendir, ancak psöriatik artrit de bu yaşlarda görülebilir. Psöriatik artrit ve ankilozan spondilit daha sıklıkla adölesan döneminde karşımıza çıkmaktadır. Kronik oligoartritlerin seyrek görülen nedenleri arasında tüberküloz, sarkoidoz ve villonodüler sinovit yer almaktadır. JIA ve psöriatik artrit tanısı "slit-lamp" göz muayenesinde anterior üveitin gösterilmesi ile desteklenebilir. ANA pozitifliği JIA tanısını destekler. JIA'da oligoartritli bir çocukta etkilenen eklem şiş, çoğunlukla sıcak fakat genellikle çok ağrılı değildir. Çocuk toksik görünmez. Eğer eklem ağrılı eritematöz ise çocuğun ateşi varsa septik artrit daha doğru bir tanı olur. Böylece hastalarda eklem aspirasyonu mutlaka yapılmalıdır. Eklem sürekli ağrılı olması maligniteyi düşündürür. Granülamatöz hastalık düşünülenlerde sinovyal biopsi yapılması daha uygundur. Eğer tüberküloz düşünülüyorsa sinovyal doku kültürü yapılmalıdır. JIA tanısında biopsinin yeri yoktur (20). Henoch-Schönlein purpura ve serum hastalığının deri bulgularının yanında eklem tutulumunun da olabileceği akla gelmelidir (6).

### **Poliartiküler JIA'nın Ayırıcı Tanısı**

Poliartritin ayırıcı tanısı monoartrit ve oligoartritten farklıdır. Lyme hastalığı poliartiküler artrite neden olabilir fakat, JIA'dan intermitan seyri, kutanöz, nörolojik ve kardiyak bulgular ile birlikte olmasıyla ayrılabilir. Preadölesan ya da adölesan dönemdeki kızlarda sistemik lupus eritematozus (SLE) tanısı akla getirilmelidir. Aynı şekilde büyük erkek çocuklarda juvenil ankilozan spondilit düşünülebilir.

**Tablo 2: Oligoartiküler JIA'nın ayırıcı tanısı**

---

A - Akut başlangıçlı monoartrit
Romatolojik Hastalıklar
Oligoartiküler JIA
Seronegatif spondiloartropati
İnfeksiyonlar
Septik artrit
Reaktif artrit
Maligniteler
Lösemi
Nöroblastom
Hemofili
B - Kronik Başlangıçlı Monoartrit
Oligoartiküler JIA
Jüvenil Ankilozan spondilit
Villonodüler sinovit
Sarkoidoz
Tüberküloz

---

SLE artrit JIA gibi davranabilir ve kesin tam SLE'nin diğer bulguları ortaya çıkıncaya kadar konulmayabilir (22). ANA pozitifliği, yüksek titrede anti-ds antikörleri ve hipokomplementemi SLE tanısını koydurur. Ağır JIA'da sıktır ancak Coombs pozitif değildir. Hemolitik anemi varlığında SLE akla gelmelidir. Poliartrit ayırıcı tanısı spondiloartropatileri de içine almaktadır. Jüvenil ankilozan spondilit çocuklarda aksiyel iskelete kıyasla alt ekstremitelerin büyük eklemlerini tutan artropatiye neden olur. Jüvenil ankilozan spondilit tanısı, poliartriti olan 10 yaşından büyük, ailede ankilozan spondilit ya da diğer spondiloartropati öyküsü olan erkek çocuklarda düşünülebilir (23). RF ve ANA bu çocuklarda negatiftir.

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

ayırıcı tanıda yardımcıdır (6).(Tablo 3)

**Tablo 3:** *Poliartiküler JIA 'nın ayırıcı tanısı*

---

Seronegatif spondiloartropatiler

Jüvenil ankilozan spondilit

Jüvenil psöriatik artrit

Enflamatuar barsak hastalıkları

Sistemik Lupus Eritematozus

İnfeksiyonlara bağlı Poliartrit (gonore, Lyme hastalığı, stafilokok artrit)

---

### **Sistemik Başlangıçlı JIA'nın Ayırıcı Tanısı**

Tanısı özellikle başlangıçta zordur. Bu dönemde yüksek ateş atakları ve sistemik enfeksiyon bulguları vardır; eklem bulguları olmayabilir. Böyle çocuklarda malignite, enflamatuar barsak hastalığı, vaskülit, FMF ve SLE gibi diğer konnektif doku hastalıkları düşünülebilir.

Sepsise benzer klinik bulgular vardır. Artrit ve romatoid döküntü ortaya çıkmasıyla tanının konulması kolaylaşır. Laboratuvar değerleri tanıda pek önemli bir yer tutmaz, çünkü yüksek bulunan akut faz reaktanları nonspesifiktir. RF ve ANA negatif bulunacaktır.

Akut romatizmal ateşdeki inatçı ateş salisilatlarla yanıtlıdır. Birçok sistemik JIA'lı hastada perikardit olmasına rağmen endokardit düşündürülen üfürüm ile birlikte olması daha çok ARA ya da bakteriyel endokardit düşündürür. Bu çocuklarda artrit ağrılı, akut, gezici ve asimetriktir. Periferik, büyük eklemleri tutar ve sekel bırakmaz. Öyküde daha önce geçirilmiş  $\beta$ - hemolitik streptokok enfeksiyonu vardır.

### **LABORATUAR BULGULARI**

JIA'da laboratuvar bulguları sadece tanıyı destekler. Kesin olarak JIA tanısı koyduracak bir laboratuvar bulgusu yoktur. Laboratuvar bulguları enflamasyonun varlığını gösterir, klinik tanıyı destekler ve tedavinin toksisitesinin izlenmesini sağlar.

### **Hematolojik Değerler**

Oligoartiküler JIA'da hafif anemi dışında nadiren hematolojik değişiklikler olur. Orta şiddette artriti olan çocukta normositik normokrom anemi ortaya çıkar. Sistemik JIA'da ise orta-ağır bir anemi vardır ve genellikle hemoglobin değeri 7-10 gr/dl arasındadır (24). JIA'da ferritin artışı hastalığın sistemik aktivitesi ile ilişkilidir fakat demir depolarını göstermez; akut faz reaktanı olarak artar. Lökositoz, aktif hastalığı olanlarda olabilir (30,000-50,000/mm<sup>3</sup>). PNL hakimiyeti vardır. Trombosit sayısı ağır sistemik ya da poliartiküler tutulumunda yükselir.

### **Eritrosit Sedimantasyon Hızı (ESH):**

Hastalığın hızını aktivitesini değerlendirmede ve izlemede önemli bir ölçümdür. ESH artritin ilaçlara verdiği yanıt ile korelasyon göstermez (25).

### **Kemik Metabolizması**

JIA'lı çocuklarda kemik ve mineral metabolizması hakkındaki çalışmalar sınırlıdır. Birçoğunda geçici serum alkali fosfataz yüksekliği saptanmıştır (6). Kemiğin mineral içeriğinin inaktif dönemde normal olup aktif dönemde azalmış olması olayın geri dönüşlü olduğunu göstermektedir.

### **Serum İmmüoglobulinleri**

Serum immüoglobulinlerindeki artış, hastalığın aktivitesi ile korelasyon gösterir. Aktif dönemde yüksektir ve klinik düzelmeye birlikte normal seviyeye düşer. Persistan hipergamaglobulinemi klinik gidişte bozulma ve tedaviye yanıtızlığın belirtisidir. En çok IgM yükselir, romatoid nodul ve RF ile ilişkilidir (1).

### **Romatoid Faktör**



JIA'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 (1,20). RF daha çok geç yaşta başlayan poliartiküler subkutan romatoid nodülleri ve artiküler erozyonları olanlarda pozitif olmaktadır. Prognozları daha kötüdür. HLA-DW4, DW14 ile birlikteliği sıktır.

## **ANA**

JIA tanısında ANA, RF'den daha yararlıdır (6). Antikorların çoğu IgG grubundan olup bazıları IgM veya IgA grubundan olabilir. Küçük yaştaki oligoartritli kızlarda %65-80 pozitifdir. Sistemik JIA'da ise her zaman negatiftir (1).

## **Sinovyal Sıvı Analizi**

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

## **HLA**

HLA artritlik geni taşıyan peptite özel HLA genlerinin varlığı ile ilgili hipotezler vardır. HLA alellerinin hastalık alt gruplarının belirlenmesi için klinik tanı ve prognozda önemi vardır. Ancak pauciartiküler JIA'in geç başlangıçlı ve erkek ağırlıklı olanlarda HLA-B27(+) belirlenmesi Juvenil Ankilozan Spondilit tanısı için yeterli olmaktadır. Sıklıkla kronik iridosiklit ve ANA (+) olup kızlarda ağırlıkla gözlenen erken başlangıçlı oligoartiküler JIA. HLA sisteminin 3 ayrı bölgesindeki allellerle bağlantılıdır: HLA-A<sub>2</sub>, DR<sub>8</sub>, DR<sub>1M2</sub> ve DQA1 ve DP bölgesi (DPB1).

Seropozitif poliartiküler JIA ise DR4 ile ilgilidir. Ancak erişkine oranla DR4 ten çok DR<sub>5</sub> ve DR<sub>8</sub> ile birlikteliği ağırlıktadır. Seronegatif (RF negatif) poliartiküler JIA'nın HLA-DR1 ve HLA-DPW3 doku grupları ile bağlantılı olduğu saptanmıştır.

HLA-A<sub>2</sub> ile erken başlangıçlı oligoartiküler JIA arasında sıkı ilişki olduğu

gösterilmiş (35). Aynı şekilde bu birlikteliğe DR<sub>8</sub>,DR<sub>5</sub> ,DR<sub>n</sub> ve DR<sub>12</sub> de eşlik etmiştir. Özellikle DR<sub>8</sub> ile bağlantı belirgindir, çünkü normal populasyonda bu genlerin sıklığı oldukça düşüktür. Ancak bu antijenlerin varlığı ile JIA prognozu arasındaki ilişki için yapılan prospektif çalışmalar yetersizdir (6). HLA-B1 haplotipi iridosiklite yatkınlığı artırırken, HLA -DQA1 ise iridosiklite karşı koruyuculuğu sağlar.

### **Erken Radyografik Değişiklikler**

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

### **Geç Radyografik Değişiklikler**

Marjinal erozyonlar, eklem aralığında daralma, sublüksasyon ve ankiloz geç oluşan radyografik değişikliklerdir. Eklem ankilozu çocuklarda erişkinlerden daha sık olur. Özellikle karpal ve tarsal eklemler ile servikal vertebralarda görülür. Sublüksasyon küçük eklemlerde olabildiği gibi büyük eklemlerde de olabilir. En sık kalça, bilek ve omuzda ve servikal vertebralarda rastlanır. Uzun süre steroid alan çocuklarda femur başında aseptik nekroz olabilir. Osteoporozla bağlı kırıklar bildirilmektedir. Femur suprakondiller bölgesi en sık kırılan bölgedir (1). Juvenil artritli 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 (26).

Düz radyografik inceleme bir çok vakada iyi bir başlangıç incelemesi olabilir. Ultrasonografi (USG) klinik olarak intraartiküler sıvının görülmesi zor olan yerlerde; omuz kalça gibi, kullanılabilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) özellikle temporomandibüler, sakroiliak veya ayak eklemleri gibi belirlenmesi zor olan lezyonların gösterilmesinde yararlıdır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), intraartiküler patolojilerin ve fonksiyonel parametrelerin değerlendirmesinde diğer bütün görüntüleme yöntemlerinden daha iyidir. Birçok düzlemde inceleme özelliğinden dolayı MRG ; projeksiyonel radyografik incelemeler ve BT'ye göre daha duyarlı ve değerli bir yöntemdir (6).

Erozyon ve eklem aralığında daralma artrit belirtisidir ancak küçük çocuklarda kıkırdak radyolojik olarak direkt grafide incelendiğinde eklem aralığının büyük kısmının kaim büyüme kıkırdağı ile dolduğundan ince eklem kıkırdağını ayırt etmek zor olabilir. Yani kıkırdak harabiyeti bu nedenle direkt grafide seçilemeyebilir (37). Kıkırdak kaybını en doğru şekilde göstermede MRG tekniğinin kullanılması önerilmektedir. Artritle morfolojik iyileşmenin tespiti, eklem artroskopik yöntemle incelenmesiyle veya invaziv olmayan görüntüleme tekniklerini kullanarak mümkün olmaktadır. MRG eklem anatomisinin değerlendirilmesinin yanısıra fonksiyonel parametreleri değerlendirilmesinde de yararı vardır (35). Bir çok çalışmada MRG'nin yumuşak doku harabiyetini ayırt etmede direkt grafiye üstünlüğü gösterilmiştir (41). MRG, JIA'da erken eklem değişikliklerinin yanı sıra fizik muayenede veya konvansiyonel radyogramlarla saptanmayan proliferatif sinovit ile klinikte şüphelenilmeyen sinovit gibi anormallikleri ortaya koyabilir. Sonuç olarak hastalığın gerçek şiddetini ve yaygınlığını, verilen ilaçların etkinliğini saptamada MRG tetkikinin önemi büyüktür.

## **TEDAVİ**

JIA' lı bütün çocukların tedavisindeki amaç kronik enflamasyonu baskılamak ve kronik eklem ağrısını azaltarak normal bir büyüme ve gelişmeyi

sağlamaktır (27). Uzun süreli tedavi ile kıkırdak dokusundaki harabiyet azaltarak sinovit kontrol altına alınır ve ekelem deformiteleri önlenir. JIA' lı hastaların tedavisi komplike olup henüz tam etkili tedavi olmadığı gibi kullanılan ilaçların çoğunun önemli yan etkileri vardır. Bu ilaçların çoğu semptomları baskılama şeklindedir. Yine de fonksiyon kaybının önlenmesi, yaşam kalitesinin artırılması bu tedaviler ile mümkün olmaktadır.

JIA tedavisi başlangıçta uygulanan tedavi ve uzun süreli tedavi olmak üzere iki bölümden oluşur. Hem başlangıç hem de idame tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar nonsteroid antiinflatuar ilaçlardır. Hastaların büyük bir kısmında bu ilaçlar başarılı bir şekilde güvenle kullanılmaktadır. Belirli bir sürede yeterli yanıt alınamayan vakalarda 2. basamak ilaçlar eklenir. Bu grupta en çok kullanılan ilaç metotreksattır. Eğer hayatı tehdit eden ağır bir tablo söz konusu ise bu durumda sitotoksik veya biyolojik etkili yeni ilaçlar kullanılır. Kortikosteroidler tedavinin çeşitli evrelerinde oral, iv pulse veya intraartiküler olarak kullanılabilirler. Kortikosteroidlerin tedavideki rolü önemlidir ancak kullanımı sınırlı olan ilaçlardır (27,29).

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 JIA' lı hastalarda, sistemik başlangıçlı olup hızla poliartiküler gidiş gösterenlerde ve oligoartiküler başlangıçlı olup poliartiküler forma doğru hızla ilerleyenlerde agresif tedaviden kaçınılmamalıdır (21). Göz hasarını engellemek JIA' nın tedavisinde diğer önemli bir amaçtır. JIA' lı hastalarda kronik üveit riski olduğu için dikkatli oftalmolojik değerlendirme gereklidir. Siklosporin A ve metotreksatla yapılan tedavi durumlarında üveitin ciddiyetini azaltmakta yararlı olabilir. Etkili bir tedavide terapötik ajanlarla oluşan toksik etkiler önemli bir problem oluştururlar (27).

## **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

JIA tedavisinde klasik yaklaşım basit ve güvenli ilaçlarla tedaviye başlamaktır. Bu nedenle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar tedavinin başlangıç ve idamesinde en sık kullanılan ilaçlardır. Genellikle bu ilaçlarla eklemlerdeki enflamasyon kontrol altına alınabilmektedir, ancak bu hastalığın ait olduğu altgruba bağlı olarak değişir.

## **BİRİNCİ BASAMAK İLAÇLAR**

### **Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)**

Bu grup ilaçlar JIA' nın tedavisindeki birinci basamak ilaçlardır. NSAİİ' lerin prostaglandin sentezini inhibe ettiği ilk defa 1971 yılında John Vane tarafından bildirilmiştir (30). Prostaglandinler, hücre membranında bulunan fosfolipidlerden fosfolipaz A'nın etkisiyle oluşan araşidonik asitten meydana gelir. Araşidonik asit siklo-oksijenaz ve lipo-oksijenaz yoluyla metabolize edilir. Siklo-oksijenaz yoluyla, prostasiklin, prostaglandin ve tromboksan (prostanoidler) oluşur. Diğer antiinflamatuvar etkileri arasında serbest oksijen radikal oluşumunu, nötrofil agregasyonunu ve fosfolipaz C' yi inhibe etmek sayılır. NSAİİ' lerin aynı zamanda aktive T ve B lenfositlerini azalttıkları bilinmektedir. Analjezik etkileri hızlı olup antiinflamatuvar etkileri daha geç ortaya çıkar. Antiinflamatuvar etkileri analjezik dozunun iki katında gösterirler. Genellikle gastrointestinal sistemden iyi emilirler ve yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanırlar. Metabolize edilmeleri ve vücuttan uzaklaştırılmaları esas olarak böbrekler yolu ile olmaktadır. Tedaviye cevap süresi ortalama olarak 1-4 aydır. Birçok çocukta NSAİİ tedavisi iyi tolere edilir. En önemli yan etkileri gastrointestinal sistem

üzerindedir. Gastrik yan etkileri (iştahsızlık ve gastrik ağrı) minimale indirmek için bu ilaçları tok karnına kullanmak gerekir. NSAİİ kullanan hastalar rutin olarak gaytada gizli kan açısından takip edilmelidir. Karaciğer, böbrek ve koagülasyon sistemi üzerine de olumsuz etkileri vardır. Sıvı alımı yetersiz olan ve NSAİİ' lar ile tedavi edilen hastalarda renal papiller nekroz sıklıkla görülmektedir. Kulak çınlaması ve huy değişiklikleri de tedavi sırasında bildirilen diğer yan etkilerdir. TİT, BUN, kreatinin, karaciğer transaminazlar her 3-4 ayda bir bu hastalarda bakılması oluşabilecek renal ve hepatik toksik etkilerin monitörizasyonu açısından önemlidir (27).

Klasik NSAİİ'lar hem COX -1 hem de COX-2 inhibisyonu yaparlar. COX-1 enzimi mide ve böbrekleri koruyan prostoglandinlerin salımına neden olurken, COX -2 enzimi ise indüklenebilir özelliğe sahip olup inflamatuvar olaylarda rol alan prostoglandinlerin salımına yol açar. COX - 1 enziminin inhibisyonu sonucunda gastrik ve renal yan etkiler ortaya çıkar. Propiyonik asit türevi NSAİİ' lar özellikle de naproksen sodyum açık tenli genç hastalarda psödoporfiriya neden olabilir (31).

NSAİİ' lar NADPH oksidazı inhibe ederek PNL' leri inaktive ederler ve buna bağlı olarak lizozomal enzimlerin ve süperoksid anyon radikallerinin salgılanmasını engellerler ( 32).

JIA' nın tedavisinde az sayıda NSAİİ Amerika Birleşik Devletlerinde FDA (Food and Drug Administration) tarafından önerilmektedir. Bunların arasında ibuprofen, naproksen sodyum, tolmetin ve magnezyum kolin trisalisilat yer alır. Bununla birlikte indometasin ve diklofenak gibi diğer NSAİİ' lar da sıklıkla JIA tedavisinde kullanılırlar (31).

**Aspirin:** İlk kez 1876 yılında akut romatizmal ateşin tedavisinde kullanılmıştır (33). Salisilatların hala yaygın olarak kullanılması ile birlikte son yıllarda birçok pediatrik romatolog tarafından ilk tercih edilen ilaçlar değildir. Birinci basamak ilaçların içerisinde en eski ilaç olup etkili antiinflamatuvar serum düzeyi 20 - 30 mg/dl' dir. Aspirin tedavisi en az 4-6 hafta süreyle yapılmalıdır çünkü tedaviye 3-4 haftadan önce yanıt alınamayabilir. Kortikosteroidler

salisilatların klirensini arttırmaları. Küçük çocuklardaki en önemli yan etkileri gastrite bağlı iştahsızlıktır. Klinik bulgu oluşturmayan gastrointestinal kanamalara yol açabilirler. Yine salisilat kullanan küçük hastalarda su çiçeği ve influenzae 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 (27).

Salisilat tedavisine yeterli yanıt alınan vakalarda irritabilite, kişilik bozukluğu, bulantı, kusma, kulak çınlaması, metabolik asidoz, AST ve ALT yükselmesi gibi yan etkiler görülmedikçe tedaviye en az 6 ay devam edilir. Daha sonra doz yavaşça azaltılır. Salisilatlara yanıt alınamayan veya herhangi bir nedenle salisilat kullanılmayan hastalarda diğer NSAİİ' lar kullanılır (ibuprofen, tolmetin, naproksen).

**Tablo 4:** JIA' nun tedavisinde kullanılan NSAİİ' lar

İLAC	DOZ
Aspirin	80 - 100 mg/kg/gün
İbuprofen	30-50 mg/kg/gün
Naproksen	10-20 mg/kg/gün
Ketoprofen	3-5 mg/kg/gün
Tolmetin Sodyum	15-30 mg/kg/gün
İndometazin	1-3 mg/kg/gün
Diklofenak	2 - 3 mg/kg/gün
Magnesium Trisalisilat	50 mg/kg/gün

**Diğer NSAİİ'ler:** Bu ilaçlara cevap birçok hastada ve özellikle oligoartiküler başlangıçlı JIA' da çok iyi ve yeterlidir. NSAİİ' ların kullanım süreleri konusunda fikir birliği yoktur, ancak tedaviye yanıtı değerlendirmek için en az 6-8 hafta beklenmelidir. Cevap yeterli değil ise doz arttırılmalı ve tedaviye üç hafta daha devam edilmelidir. Birçok merkezde en çok tercih edilen ilaç naproksen sodyumdur. Ketoprofen, tolmetin ve İndometazin daha yüksek

toksosite riskine sahiptirler. İndometazine cevap HLA-B27 pozitif olan hastalarda iyi bulunmuştur. Meklofenamat ise daha çok psöriatik artritte etkilidir. Gastrik irritasyon, kanama bozukluğu ve renal yetmezliği olan hastalarda nonasetilat salisilatlar (salsalat) kullanılabilir. Eğer hastalık hızlı ilerliyor ise ve cevap alınamıyor ise oligoartiküler JIA' lı hastalarda NSAİİ' lar intraartiküler steroidler ile kombine edilmeli; poliartiküler vakalarda ise ikinci basamak tedaviye geçilmeli, önce metotreksat uygulanmalı, yanıt yok ise sulfasalazin, altın tuzlan veya hidroklorokin denenmelidir. Sistemik başlangıçlı hastalıkta ise oral steroidler, gerekirse de metotreksat başlanmalıdır (28).

### **İKİNCİ BASAMAK İLAÇLAR (Yavaş Etkili Antiromatizmal İlaçlar)**

Tüm JIA'lı hastaların yaklaşık olarak 2/3 ' ünde tek NSAİİ tedavisine yeterli yanıt vermezler. NSAİİ' lardan fayda görmeyen, çok sayıda eklemi tutulan ve eklem fonksiyonları ileri derecede bozulan hastalarda ikinci basamak ilaçlar kullanılır. Bu grup ilaçlar için hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar terimi de kullanılmaktadır (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs - DMARD). Bu ajanların çoğu hastalığın radyolojik progresyonunu geciktirirler. Bunların içerisinde sadece 3 tanesinin çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla JIA' lı çocukların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir: metotreksat, sulfasalazin ve etanercept (31). Bu ilaçlardan hangisinin seçileceğine hastalığın ağırlığına, ilacın etkisinin başlama hızına ve toksisitesine bağlı olarak karar verilir. Bu grupta en çok tercih edilen ilaç metotreksattır. Bu gruptaki ilaçların en az toksik olanı hidrosiklorokin, en fazla toksik olanı ise azotiopürindir (31,21).

**Metotreksat:** Antimetabolitlerden olan metotreksat yapısal olarak folik asite benzer. Genellikle pürin ve pirimidin nükleotid prekürsörlerinin sentezini engelleyerek ya da DNA ve RNA sentezinde bunların yerini alarak etkili olurlar. En güçlü sitotoksik etkilerini S-fazında gösterirler yani hücre döngüsüne spesifiktirler. Dihidrofolat reduktazı 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. (36,37)



## **Etki bölgesi**

**Dihidrofolat redüktaz inhibisyonu:** Gıdalarla alınan veya bağırsak florasınca oluşturulan folik asit emildikten sonra hücre de NADPH bağımlı dihidrofolatredüktaz tarafından tetrahidrofolat formuna (FH4) indirgenir. Metotreksat hücreye normalde N5-metil FH4'ün taşınmasını sağlayan aktif transport mekanizması ile taşınır. Yüksek konsantrasyonlarda difüzyonla da hücreye girebilir.

MTX dihidrofolata yüksek afinite gösterir ve enzimi etkin biçimde inhibe eder. İnhibisyon ancak normal substratı olan dihidrofolatin MTX'in 1000 katı konsantrasyonda uygulanmasıyla ya da bloke edilen enzimi devre dışı bırakarak folat havuzunu yenileyen lökoverin uygulanmasıyla engellenebilmektedir. Lökoverin veya folinik asit FH4'ü N5-formil grubu taşıyan formudur.

**Azalmış FH4 konsantrasyonunun sonuçları:** Dihidrofolat redüktazın inhibisyonu hücrede çeşitli folat koenzimlerinin azalmasına yol açar ve timidilik asit, metiyonin, serin ve pürinlerin (adenin ve guanin) sentezini azaltarak DNA, RNA ve protein sentezini baskılar. Bu da hücre ölümüyle sonuçlanır

**Poliglutamata taşıyan MTX:** Tetrahidrofolatın kendisi gibi MTX da hücre içerisinde poliglutamatlanır. Bu bileşik büyük molekülü olduğundan ve negatif elektrik yükü yüksek olduğundan hücre dışına çıkamaz.

## **Farmakokinetik özellikleri**

**Uygulama ve dağılım:** MTX düşük dozlarda dahi gastrointestinal sistemden yeterli miktarda emilir. Aynı zamanda intramüsküler, intravenöz, intratekal yollarda uygulanabilir. İncebarak epitelinde, karcigerde, böbreklerde ve asit sıvısı ile plevral efüzyonlarda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. MTX cilde de dağılır.

**Eliminasyon:** Kanda bulunan folatların sonuna bağlı tek bir glutamat bağlı bulunmasına rağmen hücre içerisine giren folatların çoğu poliglutamata formuna çevrilir. Bu formları genellikle hücre içerisinde tutulur ve monoglutamatlara oranla daha etkili kofaktörlerdir. Metotreksat da polyglutamata formuna metabolize edilir.

Bu özelliği önemlidir çünkü hidrofolat redüktazı da inhibe eden poliglutamater hücre dışında ilaç bulunmasa da hücre içerisindeki varlıklarını sürdürürler. Oysa MTX hücre dışındaki ilaç konsantrasyonu azalmaya başlar başlamaz hücreyi terkeder. Yüksek dozlarda MTX 7 pozisyonunda hidrosilasyona uğrar. Bu türevinin suda çözünürlüğü daha düşüktür ve kristalüriye neden olabilir. Bu nedenle idrar pH'sinin bazik tutulması ve hastanın iyi hidrate edilmesi, böbrek fonksiyonlarının korunması açısından çok önemlidir. İlacın kendisi ve 7-OH metaboliti böbreklerden atılır (36,37).

Psöriasis ve malignitelelin tedavisinde yaygın olarak kullanılan metotreksat, ikinci grup ilaçlar içinde etkili, güvenli ve diğerlerinden daha az toksik olan bir ilaçtır. JIA tedavisindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemesine karşın folat metabolizması, antikör üretimi, lökotrien sentezi ve İnrerlökkin-1 aktivitesini inhibe eder. Hüresel etkileri arasında fibroblastlar, mononükleer hücreler, endotelial hücre proliferasyonu , nötrofiller ve doğal öldürücü hücrelerin aktivitesini inhibe etmek yer alır.

Metotreksat poliartiküler JIA vakalarının % 60' nida kullanılır. Bu ilaç ile tedavi edilen JIA'lı hastaların yaklaşık olarak % 60-80' i klinik iyileşme göstermiştir.

Metotreksata en iyi yanıt veren oligoartiküler başlangıçlı JIA' lı hastalardır, özellikle de uzamış oligoartiküler vakalar çok iyi cevap verir. (31). Haftada bir kez olmak üzere oral veya subkütan yoldan 10 mg/m<sup>2</sup> dozda uygulanır. Ağır vakalarda 20-30 mg/m<sup>2</sup>/hafta dozuna çıkılabilir. NSAİİ' lar ile birlikte kullanıldığında dozu azaltılmalıdır. 11-13 ay sonra remisyon gelişmesi beklenir. Metotreksat genellikle çocuklar tarafından iyi tolere edilir.

#### **Yan etkileri:**

**Sık rastlanılan toksik etkileri:** Stomatit, kemik iliğinin baskılanması, eritem, cilt döküntüleri, ürtiker, alopesi, bulantı kusma ve diyare en sık görülen yan etkileridir.

**Böbrek hasarı:** Normal dozlarda belirgin olmamakla beraber yüksek dozlarda sık rastlanılan bir yan etkidir.

**Hepatik fonksiyonlar:** Karaciğer enzimlerinde yükselme gözlenebilir, uzun süreli tedavi fibrozise neden olabilir (38).

**Pulmoner toksisite:** Metotreksatla idame tedavisi uygulanan çocuklarda öksürük, dispne, ateş ve siyanozun gözlenebildiği hipersensivite pnömonisi gelişebilir. Akciğer grafisinde infiltrasyonlar saptanabilir. Bu ilacın kesilmesi ile tamamen normale döner (28).

**Nörolojik toksisite:** Bu etkiler intratekal uygulama sonucunda görülür. Subakut meningeal irritasyon, ense sertliği, baş ağrısı ve ateş şeklindedir. Nöbetler, 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 olabileceğinden hamilelikte kullanılmamalıdır (38).

Metotreksat alan hastalarda 4-6 haftada bir karaciğer enzimleri ve kan sayımı yapılması önerilmektedir. Ağır olgularda Siklosporin-A, sulfasalazin, hidroksiklorokin, siklofosamid ile kombine edilebilir.

**Sulfasalazin:** Bu ilaç esas olarak inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılır, ancak poliartiküler ve oligoartiküler JIA, juvenil spodiloartropati vakalarında da olumlu sonuçlar alınmaktadır. Oral uygulamadan sonra iyi emilir. Vücut sıvılarına iyi dağılır ve inflamasyonun olmadığı durumlarda bile beyin omurilik sıvısına geçer. Plesentayı aşabilir ve anne sütünde bulunabilir. Metabolizması karaciğerde N4 grubundan asetillenip polar özellik kazanıp inaktive hale dönüştürülür. Asetilenmiş metabolitleri idrarla atılır. Tedaviye 10/mg/kg/doz ile başlanır ve doz haftalık olarak artırılarak 30-50 mg/kg/doz'a çıkarılır. Glukoz -6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan hastalarda hemolitik anemiye yol açabilir. Granülositopeni, trombositopeni gibi kemik iliği

değişiklikleri gözlenebilir. Bilurubinin albuminden ayrılmasına neden olduğundan, yenidoğanlarda serbest bilurubini artırarak kernikterusa neden olabilir. Birlikte kullanımda talbutamid'in hipoglisemik, varfarin ve kumarin'in antikoagulan etkilerinde metotreksat'ında serbest formunda artışa yol açar. Hepatotoksisite, hipersensivite, ishal, gibi yan etkileri vardır. Aktif sistemik JIA vakalarında Steven-Johnson benzeri aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olabileceğinden bu tip hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (36).

**Hidroksiklorokin:** Bir antimalariyal ilaç olan hidroksiklorokinin immunmodülatör etkisi vardır ve kollagenazı inhibe eder. En önemli yan etkisi ilaç birikimine bağlı olarak dozla ilişkili korneal toksisite ve maküler dejenerasyona yol açmasıdır. Bu nedenle hidroksiklorokin alan hastalarda rutin oftalmolojik inceleme gereklidir. Günde tek doz olarak 5-7 mg/kg dozunda kullanılır, maksimum günlük doz 300 mg'dır. Etki süresinin başlaması 6 ay gibi uzun sürer. Deride ilaç birikimine bağlı olarak hastaların cildi kirli sarı renkte görülebilir. Uzun süreli kullanımlarda kemik iliği baskılatması, gastrik irritasyon, miyasteniye benzer kas zayıflığına yol açabilir.

**D—Penisillamin:** JIA tedavisindeki etki mekanizması bilinmemekle birlikte dolaşan immunkompleksleri azalttığı düşünülmektedir. Çocuklarda çok etkili olmadığı için ve yan etkileri fazla olduğu için kullanımı oldukça sınırlıdır. Günde tek doz 3 mg/kg dozunda başlanıp 10mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir; maksimum günlük doz 750 mg'dır. Kemik iliği baskılanması, nefrotoksisite, döküntü, tartı kaybı, bulantı, kusma, kaşıntı ve ilaç lupusuna yol açabilir.

**Altın Tuzları:** Yan etkileri fazla olduğundan çocuklarda çok fazla kullanılmazlar. Oral kullanımları artık terk edilmiştir. Etkileri aylar içerisinde ortaya çıkmaktadır. Bazen RF pozitif olan poliartiküler JIA' lı hastalarda kullanılabilirler. Başlıca yan etkileri ciddi olabilen kemik iliği baskılanması, nefrotoksisite, döküntü, oral ülserasyonlar, ishal ve eozinofilidir.

**Tablo 5:** JIA tedavisinde kullanılan ikinci basamak ilaçlar

İLAC	DOZ
------	-----

---

Metotresat	10 mg/m2/hafta
Sulfasalazin	30 mg/kg/gün
Hidroksiklorokin	5-7 mg/kg/gün
Penisilamine	5-10 mg/kg/gün
Altın Tuzları	İM: 0.7 mg/kg/hafta PO: 0.1 mg/kg/gün

---

## SİTOTOKSİK İLAÇLAR

**Siklosporin A:** Hem var olan kemik hasarını azaltarak hem de yeni hasar oluşumunu engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir. 3mg/kg dozunda kullanımı önerilmektedir. Aktif sistemik JIA vakalarında 2-5 mg/kg/gün dozunda nadir de olsa kullanılmaktadır.

**Siklofosfamid:** Yan etkileri çok fazla olan bir sitotoksik ilaçtır. Diğer tedavi seçenekleri ile yanıt alınamayan ciddi JIA vakalarında kullanılır. Bulantı, gastrik irritasyon, oral ülserasyonlar, alopesi, sistit ve kemik iliği baskılanması gibi yan etkileri vardır. Etkinliği fazla olmadığı için ve yan etkileri fazla olduğu için çok nadir kullanılır.

## İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN (İVİG)

Yüksek doz İVİG tedavisi hem çocuk hem de erişkin yaş hastaların otoimmün hastalıklarının tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır. İVİG' in kesin biyolojik etki mekanizması bilinmemekle birlikte fagositer hücrelerin Fc reseptörlerini bloke ettiği ve böylece otoimmün komplekslerin bağlanmasına engel olduğu düşünülmektedir (43). Ek olarak eksojen verilen İVİG, B hücrelerinin farklılaşmasını, çoğalmasını ve immünglobulin yapımını baskılar, ayrıca CD4+ / CD8+ hücrelerin oranını değiştirebilir, prinflamaruar sitokinlerin sentez ve salgılanmalarını düzenler (33).

Çalışmalarda İVİG' in ağır JIA' larda tedaviye yanıt vermeyen sistemik semptomların kontrol altına alınmasında yarar sağladığı gösterilmiştir. Özellikle de

poliartiküler JIA' h hastalarda oldukça etkili olduğu bildirilmiştir. Dozu 1.5-2 gr/kg olup ilk 2 ay ayda 1 kez, sonrasında ayda bir kez 6 ay süre ile kullanılması önerilmektedir. Pahalı bir tedavi yöntemidir (27).

## **GLUKOKORTİKÖİDLER**

Normal metabolizmanın sürdürülmesini kolaylaştıran glukokortikoidler, karaciğer ve böbreklerde aminoasit tutulumunu ve glukoneojenik enzimlerin aktivitesini arttırarak glukoneogenezisi uyarırlar. Protein katobolizmasını (karaciğer dışında) ve lipolizi arttırarak glukoz sentezi için gerekli enerji ve yapı taşlarını sağlarlar. Strese direnci arttıran glukokortikoidler plazma glukoz konsantrasyonunu yükselterek örneğin, travma, korku, infeksiyon, kan kaybı ve kronik hastalıklar gibi dönemlerde strese karşı koyabilmek için vücuda gerekli enerjiyi sağlarlar. Glukokortikoidler kan basıncını, adrenerjik uyarının küçük damarlardaki vazokonstriktör etkisini arttırarak, orta derecede yükseltirler. Glukokortikoidler plazmadaki kan hücrelerinin sayısını değiştirirler, eozinofil, bazofil, monosit ve lenfositlerin dolaşımdan lenfoid dokuya geri dönmesine ve dolaşımdaki sayılarının azalmasına neden olurlar. Buna karşılık hemoglobin,eritrosit, trombosit ve polimorfonükleer lökositlerin dolaşımdaki sayısını arttırırlar .Anti-inflamatuar etkileri glukokortikoidlerin en önemli tedavi edici özelliklerindedir.(37)

**İnflamatuar semptomların giderilmesi:** Glukokortikoidler inflamasyon bölgesinde sıklıkla bulunan kızarıklık, sıcaklık,gerginlik ve şişlik gibi belirtilerini etkin biçimde ortadan kaldırırlar.Kortikosteroidlerin inflamasyon üzerindeki etkileri lökositlerin sayılarını, dağılımlarını ve fonksiyonlarını değiştirmelerine bağlıdır.

Bu etkiler nötrofil sayısının artması; lenfosit (T ve B hücreleri) bazofil, eozinofil ve monosit sayısında azalma; mitojen ve antijenlere lökosit ve makrofaj yanıtında inhibisyonudur. Glukokortikoidler bazofillerden salgılanan histamin miktarını azaltarak ve kininlerin etkisini engelleyerek de inflamatuvar yanıtı azaltırlar. İnflamatuar yanıtı ve immuniteyi güçlü olarak baskılayabilmektedirler. Aynı zamanda fosfolipaz A2'nin dolaylı inhibisyonu da etkili olmaktadır(steroidlerin lipokortin düzeyini arttırmaları nedeniyle). Bu inhibisyon, hücre membranına bağlı fosfolipidlerden prostaglandin ve lökotrienlerin prekürsörü olan araşidonik asidin serbestleşmesini engellemektedir .

Endokrin sistem üzerindeki diğer etkileri ise glukokortikoidlerin artan konsantrasyonlarının negatif "feed-back" inhibisyonla kortikotropin salgısını engellemesi daha fazla glukokortikoid ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) yapımını engelleyerek, büyüme hormonunun salgısını arttırmasıdır.

**Diğer organ sistemlerine etkileri:** Bu etkiler daha çok hormonların yan etkileriyle ilgilidir. SSS'de mental durumu değiştiren etkileri saptanmıştır. Glukokortikoidlerle uzun süreli tedavi ciddi kemik kaybına neden olabilir.

### **Farmakokinetik özellikleri**

**Emilim ve metabolizma:** Doğal adrenal kortikosteroidler ve türevlerinin gastrointestinal sistemden emilimi iyidir. Bazıları ayrıca intravenöz, intramusküler, topikal veya aerosol olarak uygulanabilirler. Emilime uğrayan glukokortikoidlerin %90'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır: büyük çoğunluğu kortikosteroid-bağlayıcı globuline ve geri kalan kısmı albumine. Karaciğerin mikrozomal enzimleri tarafından oksidasyon ile metabolize edilirler. Metabolitler glukuronik asit veya sülfat ile konjuge olurlar ve böbreklerden atılırlar. Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda glukokortikoidlerin yarılanma ömürleri çok uzayabilir.(37)

Antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri nedeni JIA tedavisinde kullanılırlar. NSAİİ' lardan farklı olarak hastalığın doğal gidişini değiştirmezler. Fosfolipaz A enzimini inhibe ederek membran fosfolipidlerinden arasidonik asit oluşumu dolayısı ile prostoglandin , tromboksan ve prostasiklin oluşumunu önleyerek inflamasyonu baskırlar. Bu şekilde arasidonik metabolizması sırasında meydana gelen serbest oksijen radikallerinin oluşumunu da engellerler. Hücreler etkileri arasında makrofaj farklılaşmasını ve fonksiyonlarını antagonize etme, endotelial hücrelere nötrofil adezyonunu ve mast hücre degranülasyonunu inhibe etme, vasküler permeabilityi azaltma, fibroblast ve T hücrelerinin fonksiyonlarını ve proliferasyonlarını baskılama yer alır.

Oral kortikosteroidler orta ve ağır hastalarda seçilen tedavinin etkisi başlayıncaya kadar köprü tedavisi olarak, hayatı tehdit eden sistemik

bulguların varlığında ve kronik üveitin tedavisinde kullanılmaktadır. Steroid kullanımında şu kriterler dikkate alınmalıdır:

- Kontrol edilemeyen ateş, anemi, perikardit vb bulgularla seyreden sistemik JIA'lı hastalarda kullanılabilirler

- Poliartiküler ve oligoartiküler JIA vakalarında sabah sertliği için kısa süreli (< 6 ay) düşük dozda (0.25 mg/kg/gün) kullanılabilirler. Poliartiküler vakalarda prednison bazen 5mg/gün veya gün asrı gibi çok düşük doz kısa süre kullanılabilir.

- Diğer antiinflamatuvar ilaçlara ve fizik tedavi ile yanıt alınmayan tek veya her iki eklem tutulduğu JIA vakalarında intraartiküler steroid enjeksiyonları kullanılabilir.

- Üveit tedavisinde göz küresi çevresindeki yumuşak dokuya lokal steroid enjeksiyonu uygulanır ve göze steroid içeren göz damlaları damlatılır. Böylece körlük önlenir. Ancak uzun süreli steroid kullanımına bağlı olarak glokom ve katarakt gelişimine yol açabilirler.

- Deksametazonun yüksek oranda miyopati riski olduğundan JIA tedavisinde kontrendikedir.

Kortikosteroidlerin JIA tedavisindeki rutin kullanımları yüksek doz oral steroidler (1-2 mg/kg/gün prednison), düşük doz oral steroid ( < 0.5 mg/kg/gün), intravenöz pulse (30 mg/kg/doz , maksimum 1 gr/gün metilprednisolon 1-5 gün süreyle) şeklinde olabilir. 5 günden fazla steroid kullanıldığında adrenal aks supresyonu söz konusu olduğu için ilaç dozu azaltılarak kesilmelidir (27). Doz azaltılırken bir NSAİİ ya da yavaş etkili antiromatizmal ilaç ile birlikte kullanılmalıdır. Uzun süreli kullanımlarda ilaç her 10 günde bir % 10 olacak şekilde 3-6 ay içinde azaltılıp kesilmelidir.

**Yan etkileri:** Kortikosteroidler yüksek dozlarda kullanıldığında klasik cushing benzeri sendrom- vücut yağ dağılımının değişmesi, aydede yüzü, vücut kılarında artma ,akne, uykusuzluk ve iştah artması görülür.Uzun dönem kortikostroid kullanımı katarakt görülme sıklığını arttırır. Ayrıca hiperlisemi, hipertansiyon, artmış infeksiyon riski, büyümenin baskılanması, kemik kırıkları ve ilaca bağlı karaciğer yağlaması gözlenebilir. Glukokortikoidler mide asit salgısını, pepsin yapımını ve ayrıca mide mukozasının mide salgılarına karşı defansif faktörlerinden



olan prostaglandin sentez inhibisyonundan dolayı ülserlere bağı GİS kanamaya neden olabilir. Bütün bunlara rağmen glukokortikoidler JIA tedavisinde çok etkili olan ilaçlardır (33).

**İntraartiküler Kortikosteroidler:** Depo glukokortikoidler doğrudan eklem içine enjekte edilebilmektedirler. Bu yaklaşım NSAİİ' lara yanıt vermeyen sınırlı eklem tutulumu olan oligoartiküler JIA' lı hastalarda kullanılabilir (28,33). Üç aylık bir dönemde tek ekleme üç defa triamsinolon hecasetonide 20-40 mg ile oldukça iyi sonuçlar bildirilmiştir. İntraartiküler kortikosteroid kullanımı için başlıca kontrendikasyonlar enfeksiyon, protez, artroskopi veya cerrahi girişim uygulanmış olması, harap olmuş eklem ve hipersensivitedir (39).

**Fizik Tedavi ve Egzersiz:** Eklem fonksiyonlarının korunmasına yönelik hastalığın erken döneminden itibaren hastalar fizik tedavi programına alınmalıdır. Fizik tedavi ve egzersiz ile birçok hastada eklem hareketlerinin ve kas gücünün korunması mümkündür. Sabah sertliği ve tutukluluğun azaltılması için sıcak su banyoları önerilebilir. Çocuklar mümkün oldukça aktif tutulmalıdır. Mutlak yatak istirahati önerilmemektedir (40).

**Cerrahi Tedavi:** Çocuklarda nadiren cerrahi tedavi gerekir. Sinoviyektomi bazen yararlı olabilir. Ciddi eklem deformiteleri olan hastalarda büyüme tamamlandıktan sonra total eklem replasmanı yapılabilir.

**Etanercept:** FDA tarafından yeni önerilen bir ilaç olup ciddi veya orta şiddette romatoid artriti olan erişkin hastalarda semptom ve bulguları azaltmak ve yapısal değişiklikleri geciktirmek için kullanılır. Ayrıca diğer hastalık modifiye edici ilaçlarla tedavi edilen ve 1 veya daha fazla yıl bunlara dirençli olan ciddi aktif poliartiküler JIA' sı olan çocuklarda da semptom ve bulguları azaltmak için kullanılırlar (46).

Etanercept, IgG' nin Fc kısmı ile füzyon yapan iki soluble p75 alt birimden oluşan Tümör Nekroz Faktör (TNF) reseptörü içerir ve TNF ile lenfotoksin-a ( önceleri TNF P olarak adlandırılırdı)' nın güçlü inhibitörüdür. TNF, önemli bir inflamatuvar sitokindir ve JIA' lı hastaların sinoviyal sıvılarında

yüksek oranda bulunmaktadır. Etanercept pediatrik hastalarda iyi tolere edilir. Haftada iki kez 0.4 mg/kg, maksimum 25 mg subkutan 4 ay süre ile ya da hastalık aktivitesi azalana kadar kullanılması önerilmektedir. Majör istenmeyen yan etkileri enjeksiyon yerinde ağrı, baş ağrısı, hafif veya orta derecede üst solunum yolu infeksiyonu görülmesidir. Uzun süreli, plasebo ile karşılaştırmalı kontrollü çalışmalarla etanercept tedavisi ile infeksiyon oranında artış gözlenmemiştir. Canlı virüs aşılı etanercept tedavisi sırasında verilmemelidir. İdeal olarak canlı virüs aşısından sonra etanercept tedavisinin başlanabilmesi için yaklaşık olarak 3 ay gibi bir sürenin geçmesine izin verilmelidir (31).

**Infiximab:** cA2 olarak da bilinen anti TNF monoklonal antikorlardır ve güçlü bir TNF nötralizan ajandır . Pediatrik hastalarda doz ve farmakokinetik bilgiler yetersiz olduğu için kullanımı sınırlıdır (31). Ciddi sistemik başlangıçlı JIA' sını olan ve konvansiyonel tedavilere dirençli olan bir hastada 10 mg/kg dozunda birer hafta ara ile iki kez İV infüzyon şeklinde uygulandığında iyi tolere edildiği ve ateş, anoreksi ve serozitin kontrol altına alındığı gösterilmiştir (41).

### **Kemik İliği Transplantasyonu**

Altın veya D - penisilamin kullanımından dolayı aplastik anemi gelişen RA'lı 8 hastada kemik iliği transplantasyonu uygulanmış ve bu hastaların yedisinde kısmi veya tamamen remisyona sağlanmıştır. Prognostik faktörlerin erken dönemde belirlenmesi ve riskli gruplara eklem hasarı gelişiminden kemik iliği transplantasyonu yapılması başarılı sonuçlar getirebilir. JIA' a bu konuyla ilgili araştırmalar yetersizdir (6,42).

### **PROGNOZ**

JIA' da prognoz hastalığın tipine göre değişmekle birlikte genellikle iyidir. Hastaların % 60-80'i erişkin yaşa ulaşmaktadır(4). Genel prognoz şekli düzelmeler ve belirsiz aralıklara görülen tekrarlamalar şeklindedir. Bu tekrarlamalarda ya hafif

hareket bozukluğu ve hafif artrit veya eklem harabiyeti ve kalıcı deformiteye neden olan ağır artritler görülebilir (43).

JIA' da en önemli morbidite kronik iridosiklittir. Oligoartritli hastaların % 20' sinde ağır poliartrit gelişir. Bu hastalarda artrit kontrol altına alınmış, eklem fonksiyonları korunmuş ve iridosiklit gelişmemişse hastalık genellikle 19-20 yaşlarında duraklar. Ağır sistemik tip nadiren hayatı tehdit edicidir. Alevlenmeler ve remisyonlarla gidebilir veya 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. Hastalıkta mortalite % 1-4 arasındadır. Erken dönemde enfeksiyon, geç dönemde sekonder amiloidoz sonucu gelişen renal yetmezlik en önemli mortalite nedenidir (4). Eklemlerde fonksiyon kısıtlılığına bağlı morbidite fizyoterapi ile aza indirilebilir.

#### **JIA' da kötü Prognostik Kriterler:**

- Sistemik başlangıçlı JIA' da 6 aydan uzun süren aktif hastalık(ateş, trombositoz, uzun süreli kortikosteroid ihtiyacı)
- Kız cinsiyet
- Poliartiküler başlangıçlı tip
- Uzamış oligoartiküler tip olması
- Romatoid faktör pozitifliği
- 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
- Yüksek immunglobulin seviyeleri
- Klinikle kolerasyon göstermeyen persiste eden akut faz reaktanları yüksekliği

## **JIA' da KOMPLİKASYONLAR**

**Makrofaj Aktivasyon Sendromu:** Çocukluk çağı romatolojik hastalıklarında hayatı tehdit eden nadir bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır ve sıklıkla sistemik başlangıçlı JIA' da görülmektedir. Yüksek ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, ciddi sitopeni ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, intravasküler koagülopati, düşük eritrosit sedimentasyon hızı ve merkezi sinir sistemi disfonksiyonu ile karakterize bir tablodur. Reaktif hemofagositer lenfohistiositoza benzer şekilde kontrol edilemeyen T lenfosit ve makrofajların aktivasyonu ve proliferasyonu sonucunda anormal inflamatuvar sitokin salınımı ortaya çıkmaktadır (45). İlk kez 1985' te Hadchouel ve arkadaşları bu komplikasyonu geliştiren sistemik başlangıçlı JIA' sı olan yedi çocukta bu klinik durumu tanımlamak için Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) terimini kullanmışlardır (44).

Sendromun patognomonik özelliği kemik iliğinde görülmektedir: birkaç iyi differansiye olmuş makrofajın kemik iliği elemanlarını aktif olarak fagosite ettiği görülür. Bu klinik durum romatolojik hastalıklar dışında hematolojik, neoplastik ve infeksiyöz hastalıkların seyrinde de görülebilmektedir, ancak sıklıkla sistemik başlangıçlı JIA' da görülür.

MAS' in laboratuvar bulguları arasında anemi, lökopeni, trombositopeni, artmış LDH, AST, ALT, bilirubin, ferritin ile azalmış fibrinojen, uzamış PT, aPTT değerleri ve düşük ESR vardır. İdrarda artmış p2-mikroglobulin düzeyi MAS tanısında duyarlı bir göstergedir. MAS' lı hastalarda artmış hücrel immunitenin göstergesi olarak serumda p2-mikroglobulin ve interlökin-2 reseptör düzeyleri de artmaktadır (46).

Hemofagositik lenfohistiositosis (HLH), makrofaj fonksiyon bozukluğu olan hastaları tanımlamak için kullanılan bir terim olup, birbirinden ayrımı zor olan iki durumu içerir:

- 1) Primer Familiyal Hemofagositik Lenfohistiositosis (FHL).
- 2) Viral İnfeksiyonlarla ilişkili Hemofagositik Lenfohistiositosis (VAHLH).

Her ne kadar sistemik romatolojik hastalıklarda görülen MAS diğer hamofagositik sendromlarla klinik ve biyolojik benzerlikler gösterse de, üç yoldan farklılıklar gösterir(47):

1. MAS farklı klinik şiddette görülür: persistan yüksek ateş, belirgin hepatosplenomegali, ikter ,pansitopeni, koagülopati, hepatic ve renal tutulum olabileceği gibi persistan ateşe eşlik eden belirgin olmayan organomegali ve hafif laboratuvar bulgu bozukluğu şeklinde de seyredebilir. Bu değişken yapının nedeni tam olarak anlaşılamamıştır.

2. MAS sistemik romatolojik hastalıklarda, özellikle sistemik JIA'da görülür ve hastalık aktif dönemde iken zaten varolan anemi, lökositoz, trombositoz ile CRP ve ESR yüksekliği, bu değerlerdeki kısmi değişikliklerin bile, örneğin belirgin lökopeni olmasa bile, MAS gelişimi yönünde uyarıcı olması gerekmektedir. Böylece erken tanı ve tedavi mümkün olabilecektir.

3. Erken ve agresif immunosüpresif tedavi MAS'lı hastaların tedavisinde faydalıdır. Oysa FHL tedavisinde kemik iliği nakli tedavi edicidir.

**Tablo 6:** MAS ve Sistemik Başlangıçlı JIA'nın Klinik Farklılıkları

	Sistemik JIA	MAS
Ateş	Intermittan	Persistan
Lenfadenopati	+	+
Hepatosplenomegali	+	+

WBC	çok artmış	azalmış
Hemoglobin	Normal	azalmış
Tombosit	çok artmış	azalmış
ESR	çok artmış	azalmış
Bilirubin	Normal	artmış
AST/ALT	Normal	artmış
PT, aPTT	Normal	uzamış
Fibrinojen	artmış	azalmış
Diğer	artrit,serozit	şuur değışiklikleri
	Romatoid döküntü	peteşiyal döküntü

---

## İLAÇ YAN ETKİLERİ

İlaçlar kullanılırken yararlı etkilerinin yanında istenmeyen etkilerinin görülmesi kaçınılmazdır. Bu istenmeyen etkilerin oluşturduğu morbidite ve mortalite, vücutta birçok organı etkilemesi nedeniyle sıklıkla tanı sorunları yaratır. Şüphesiz her ilaç tavsiye veya standart uygulama yöntemlerine göre kullanıldığında bile istenmeyen etkiler oluşturur. Ancak hatalı bir şekilde kullanılırsa etkinlikleri azalır ve yan etkiler daha sık gözlenir. Buna ilaveten aynı dönem içinde birden fazla sayıda ilaç verilecek olursa, ilaçlar arasında istenmeyen etkiyle sonlanan etkileşmeler olabilir (48).

İlaç yan etkileriyle ilgili epidemiyolojik çalışmalar sorunun büyüklüğünü değerlendirmede, ilaçlara verilen reaksiyonların hızının hesaplanmasında ve yan etkilerin oluşmasında katkısı olan faktörlerin belirlenmesinde yararlı olmaktadır. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalar hastanede yatan hastaların ortalama on farklı ilaç aldığını göstermiştir. Hastalığın şiddeti arttıkça daha fazla ilaç kullanılmakta ve yan etkilerde artma olmaktadır. Hastanede yatan hasta 6 veya daha az ilaç alıyorsa yan etki olasılığı yaklaşık %5'dir, 15 veya daha fazla ilaç alıyorsa olasılık %40'ın üzerine çıkar. Retrospektif analizler yatan hastalarda yan etki frekansının %20 olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla ilaca bağlı hastalıkların önemi büyüktür. Hastanelerin dahiliye ve pediatri servislerine yatırılan hastaların %2-5'inde yatış nedeni ilaçlara bağlanmaktadır. Hastanede yatan hastalarda ilaca bağlı hastalık için vaka/ölüm oranı %2-12 arasında değişmektedir. Bunlara ilaveten bazı fetal veya

neonatal anomaliler annenin hamileliği sırasında aldığı ilaçlara bağlı olarak oluşur (49).

Yaygın olarak kullanılan ilaçların ufak bir grubu fazla sayıda istenmeyen reaksiyonlara neden olur. Şöyle ki, tüm reaksiyonların %90'ı aspirin, digoxin, antikoagülanlar, diüretikler, antimikrobikler, steroidler, antineoplastikler ve hipoglisemik ilaçlar tarafından oluşturulur (49,50).

İlaç yan tesirlerinin büyük kısmı iki grupta toplanabilir. Bunların büyük bölümünü ilacın farmakolojik etkileri ile ilişkili olan öngörülebilir nitelikteki yan tesirler oluşturur. Diğer yan tesirler ise ilacın primer farmakolojik etkisi ile ilişkili olmayan ve genellikle öngörülemeyen toksik etkilerdir (48).

## İLAÇLARIN GİS ÜZERİNE ETKİLERİ

İlaçlar oral ve veya parenteral alım sonrası metabolizmalarının ve yan etkilerinin GİS ile bağlantılı olması; ilaçların emiliminden eliminasyona kadar süreçte ana sistem olmasından dolayı ayrı bir önem taşır. Sistemin merkezinde ise karaciğer bulunur (52). Çok az sayıda ilacın etkileri ve veya yan etkileri karaciğerden bağımsız olarak gelişir. Genel olarak detoksifikasyonun merkezi olan karaciğerin ilaca bağlı hasarda da etkilenen organ olması şartıdır. İlaçların GİS' e olan yan etkileri iki grupta incelenebilir

- a) İlaçların birincil etkilerine bağlı olarak mukozal hasar oluşturmaları
- b) Karaciğer hasarı

İlk gruptaki yan etkiler özellikle NSAİİ ve kortikosteroidlere bağlı mukozal hasardır. Patofizyolojik mekanizmasının temelinde bu ilaçların GİS mukozasında özellikle gastrik mukozada bulunan litik salgılara karşı koruyucu özellik gösteren prostaglandin sentez inhibisyonudur. Yine birincil etkilerine bağlı olarak metotreksatin ince barsak mukozasındaki enterokromafin hücrelere irritasyonuna bağlı serotonin salınımı neden olur. Salınan bu serotonin vagal ve splanchnik 5-HT<sub>3</sub> reseptörlerini uyarır ve duyuşal liflerle taşınan bu uyarı medulla oblongatada

bulunan kusma merkezinin tetiklenmesine neden olur (48).

İkinci grup ise daha geniş bir yelpazede patolojiyi bünyesinde bulundurur. Bunlar karaciğer hücre hasarını gösteren karaciğer enzim yüksekliği ki tablo bazen toksik hepatitten karaciğer yağlanması ve karaciğer fibrozuna kadar değişen ve patolojilerin beraber iç içe olduğu tablolar halinde görülebilir (48). Toksik hepatit kadar ağır bir tablo oluşturmasa da metabolizması karaciğerde olan bir ilacın karaciğer hasarı yapması muhtemeldir. Daha önce de bahsedildiği gibi çoklu ilaç kullanılan hastalık gruplarında karaciğer hasarı ihtimali artar.

İlaca bağlı karaciğer zedelenmesi onay almış bir ilacın piyasadan çekilmesinde en önemli faktördür. Karaciğer, birçok ilaç ve değişik ajanların metabolizmasından sorumludur. İlaçların bir çoğu intestinal emilimi kolaylaştıracak şekilde lipofilik yapıya sahiptir. Karaciğerde biyotransformasyon olarak bilinen, sitokrom P-450 enzim sistemi aracılığıyla olan biyokimyasal olaylar ile safra ve idrardan atılmalarını mümkün kılan hidrofilik yapıyı kazanırlar. Biyotransformasyondan sorumlu ana organ olması karaciğeri aynı zamanda ilaç toksisitesinin hedefi haline getirir. Enzim sisteminin genetik polimorfizmi, yaş, cinsiyet farklılıkları, enfeksiyonlar, eşlik eden karaciğer hastalıkları ve birlikte kullanılan ilaçlar gibi nedenlerle aynı ilaca, eşit farmakolojik dozda verilmesine rağmen, kişiler farklı reaksiyon verebilirler.

Karaciğer gastrointestinal sistemdeki konumu nedeniyle birçok yabancı maddenin metabolizmasından sorumludur ve ilaç toksisitesi için hedef organdır. Amerika Birleşik Devletler’inde onay almış bir ilacın piyasadan çekilmesinde en sık neden ilaca bağlı gelişen karaciğer zedelenmesi olarak bulunmuştur. İngiltere’de ise 16 yaşın altında ilaç toksisitesine bağlı ölümlerin en sık nedeni karaciğer yetmezliği olarak gözlenmiştir (52). Ayrıca akut karaciğer yetmezliklerinin %50’den fazlasında ilaçlar sorumlu tutulmuştur. İdiosenkrazik ilaç reaksiyonlarının %75’inden fazlası ise karaciğer transplantasyonu ve ölüm ile sonuçlanmıştır (53).

**Hepatik biyotransformasyon:** Bugün için tedavi amaçlı kullanılan ilaçların bir çoğu emilimlerini kolaylaştıracak şekilde lipofilik yapıya sahip olup, hidrofilik özellik kazanabilmek için biyotransformasyona ihtiyaç duyar. Bu şekilde idrar ya da safra ile atılabilir hale gelirler (54). Biyotransformasyon ilacın atılabilir hale gelmesi yanında



bazı ilaçların aktif hale gelebilmesi için de esastır. Yine biyotransformasyon sonucu oluşan metabolitler toksisiteden de sorumlu olabilirler. Bir ilacın biyotransformasyonu için oluşan reaksiyonlar zinciri faz I ve faz II olarak gruplandırılır.

Faz I reaksiyonları yükseltgenme, indirgeme ve hidrolizis gibi reaksiyonlar ile substrata aktif gruplar ekleyerek, faz II konjugasyon reaksiyonlarına substrat hazırlarlar (55). Faz II'de sulfat, asetat, glukuronik asit, glutatyon ve glisin gibi endojen maddeler ile konjugasyon reaksiyonları gerçekleşir ve ara metabolitin polaritesi artırılarak böbrek ya da gastrointestinal sistemden atılımı sağlanır. Bütün bu basamaklarda görev alan enzimler genetik polimorfizm gösterebileceği gibi gelişimsel basamak, çevresel etmenler, birliktelik gösteren diğer hastalıklar ve ilaçlardan da etkilenebilirler (56,57).

Sitokrom P450 faz I reaksiyonları içinde en önemli enzim grubudur. "Hem" içeren bir aile olup birçok endojen (steroidler, yağda çözünür vitaminler, prostoglandinler) ve ekzojen substratın metabolizmasından sorumludur. İnsanlarda bu enzimleri kodlayan 32 gen tanımlanmıştır (58). P450 enzimleri iki major grupta toplanabilir: (a) Adrenal bezlerde, gonadlarda ve plasentada bulunan steroidojenik enzimler, (b) ilaçların, pestisitlerin ve çevresel atıkların metabolizmasında görevli enzimler (59).

Birçok faz II enzimi de polimorfizm ve yaşa bağımlı değişiklik gösterir. Örneğin asetaminofenin yenidoğanda glukuronid ile konjuge edilememesi ya da yenidoğanda glukuronil transferaz aktivitesinin immatür olması ve buna bağlı oluşan hiperbilirubinemi gibi (59). İzoenzim profili yaşla da değişir. Örneğin yetişkinler ve daha büyük çocuklar teofilini inaktif metabolite çevirirken yenidoğan kafeine çevirir. Toksikite doz aralığına bağlı olarak da belirebilir. İlaç metabolizması azalmışsa ilacın etki süresi uzayacağından uygunsuz aralıklarla verilirse toksisite oluşabilir.

**Patogenez :** İlaç reaksiyonları birçok etkenin birlikteliği sonucu oluşur. İzoenzimlerin genetik yapısındaki farklılıklar tek başlarına neden olmaz (53.60). Ayrıca hepatotoksisite alevlenmeler ve baskılanmalarla devam eder. Bu da baskılayıcı ve aktive eden bazı mekanizmaların etkili olduğunu gösterir (61). İmmün

cevap birkez oluştuktan sonra sınıf 1 ve sınıf 2 major histo-kompatibilite reseptörleri aracılığıyla kontrol edilir (61). Hücre yüzey antijenleri kısa ömürlü olabilir ancak ilaçla tekrar karşılaştıklarında yeniden belirebilir. İmmün cevabın son dönemlerinde oluşan interlökin 10 ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) da patogeneizde rol oynar (62). Bir ilacın antijenik uyarı oluşturma gücü genetik olarak belirlenmiş olup HLA tipine göre değişir. Olaylar hücre içi zedelenme, hücre nekrozu veya apoptozisi takip eden immün cevap sonucunda gelişir.

### **İlaç reaksiyonlarının çeşitleri**

1. **Yan etki:** Tahmin edilebilir ve engellenemez farmakolojik cevaptır. Genelde doza bağlıdır.
2. **İntolerans:** Normal doza gösterilen abartılmış reaksiyondur.
3. **Allerjik reaksiyon:** Kanıtlanmış yada tahmin edilen immün cevaptır. Döküntü, miyokardit, renal yetmezlik gibi diğer organ sistemlerine ait enflamasyon, lenfadenopati, eozinofili ve atipik lenfositoz ile kendini gösteren ilaç hipersensitivite sendromu oluşabilir. Allerjinin eozinofili gibi sistemik bulguları olmadan karaciğer biyopsisinde eozinofilik hücre infiltrasyonu ve granulomlar saptanabilir (55,59)
4. **İdiyosekrazik reaksiyon:** İlacın bilinen farmakolojik etkisi ile ilişkisiz ve muhtemel genetik yatkınlığı içerir (59). Ateş, eozinofili, atipik lenfositoz ve diğer sistemlerdeki organ tutulumları ile birlikteyse “idiosenkrazik hipersensitivite reaksiyonu” adını alır. Görülme sıklığı 1:1000 ile 1:100.000 arasında değişir. Tedavi dozlarında oluşur. İlaç alımından sonra 5-90 gün arasında değişen semptomsuz bir dönem olur. Genelde reaksiyon başladıktan sonra ilaca devam edilirse fatal seyreder. Ancak izoniazid gibi bazı ilaçlarda hafif başlamışsa ilaç devamına rağmen reaksiyon kaybolabilir. İlaç tekrar verildiğinde baştaki reaksiyondan bağımsız olarak daha ağır bir reaksiyon ile karşılaşılır (55).
5. **Doza bağlı reaksiyonlar:** Reaksiyonun derecesini uygulanan doz belirler. Dozaja ek olarak yaş, cinsiyet, vücut kitlesi, beraberinde kullanılan ilaçlar ve besin maddeleri, böbrek ya da karaciğer hastalığı ya da gebelik gibi durumlar da metabolizmayı etkilerler (56,58). Nedeni bilinmemekle birlikte kadınlarda karaciğer toksisitesi daha sık görülür (53). Fenobarbital, fenitoin, sigara ve greyfurt suyu; plazma ilaç düzeylerini etkileyebilir (56). Enzim indükleyicileri ilaç hepatotoksitesini arttırabilirler. Örneğin asetaminofen ve etanolün birlikte

kullanımında, etanol enzim indükleyerek toksisiteyi arttırıcı etki gösterir (55).

**Karaciğer hücre zedelenmesinin mekanizmaları:** Bugüne kadar tanımlanmış karaciğer zedelenmesinden sorumlu en az beş mekanizma vardır:

1. **Hücre içi iyon dengesinin bozulması:** İlacın intrasellüler proteinlere kovalent bağ ile bağlanması sonucunda hücre içi kalsiyum dengesinin bozulması; aktin yapısının dağılmasına neden olup hücrede şişmeye, hücre zarında parçalanmaya ve hücre yıkımına neden olur (55).

2. **Safra asiti ile oluşan apopitozis:** Bazı ilaçlar safra kanaliküler membranındaki transport proteinini etkiler yada safra kanaliküllerine yakın, safra sekresyonundan sorumlu bölgedeki aktin liflerinin yıkımına neden olup safra sekresyonuna engel olabilir. Bu durumda safra asitleri karaciğerde birikir. Başlangıçta hafif hücre zedelenmesi oluşurken belirgin kolestaz ön plandadır. Safra asitlerinin hücre içindeki birikimi sitoplazmada bulunan ve hücre ölümünü tetikleyen reseptörlerin plazma membranına geçişine ve apopitozise neden olur

3. **Programlanmış hücre ölümü (apopitozis):** Hücre zedelenmesi ile uyarılan immün sistem sitokinleri (TNF- ve fas yolakları) aktif hale getirip, hücre içi kaspazlarını tetikleyip, hücre ölümüne ve nükleer kromatinin kaybına neden olur (63).

4. **İmmün mekanizma:** İlaçlar immün cevap oluşturmayacak kadar küçük moleküllerdir. Ancak biyotransformasyon sonrasında p450 enzim reaksiyonları sırasında oluşan ara metabolitler enzimlere kovalent olarak bağlanıp “adduct” adı verilen bileşikler oluştururlar. Yeterince büyük olan bileşikler hepatosit yüzeyine taşıyıp ya antikor oluşumuna neden olup humoral immüniteyi uyarırlar ya da direkt sitotoksik T hücre cevabı ile sitolizise (sellüler immünite) neden olurlar (55).

5. **Mitokondriyal disfonksiyon:** Üç şekilde gerçekleşebilir. Yağ asiti beta-oksidasyonunun inhibisyonu, solunum zinciri enzimlerinin inhibisyonu ya da mitokondriyal DNA’ya doğrudan etki ile. Bazı ilaçlar hem beta-oksidasyonu hem de solunum zinciri enzimlerinin fonksiyonlarını inhibe ederler. Serbest yağ asitleri metabolize olamayıp, laktat ve reaktif oksijen radikallerinin birikimine yol açar. Bu

radikaller mitokondriyal DNA'yı da zedeler. Valproik asit, tetrasiklin ve aspirin bu şekilde zedelenmeye yol açan ilaçlardır (63).

Bu üç olay sonrasında hücrede enerji sıkıntısı çekilir. Mikrovesiküler steatozis, steatohepatitis ve sitolitik hepatitis gerçekleşir. Anaerobik metabolizma ile laktik asidoz ve trigliserid birikimi olur (hücre içi mikrovesiküler yağ birikimi) (64). Nonalkolik steatohepatitis (hücre dışında büyük vesiküllerle enflamasyonun da eşlik ettiği yağ birikimi) ilerleyici olarak makrovakuoler ya da mikrovesiküler steatohepatitis sonrası gelişir. Hücre ölümü, Mallory cisimciği oluşumu, polimorfonükleer hücre infiltrasyonu, fibrozis ve sirozla sonuçlanır.

Karaciğerin diğer hücreleri de ilaç hasarının hedefi haline gelebilir. Örneğin Kupffer hücreleri sitokinleri aktive edip zedelenmenin artmasına neden olabilir. “Stellates hücreleri” olarak bilinen yağ depo hücreleri ya da makrofajlar fibrozis ya da granülomlar oluşturarak zedelenmenin artmasına yol açabilirler. Kemoterapötik ajanlar sinüzoidal endotelial hücrelere zarar verip venooklusiv hastalık oluşumuna neden olabilirler [55]. Hormon tedavileri hepatik hücrelerin farklılaşmasına neden olup, benign adenom yada nadiren karsinom oluşumuna zemin hazırlarlar (66).

**Klinik bulgular:** Birçok ilaç viral hepatite benzer şekilde halsizlik, yorgunluk, sarılık, iştahsızlık, bulantı ve kusma gibi belirti ve bulgu verir. İdiosenkrazik reaksiyonlarda çok değişik klinik tablolar oluşabilir (Tablo 7). Tipik olarak hepatit semptomları günler yada haftalar içinde gelişir ve ilaç kesildikten sonra da devam eder. Allerjik reaksiyonlar sulfa ilaçlarında olduğu gibi ateşe, döküntüye ve eosinofiliye neden olabilir. İmmünoallerjik reaksiyonların yavaş yavaş düzelmesi allerjenin hepatosit yüzeyinde haftalar veya aylar boyunca kaldığını gösterir. Hepatik ya da deri reaksiyonlarını düzeltmenin tek yolu erken dönemde etkiyi fark edip allerjenin uzaklaştırılmasıdır (55). Safra kanalı zedelenmesinde kolestazis, sarılık, kaşıntı ve kalıcı safra kanalı zedelenmesi olur (67).

**Tablo 7:** İdiosenkrazik İlaç Reaksiyonu ve Etkilenen Hücreler

Reaksiyon Tipi	Hücreler Üzerine Etkisi	Örnek İlaçlar
Hepatosellüler	Direk etkiveya enzim-ilaç bileşimi hücre disfonksiyonuna neden olur, membran	İzoniazid, diklofenak,

	disfonksiyonu, sitotoksik T hücre cevabı	lovastation
Kolestasis	Kanaliküler membran veya transporter zedelenmesi	Klorpromazin, eritromisin
İmmünoallerjik	Hücre yüzeyinde enzim-ilaç bileşimine karşı IgE cevabı	Halotan, fenitoin, sulfametaksozol
Granülomatöz	Hepatik lobüllere makrofaj, lenfosit infiltrasyonu	Dilitazem, kinidin
Mikrovesiküler yağlanma	Mitokondriyal solunum ve beta oksidasyonunun etkilenmesi, laktik asidoz ve trigliserid birikimi	Asetilsalisilik asit, tetrasilin, valproik asit
Steatohepatitis	Multifaktöriyel	Amiodoron, tamoksifen
Otoimmün	Hepatosit membran parçalarına sitotoksik T hücre cevabı	Nitrofrontein
Fibrozis	Stelat hücrelerin aktivasyonu	Methatroksat
Vasküler yetmezlik	İskemik ve hipoksik zedelenme	Nikotinik asit, kokain
Onkogenesis	Tümör oluşumu	Oral kontraseptifler
Karışık	Sitoplasmik, kanaliküler ve safra kanallarına doğrudan zedelenme	Amoksisilin-klavulonat, siklosporin, karbamazepin

Doza bağımlı ilaç toksisitesi için asetaminofen örnek olarak verilebilir. Daha çok sentrilobüler bölgedeki hepatositleri etkiler. Amerika Birleşik Devletler’inde asetaminofen toksisitesi akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedenidir. İntihar girişimleri ya da farkında olmadan tedavi olarak verilen parasetamolün günlük dozunun fazla alınması bu tabloya yol açar. Aminotransferazların çok fazla yükselmesi (genelde 3500 IU/Lnin üstünde) viral hepatitten ayırt edilmesinde yararlı olur. Asetaminofen alımından sonra 12 ile 24 saat arasında N-asetilsistein alınırsa 36-72 saat içinde glutatyon düzeyini düşürerek zedelenmeyi engelleyebilir.

Hiperfosfateminin 72-96 saat sonra görülmesi, laktik asidoz, ve beraberinde p450 enzimlerini indükleyen ilaçların kullanılması (barbitüratlar, antikonvulsanlar,

alkol gibi) kötü prognoz gösterir (68). Nitrik oksit (NO) içeren maddeler ile toksisitenin daha az görüldüğünü gösteren yayınlar varsa da asetaminofene bağlı karaciğer zedelenmesinin NO üzerinden gerçekleştiğini gösteren yayınlar da vardır (69). Doza bağlı toksisite gösteren diğer ilaçlar Tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo 8:** *İlaçların Artmış ya da Kümülatif Dozunun Etkisi*

<b>İlaçlar</b>	<b>Doz Etkisi</b>
Asetaminofen	Artmış doz. Hepatosit nekrozu, apopitozis
Amiodaron	Kümülatif doz: Steatohepatitis
Bromfenak	Kümülatif doz: Hepatosit nekrozu
Kokain	Artmış doz: İskemik nekroz
Siklofosfamid	Artmış doz: Hepatosit nekroz
Siklosporin	Artmış doz: Kolestatik zedelenme
Methatroxate	Artmış ve kümülatif doz: Hepatosit nekrozu, fibrojenesis
Niasin	Artmış doz: İskemik nekroz
Oral Kontraseptifler	Kümülatif doz: Hepatik adenom ile ilişkili

**Tanı ve tedavi:** Bir ilaç reaksiyonunun %100 emin olarak belirlenmesi oldukça zordur. Ancak tüm karaciğer enzim bozukluklarında ilaç toksisitesi ihtimali düşünülmelidir. İlacın oluşturduğu hastalığın belirtileri çoğu kez çeşitli hastalıklarla ve farklı gruplardan değişik ilaçların neden olduğu durumlarla benzerlik gösterir. İlacın farmakolojik etkisi ile ilişkili olan semptomlarda tanı, immünojenik veya diğer mekanizmalarla oluşana göre çok daha kolay konur. Örneğin digoxin antikoagulan alan hastalarda kanama görülmesi durumlarında ilaç ile etki arasında ilişki kolayca kurulabilir. Ancak ateş ve döküntü gibi bir çok ilaç tarafından oluşturulabilen semptomlarda neden sonuç ilişkisini kurabilmek çok daha zordur.

Yan tesirden şüphe edildiğın de, ilacın kesilmesini takiben reaksiyon kayboluyorsa, bu ilaca bağlı bir hastalık için geçerli kabul edilebilecek iyi bir delildir. Hastanın durumunda risk oluşturması söz konusu değilse, ilaç dikkatli bir şekilde tekrar verilebilir ve reaksiyon aynen çıkarsa tanı kesinlikle konmuş olur. Konsantrasyona bağımlı yan tesirlerde, dozun azaltılması

reaksiyonun kaybolmasına ve dozun arttırılması tekrar ortaya çıkmasına neden olur. Ancak reaksiyonun alerjik olduğu düşünülüyorsa, ilacın tekrar verilmesi şokun gelişebilmesi nedeniyle tehlikeli olabilir.

Yan tesirden şüphe edildiğinde hasta fazla sayıda ilaç alıyorsa, sorumlu ilacın saptanması aşağıdaki şekilde yapılabilir. Önce tüm ilaçlar kesilir ancak bu mümkün değilse, önce en fazla şüphe edilen ilaçtan başlamak üzere her seferinde bir ilaç kesilir ve hastanın septomlarındaki iyileşme takip edilir. Konsantrasyona bağımlı yan tesirlerde reaksiyonun kaybolması için gereken süre, yan tesir gözlenen konsantrasyon aralığından düşmesi için gereken süreye bağımlıdır (48,51).

JIA gibi süregelen hastalıklarda çoğu zaman kombine ilaç kullanımı gerekebilmektedir. Tedavi kısmında da bahsedildiği gibi tedaviye birinci basamak ilaçlarla başlanıp çoğu zaman ikinci basamak bir ilaca ihtiyaç duyulmaktadır. Hatta son 10 yıldır klasik tedavi değişmeye başlamış ve agresif tedaviler daha erken dönemde kullanılmaya başlanmıştır (21). İkinci basamak ilaçlardan ülkemiz şartlarında sıklıkla kullanılan sulfasalazin, metotreksat ve kortikosteroidlerin GİS yan etkileri incelendiğinde; semptomatolojik olarak bulantı-kusma MTX ile, GİS kanama kortikosteroid ile ilişkili bulunmuştur. Hepatotoksisitede ise üç ilaç da sorumlu tutulmakla birlikte, karaciğer hücre hasarını gösteren enzim yüksekliği daha çok MTX ve sulfasalazin ile; karaciğer yağlanması kortikosteroidler ve karaciğer fibrozu da MTX ile ilişkilidir.(38,39,63) Tanım olarak karaciğer yağlanması: karaciğerdeki yağ miktarının karaciğer ağırlığının %5'den fazlasını oluşturması veya histopatolojik incelemede hepatositlerin %5'inden daha fazlasında yağ vakuollerinin görülmesi karaciğer yağlanması olarak tanımlanmaktadır (70). Ancak her iki tanım da pratikte fazla bir değer taşımamakta ve günlük uygulamalarda karaciğer yağlanması çoğu zaman başka nedenlerle yapılan radyolojik incelemelerin ortaya çıkardığı bir bulgu veya transaminaz yüksekliği nedeniyle yapılan incelemeler neticesinde ulaşılan bir tanı olarak karşımıza gelmektedir. Karaciğer yağlanması çok değişik nedenlere bağlı olarak gelişebilmektedir (Tablo 9).

**Tablo 9:** *Karaciğer Yağlanması Nedenleri*

---

• Kortikosteroidler	• inflamatuvar barsak hastalıkları
• Gebeliğin akut karaciğer yağlanması	• AIDS
• Tetrasiklin	• Total parenteral beslenme
• Amiodarone	• Kronik hepatit C
• Alkol	• Wilson hastalığı
• Obesite	• Jejunoileal by-pass
• Hiperlipidemi	• Protein kalori malnütrisyonu
• Diyabet	• Karaciğer yağlanmasının nedenleri
• Fosfor bileşikleri	• Reye sendromu
• Valproic asit	• Karbon tetraklorür

---

İlaç toksisitelerine bağlı karaciğer yağlanmasında, yağ asidi oksidasyonunda azalma mevcuttur . Aspirin, NSAİİ'lar, kortikosteroidler, sodyum valproate, tetrasiklin gibi ilaçların oluşturduğu karaciğer yağlanmaları yukarıda belirtildiği gibi öncelikle mitokondrial beta oksidasyonunun inhibisyonu sonucu gelişmektedir (70).

Karaciğer fibrozu ise, ekstraselüler matriks yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak fibroz doku birikmesi, önceden mevcut olan liflerin büzülmesi ve kondansasyonu olarak tanımlanır. Fibroz, hepatoselüler hasara karşı en sık görülen yanıttır. Hepatoselüler hasara çok çeşitli ajanlar neden olabilir: toksik hasar ve hepatik kan akımında değişme gibi hepatik hemostazı bozan her türlü olaya; karaciğerin viral, bakteriyel, spiroketal, parazitik infeksiyonlarına bağlı gelişebilir. Alkol, metotreksat, izoniazid, metildopa, klorpromazin, talbutamide ve amiodaron gibi ilaçlar da fibroze yol açan nedenler arasındadır (38).

Bu iki karaciğer hasarının tespitinde radyolojiden faydalanılır. Radyolojik olarak ultrasonografik incelemelerin yeterli duyarlılık ve özgüllük taşımadığı düşünülse de, özel teknikler içerisinde yapılan incelemelerde karaciğer yağlanması için duyarlılık %77, özgüllük %87 ve



fibroz için benzer sonuçlar bulunmuştur (71).

## Radyolojik İnceleme

Karaciğer yağlanması ultrasonografik değerlendirilmesi: Normal karaciğer parankim ekosu böbrek ile pankreas arasındadır, parankim ekosunun artması sonografik olarak karaciğer parlaklığının artması şeklinde görülür, üç evreye ayrılır.

Grade 1: hepatik parankimdeki ince ekolarda hafif diffüz artış, diafram ve intra hepatik damar kenarları normal izlenir.

Grade 2: İnce ekolarda orta derecede diffuz artış, intra hepatik damarların ve diyaframın ayırtedilmesinde hafif derecede zorluk

Grade 3: İnce ekolarada belirgin artış, inrahepatik damar kenarlarının, diyaframın ve karaciğer sağ lobu posterior kesimin zayıf olarak görüntülenmesi ve hiç görüntülenmemesi (73, 74).

Karaciğer fibroz-siroz ultrasonografi bulguları şunlardır:

1. Boyut değişikliği: Erken evrede karaciğer büyük olabilir. İleri evrede küçülür. Küçülme özellikle sağ lobdadır. Atrofik sağ lob nedeniyle safrakesesi yatağı posterolaterale doğru yer değiştirir. Sol lob ve kaudat lob sağa göre büyüktür. Kaudat lobun transvers çapının sağ lobun transvers çapına oranı normalde 0.37 civarındadır . Bu değer 0.65 in üzerinde olması siroz için çok anlamlıdır.

2. Parankimal eko örneğinde kabalaşma: Parankimal ekojenite artışı yağlı infiltrasyonun bulgusudur. Eko örneğindeki değişme ise sirozu temsil eder. Sirozda bu iki bulgu sıklıkla biraradadır. Buna karşılık belirgin karaciğer yetmezliğindeki olgularda bile karaciğerin normal görülebileceği unutulmamalıdır. Hepatik fonksiyon yetersizliği ve fibrozis ile US görünümü arasında korelasyon yoktur. Eko örneğindeki değişim, kabalaşma ve nodüler görünüm şeklindedir; normalde ince parankim yapısı kabalaşır ve kaba taneli bir görünüm alır. Görünüm ilerleyerek multipl hipoeoik kitleye benzer yapılar ortaya çıkar. Fibrozis sesi yağ gibi

zayıflatmadığından yağlı infiltrasyon göstermeyen sirozda karaciğerin ses geçirgenliği normal olgularda olduğu gibidir.

3. Nodüler yüzey: Karaciğer yüzeyinin nodüler görünümü 5-7.5 mHz lik lineer transdüserlerle veya asitli olgularda daha iyi görülür .

4.Rejenerasyon nodülleri: Nodüller US ile her zaman saptanamazlar.Yağlı fibröz konnektif dokuyu temsil edenince bir ekojenitenin çevrelediği hipoekoik nodüller şeklindedir (73,74).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Hasta Seçim Kriterleri ve Tanımlar

Aralık 1996- Ocak 2006 tarihleri arasında S.B. Göztepe Eğitim Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları bölümü, Romatoloji polikliniğinde takip edilen 119 JIA'lı çocuk arasından, yaşları 3 ile 20 arasında değişen 24'ü kız %48, 26'i erkek %52 toplam 50 hasta çalışma kapsamına alındı.

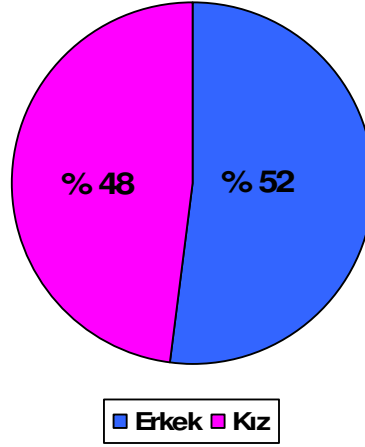
Çalışmaya alınma kriterleri: Hastalık başlangıç yaşı 16'dan küçük olup, en az iki yıldır düzenli olarak her 3 ayda bir kontrole gelen, en az bir yıl sulfasalazin, MTX, kortikosteroid tedavisi alan ve bu tedavilerden en az biri uygulanan hastalardı. Bu hastalardan JIA dışında ek olarak endokrinolojik, norolojik problemler gibi kronik hastalıkları olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara ait verilerin çalışma için kullanılacağı konusunda sözlü olarak bilgilendirilme yapılarak hasta onamları alındı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması  $11,82 \pm 4,53$ , olguların ilk başvuruda tanı konulduğu ortalama yaş  $7,94 \pm 3,92$ 'dir Erkek ve kız olguların yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p > 0,05$ ) Hastaların boy ve kiloları 3-10, 75-90 persantil degerleri arasında saptandı. Hastalık başlangıç yaşı olarak en küçük 24 aylık kız hasayta olurken en geç balangıç yaşı 15 yıl olarak saptandı.

**Tablo 10:** *Hastaların Dermografik Özellikleri*

	Hasta sayısı (n)	Min	Max	Ort±SS
Yaş	50	3yıl	20 yıl	11,82±4,53
Boy	50	86 cm	182 cm	124,86±42,67
Kilo	50	13 kg	77 kg	49,19±35,78
Hastalık Başlangıç Yaşı	50	2 yaş	15 yaş	7,94±3,92

### Cinsiyet Dağılımı



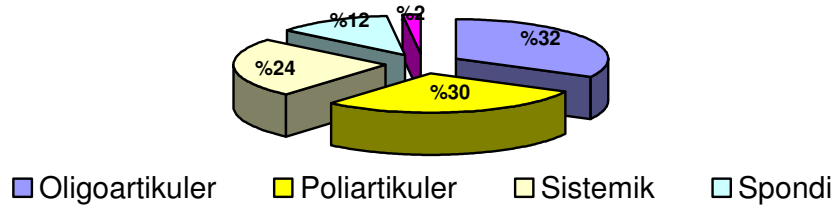
Şekil 3: Cinsiyet Dağılımı

ILAR tanı kriterleri kullanılarak hastalar gruplandırıldı(35). (Tablo11,Şekil 4) Hastalık subtiplerine göre anlamlı fark yoktur ( $p>0,05$ ).

**Tablo 11:** Hastaların Tiplere Göre Dağılımları

Hasatalık Tipleri	Hasta Sayısı (n)	Oran (%)
Oligoartikuler	16	32
Poliartiküler	15	30
Sistemik	12	24
Spondiloartropati	6	12
Psoriatik	1	2

### Hastaların Tiplere Göre Dağılımları



Şekil 4: Hastaların Tiplere Göre Dağılımları

Hastaların laboratuvar tetkikleri her ziyaretlerinde tekrarlandı. Tam kan sayımları, akut faz reaktanları, biyokimyasal bulguları kontrol formlarına kaydedildi. Tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, hastalık başlangıç yaşı, süresi, kliniği, tedavi, tedavi süresi ve tedaviye bağlı yan etkiler hastalarda ayrı ayrı değerlendirildi. Radyolojik değerlendirme uzun süre ilaç kullanan bu hastaların her biri için ayrı ayrı yapıldı.

**Laboratuvar inceleme:** Araştırmamız için değerlendirilen AST (Aspartat aminotransferaz) 20-60 IU/lt, ALT (Alanin aminotransferaz) 20-40 IU/lt değerler normal olarak kabul edilmiştir.

**Radyolojik İnceleme:** En az bir yıl tedavi edilen hastalar karaciğer ultrasonografisi görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmiştir. Çocuklar için kullanılan 7,5 mHz lik frekansa sahip proba incelenen hastalarda karaciğer yağlanması ve fibrotik değişiklikler açısından tarandı.

**Demografik Analizler:** Hasta grupları ilaç kullanım süreleri ve kullanılan ilaç sayısına göre gruplandırılmıştır. üç yıl ve üstü ilaç kullananlar, üç yıl altı ilaç kullananlar, tekli ilaç kullanımı ile çoklu ilaç kullanımı şeklinde ayrılmıştır.

**İstatistiksel İncelemeler:** Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için GraphPad Prisma V.3 paket programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar,  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

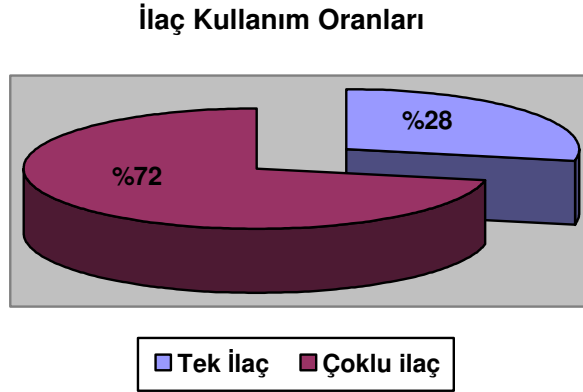
## BULGULAR

Hasta grubumuzda olguların tanı anında yaş ortalaması  $7,94 \pm 3,92$  bulundu. Thomson ve arkadaşlarının serisindeki hastaların tanı anındaki yaş ortalamaları hastalık subgruplarına göre farklı olmakla birlikte genel olarak  $6,8 \pm 3,46$  olarak bulunmuştur ve hastalık başlangıç anında en küçük yaşta tanı alan olgu 20 aylık olduğunu bildirmişlerdir (84). Bizim olgu grubumuzda da benzer şekilde en küçük yaşta tanı alan hasta 24 aylık oligoartiküler JIA' lı kız hasta idi.

Çalışmamıza alınan 50 hastadan 14'ü incelenen üç ilaçtan birini kullanmaktayken 36'sı birden fazla ilaç kullanmaktadır. (Tablo 12, Şekil 5)

**Tablo 12:** Uygulanan Medikal Tedavi Oranları

	Hasta Sayısı (n)	%
Tek İlaç	14	28
$\geq 2$ İlaç	36	72



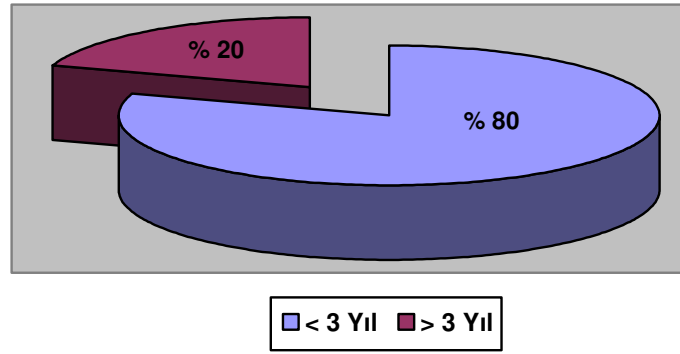
**Şekil 5:** İlaç Kullanım Oranları

Hastaların tedavi sürelerine göre incelediğinde 10 hasta üç yıl ve üzeri bir süre tedavi almakta iken 40 hasta üç yıldan az bir süre tedavi almaktadır. (Tablo13,Şekil 6)

**Tablo 13: Uygulanan Medikal Tedavi Süreleri**

	Hasta Sayısı (n)	%
< 3 Yıl	40	80
≥3 Yıl	10	20

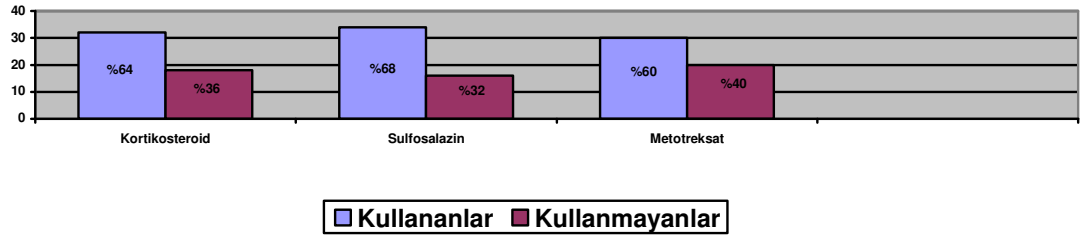
### İlaç kullanım Süreleri



**Şekil 6: İlaç Kullanım Süreleri**

Çalışmamızdaki hastalardan 32'si kortikosteroid (%64), 34'ü sulfasalazin (%68), 30'u metotreksat (%60) kullanmaktadır. (Tablo14, Şekil 7) Hastalar bu üç ilacı en kısa bir yıl, en uzun ise MTX için 10 yıl (aralıklı), sulfasalazin için 5 yıl, kortikosteroid için 16 yıl (aralıklı) kullanmaktaydı. (Tablo15, Şekil 7)

### İlaç Kullanım Oranları



**Şekil 7: İlaç Kullanım Süreleri**

**Tablo 14: Kullanılan Medikal Tedaviler**

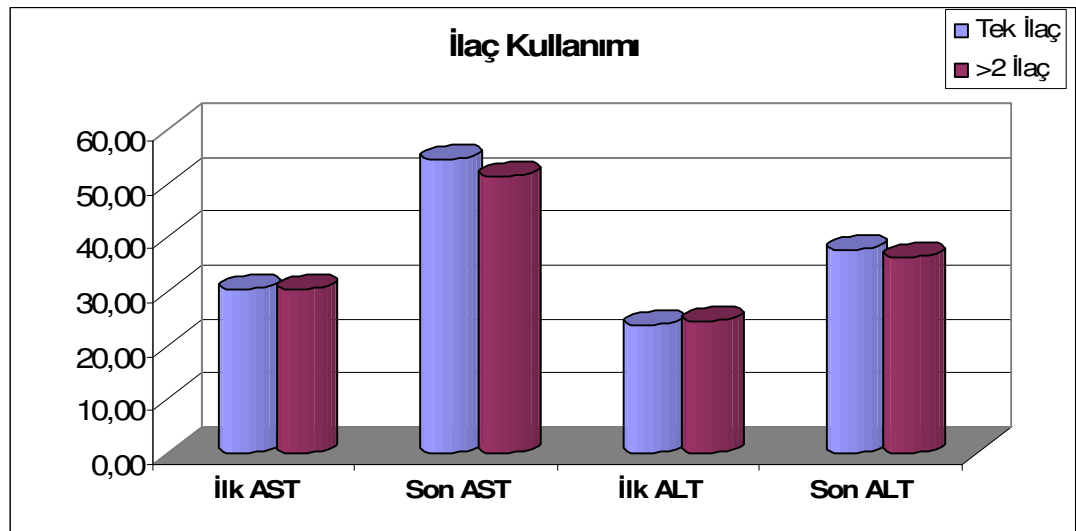
	Kortikosteroid	Sulfasalazin	Metotreksat
Kullananlar(n)	32 (%64)	34 (%68)	30 (%60)
Kullanmayanlar(n)	18 (%36)	16 (%32)	20 (%40)

**Tablo 15: İlaç Kullanım Süreleri**

	Hasta Sayısı (n)	Minimum Süre (Yıl)	Maximum Süre (Yıl)	Ort±SS
Steroid	32	1	16(aralıklı)	2,5±2,73
Sulfasalazin	34	1	5	2,26±1,05
Metotrexat	30	1	10(aralıklı)	2,5±2

**Tablo 16: Biyokimyasal Değerler**

	Hasta Sayısı (n)	Minimum (UL)	Maximum (UL)	Ort±SS
İlk Tanı AST <sub>(UL)</sub>	50	23	44	30,29±3,94
İlk Tanı ALT <sub>(UL)</sub>	50	20	34	24,12±3,36
Son Kontrol AST <sub>(UL)</sub>	50	32	60	52,08±5,85
Son Kontrol ALT <sub>(UL)</sub>	50	22	43	35,33±4,23



**Şekil 8: İlaç Kullanımı**



**Tablo 17: Tekli ve Çoklu İlaç Kullanımında Karaciğer Enzim Düzeyleri**

	Tek İlaç	≥2 İlaç	t	p
	Ort±SS (n:14)	Ort±SS (n:36)		
İlk AST <sub>(UL)</sub>	30,23±3,37	30,31±4,17	-0,06	0,954
İlk ALT <sub>(UL)</sub>	23,62±3,28	24,31±3,41	-0,63	0,531
Son AST <sub>(UL)</sub>	54,31±4,68	51,28±6,07	1,84	0,076
Son ALT <sub>(UL)</sub>	37,77±3,19	36,44±4,25	0,99	0,324

Çalışmamızda tekli ve çoklu ilaç kullanımının karaciğer üzerine etkilerini saptamak açısından karaciğer enzim düzeyleri karşılaştırıldı. Tek ve ≥2 İlaç kullanan hastaların ilk AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (t:-0,06 p=0,954).

Tek ve ≥2 İlaç kullanan hastaların ilk ALT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (t:-0,63 p=0,531).

Tek ve ≥2 İlaç kullanan hastaların son AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (t:1,84 p=0,076).

Tek ve ≥2 İlaç kullanan hastaların son ALT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (t:0,99 p=0,324).

Hastaların ilk AST ve ALT değerleri son kontrol AST, ALT değerlerine göre yüksek saptansa da normal sınırlar içerisinde olduğundan istatistiksel açıdan anlamlı değildir.(Tablo16,17,Şekil 8)

**Tablo 18: İlaç Kullanım Süreleriyle Karaciğer Enzim Düzeylerinin Karşılaştırılması**

	≤ 3 Yıl	> 3 Yıl	t	p
	Ort±SS (n:40)	Ort±SS (n:10)		
İlk AST <sub>(UL)</sub>	30,26±3,8	30,4±4,67	-0,10	0,919
İlk ALT <sub>(UL)</sub>	23,85±3,12	25,2±4,18	-1,14	0,26
Son AST <sub>(UL)</sub>	52,38±5,05	50,9±8,53	0,71	0,48
Son ALT <sub>(UL)</sub>	35,69±4,1	33,9±4,68	1,20	0,236

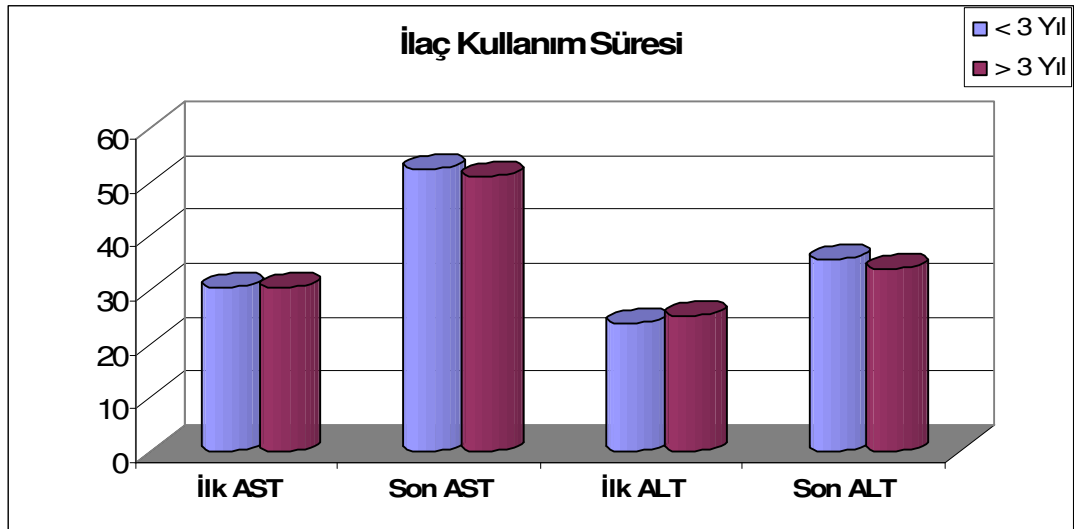
Çalışmamızda üç yıl ve üzeri ilaç kullanımının karaciğer üzerine etkilerini saptamak açısından karaciğer enzim düzeyleri karşılaştırıldı  $\leq 3$  Yıl ve  $> 3$  Yıl İlaç kullanan hastaların ilk AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (t:-0,10 p=0,919).

$\leq 3$  Yıl ve  $> 3$  Yıl İlaç kullanan hastaların ilk ALT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (t:-1,14 p=0,26).

$\leq 3$  Yıl ve  $> 3$  Yıl İlaç kullanan hastaların son AST ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (t:0,71 p=0,48).

$\leq 3$  Yıl ve  $> 3$  Yıl İlaç kullanan hastaların ilk ALT ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (t:1,20 p=0,236).

Hastaların ilk AST ve ALT değerleri son kontrol AST, ALT değerlerine göre yüksek saptansada normal sınırlar içerisinde olduğundan istatistiksel açıdan anlamlı değildir. (Tablo 18, Şekil 9)



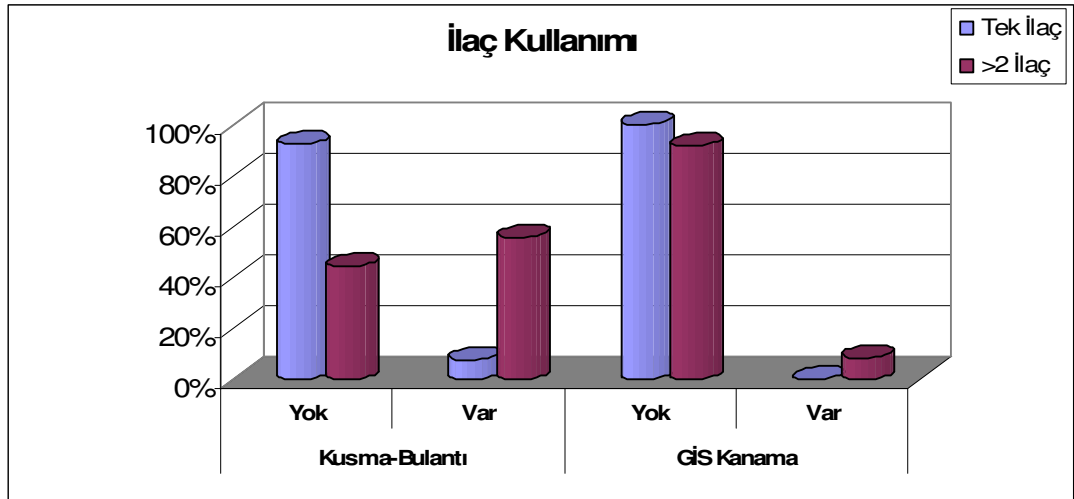
Şekil 9: İlaç Kullanım Süresi

**Tablo 19: Tekli ve Çoklu İlaç Kullanımında GİS Semptomlar**

		Tek İlaç		≥2 İlaç		
		(n)	(%)	(n)	(%)	
<b>Bulantı-Kusma</b>	Yok	13	92,3	16	44,4	$\chi^2:8,93$
	Var	1	7,7	20	55,6	<b>p=0,003</b>
<b>GİS Kanama</b>	Yok	14	100,0	33	91,7	$\chi^2:1,15$
	Var	(-)	0,0	3	8,3	p=0,283

Çalışmamızda tekli ve çoklu ilaç tedavisinin GİS semptomları üzerine etkilerini incelendiğinde ≥2 ilaç kullanan hastalarda bulantı-kusma varlığı tek ilaç kullanan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $\chi^2:8,93$  p=0,003).

Tek ve ≥2 ilaç kullanan hastaların GİS kanama dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $\chi^2:1,15$  p=0,283). (Tablo 19, Şekil 10)



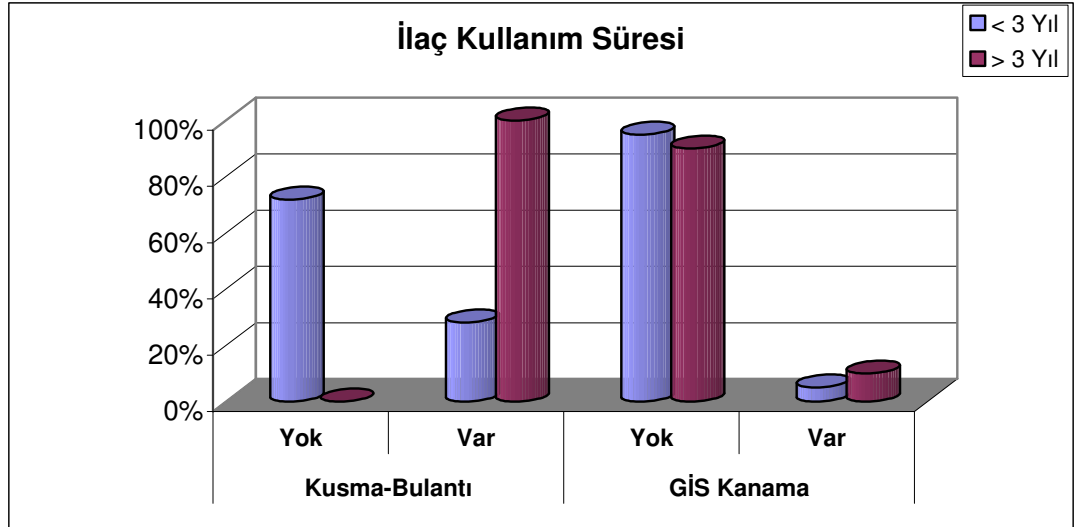
**Şekil 10: İlaç Kullanımı**

**Tablo 20: Tekli ve Çoklu İlaç Kullanımında GİS Septomlar**

		≤ 3 Yıl		> 3 Yıl		
		(n)	(%)	(n)	(%)	
<b>Bulantı-Kusma</b>	Yok	29	71,8	(-)	0	$\chi^2:16,75$
	Var	11	28,2	10	100,0	<b>p=0,0001</b>
<b>GİS Kanama</b>	Yok	38	94,9	9	90,0	$\chi^2:0,329$
	Var	2	5,1	1	10,0	p=0,566

Çalışmamızda süreye bağımlı ilaç tedavisinin GİS üzerine yan etkileri semptomatolojik olarak incelendiğinde >3 yıl ilaç kullanan hastalarda bulantı-kusma varlığı ≤ 3 Yıl ilaç kullanan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $\chi^2:16,75$  p=0,0001).

≤ 3 Yıl ve > 3 Yıl İlaç kullanan hastaların GİS kanama dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $\chi^2:0,329$  p=0,566). (Tablo 20,Şekil 11)



**Şekil 11: İlaç Kullanım Süresi**

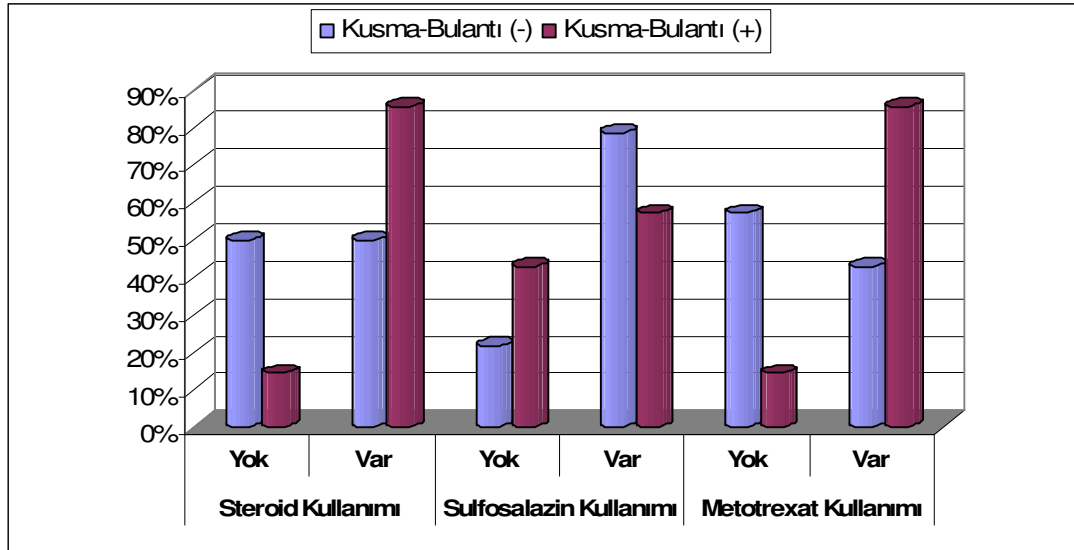
**Tablo 21-a: İlaçlara Göre GİS Bulguları**

		Bulantı-Kusma (-)		Bulantı-Kusma (+)		
		(n)	(%)	(n)	(%)	
<b>Steroid Kullanımı</b>	Yok	14	50,0	3	14,3	$\chi^2:6,75$
	Var	14	50,0	18	85,7	<b>p=0,009</b>
<b>Sulfasalazin Kullanımı</b>	Yok	6	21,4	9	42,9	$\chi^2:2,59$
	Var	22	78,6	12	57,1	p=0,107
<b>Metotrexat Kullanımı</b>	Yok	16	57,1	3	14,3	$\chi^2:9,28$
	Var	12	42,9	18	85,7	<b>p=0,002</b>

Çalışmada kullanılan ilaçlar ayrı ayrı incelendiğinde steroid alan hastalarda, bulantı-kusma varlığı kullanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $\chi^2:6,75$  p=0,009).

Metotrexat kullanan hastalarda, bulantı-kusma varlığı kullanmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $\chi^2:9,28$  p=0,002).

Sulfasalazin kullanan ve kullanmayan hastaların bulantı-kusma varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $\chi^2:2,59$  p=0,107). (Tablo 21-a, Şekil 12)



**Şekil 12: İlaçlara Göre GİS Bulguları**

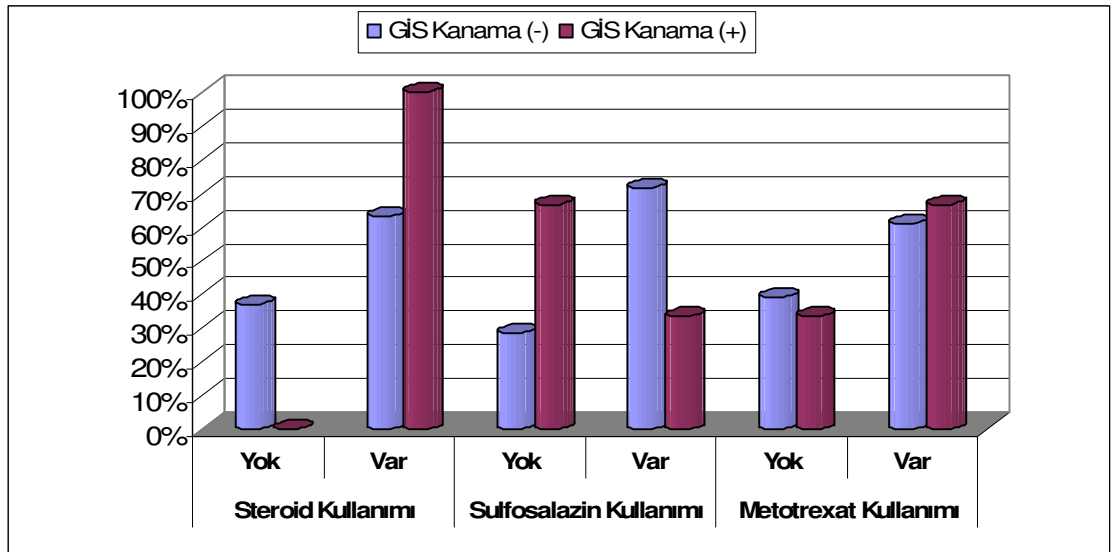
**Tablo 21-b: İlaçlara Göre GİS Bulguları**

		GİS Kanama (-)		GİS Kanama (+)		
		(n)	(%)	(n)	(%)	
<b>Steroid Kullanımı</b>	Yok	17	37,0	(-)	0,0	$\chi^2:1,69$
	Var	29	63,0	3	100,0	p=0,193
<b>Sulfasalazin Kullanımı</b>	Yok	13	28,3	2	66,7	$\chi^2:1,95$
	Var	33	71,7	1	33,3	p=0,162
<b>Metotrexat Kullanımı</b>	Yok	18	39,1	1	33,3	$\chi^2:0,04$
	Var	28	60,9	2	66,7	p=0,842

Çalışmada kullanılan ilaçlar ayrı ayrı incelendiğinde Steroid kullanan ve kullanmayan hastaların GİS kanama varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $\chi^2:1,95$  p=0,162).

Sulfasalazin kullanan ve kullanmayan hastaların GİS kanama varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $\chi^2:1,69$  p=0,193).

Metotrexat kullanan ve kullanmayan hastaların GİS kanama varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ( $\chi^2:0,04$  p=0,842). (Tablo 21-b, Şekil 13)



**Şekil 13: İlaçlara Göre GİS Kanama Dağılımı**

## TARTIŞMA

Juvenil idiopatik artrit, çocukluk çağının en sık görülen romatizmal hastalığıdır. Nadir bir hastalık olmayıp bir çok sistemdeki klinik bulguların yanı sıra en önemli özelliği kronik enflamatuar sinovittir. Eklemlerde kalıcı hasar ve körlük ile önemli morbidite ve sıklıkla sekonder amiloidozla önemli mortaliteye yol açar. Süregen multisistemik bir hastalık olması, tedavi zorluklarını beraberinde getirir. JIA' lı hastaların tedavisi komplike olup henüz tam etkili tedavi olmadığı gibi, kullanılan ilaçların çoğunun önemli yan etkileri vardır. Hastalığın kontrolünde çoğu zaman çoklu ilaç tedavileri gerekmektedir. Eğer hayatı tehdit eden ağır bir tablo sözkonusu ise bu durumda sitotoksik veya biyolojik etkili yeni ilaçlar kullanılır. Son yıllarda klasik tedavi değişmeye başlamış ve agresif tedavilerin daha erken dönemde kullanılması öngörülmüştür. Tek ilaçla kontrolün mümkün olmadığı durumlarda çoklu ilaç tedavilerinin kullanılması beraberinde ilaç yan etkilerinin artışı ile sonuçlanabilir. İlaçlar üzerine yapılan etkinlik ve güvenilirlik çalışmaları tedavi başarısında önemli rol oynar. JIA' lı çocuklarda, tedaviye bağlı morbititenin belirlenmesi basamak tedavisinde yol gösterici olacaktır. JIA' da özellikle yoğun olarak kullanılan metotreksat, sulfasalazin ve kortikosteroidlerin GİS üzerine geniş yan etkileri vardır. Metotreksat bulantı kusma, diyare, karaciğer enzimlerinde yükselme ve uzun süreli tedavilerde karaciğer fibrozisine neden olabilir (28,30,38). Sulfasalazin hepatotoksisite ve ishal neden olmakla birlikte MAS da etiyolojik nedenler arasında kabul edilmektedir (36,75). Sulfasalazin'in MAS patogenezindeki yeri tam anlaşılmasada MAS ile sonuçlanan durumlarda sistemik ve GİS etkileri görülür. Glukokortikoidler ise ilaca bağlı karaciğer yağlaması ve GİS kanamaya neden olabilir (27,33,39,70).

İlaç yan tesirlerinin büyük kısmı ilacın farmakolojik etkileri ile ilişkili ve öngörülebilir niteliktedir. Bunun yanında İdiiosekratik reaksiyonlar ise ilacın bilinen farmakolojik etkisi ile ilişkisiz ve muhtemel genetik yatkınlığı içerir (59). Patogenezinde; aktivitesi polimorfik dağılım gösteren enzimlerde, toplumun bir kısmında P450 enzim aktivitesi çok azdır veya yoktur Bu bireylerde oluşan ilaç konsantrasyonları normalden yüksektir ve toksisite oluşturabilir Ateş, eozinofili, atipik lenfositoz ve diğer sistemlerdeki organ tutulumları ile birlikteyse

“idiosenkrazik hipersensitivite reaksiyonu” adını alır. Görülme sıklığı 1:1000 ile 1:100.000 arasında değişir. Tedavi dozlarında oluşur. İlaç alımından sonra 5-90 gün arasında değişen semptomsuz bir dönem olur. Genelde reaksiyon başladıktan sonra ilaca devam edilirse fatal seyreder. Ancak izoniazid gibi bazı ilaçlar alımı ile seyreden bu durum hafif başlamışsa ilaç devamına rağmen reaksiyon kaybolabilir. İlaç tekrar verildiğinde baştaki reaksiyondan bağımsız olarak daha ağır bir reaksiyon ile karşılaşılır (55). Metotreksat’ın oluşturduğu idiosenkrazik reaksiyonda ise karaciğerdeki stellat hücre aktivasyonu ile karaciğer fibrozuna yol açar (55).

Aynı zamanda uygulanan diğer ilaçlar, ilacın farmakodinamiği ve farmakokinetiğini etkileyebilir. İlacın farmakokinetiği biyoyararlanım, protein bağlanması, metabolizma veya itrah hızındaki değişimlerden etkilenebilir. İlacın farmakodinamiği reseptöre bağlanma-yarışma, ilacın farmakolojik etkisinin arttırılması veya antagonizması ve ilacın etki yerine geçişinin önlenmesi gibi etkenler tarafından değiştirilebilir. Eğer her ikisi de aynı sitokrom P-450 enzimine bağlanıyorsa, bir ilaç diğer bir ilacın metabolizmasını inhibe edebilir.

İlaç yan etkileriyle ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki, kullanılan ilaç sayısı arttıkça ilaçların birbiri ile olan etkileşime bağlı olarak yan etki profili genişlemektedir. Çalışmamızda olgularımızın tekli ve çoklu ilaç kullanımına bağlı GİS semptomları karşılaştırıldığında; çoklu ilaç tedavilerinde bulantı ve kusma, tekli ilaç tedavilerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Buna karşın GİS kanama dağılımları açısından aralarında anlamlı bir fark görülmemiştir. (Tablo 19, Şekil 10) Lee WM.ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hepatotoksisite ile sonuçlanmış ilaç alımlarında viral hepatite benzer şekilde halsizlik, yorgunluk, sarılık, iştahsızlık, bulantı ve kusma benzeri klinik semptomlar gözlenmiştir (55).

Yine çalışmamızda karaciğer hasarının göstergesi olarak hastalarımızda AST ve ALT değerleri taranmıştır. Tekli ilaç kullanan hastalarımızın başlangıç ve son karaciğer enzim değerleri çoklu ilaç kullanımı ile karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.(Tablo 16, 17,Şekil 8) Bununla birlikte ilaçlar üzerine yapılan klinik toksikoloji çalışmalarında ilaç sayısının artması, ilaç etkileşimleri ile beklenen ve



beklenmeyen klinik semptom, bulgu ve laboratuvar verileri ile sonuçlanabilir. Yokogawa K. ve arkadaşlarının yaptığı hayvan deneylerinde hepatotoksik potansiyeli yüksek ilaçların (cyclosporin A, doxorubicin, tacrolimus ve zonisamide) tekli uygulamalar ile çoklu uygulamalarının karşılaştırılmasında çoklu uygulamaların daha hepatotoksik olduğu ve belirteç olarak taranan AST nin hem birim zamandaki artış hızının, ulaştığı maksimal değerlerin ve normale dönüş sürelerinin çoklu uygulamalara göre daha geç olduğu saptanmıştır (76).

Worthley LI ve arkadaşlarının yaptığı klinik toksikoloji çalışmalarında akut ve kronik ilaç kullanımlarının yan etkileri incelendiğinde süreye bağımlı yan etki profilinde artış ve bu artışın doksorubisin, metotreksat, amiodrone gibi ilaçlar için doza bağımlı toplam doz aşımalarında belirgin olduğu saptanmıştır (77). Akut kullanımlarda zehirlenme dışında oluşan yan etkiler terapötik indexi düşük ilaçlarda (warfarin, digoksin), tanımlanmış tedavi protokollerinde, beklenen yan etkiler gözlenmiştir. Diğer taraftan metabolitin toksisite veya etkinlikten sorumlu olduğu durumda, yavaş metabolizörlerin metaboliti yapamaması nedeniyle toksisite veya etkinlikte azalma olacaktır. Süre bağımlı kronik kullanımlarda ise hem doza bağımlı toplam doz aşımalarının oluşturduğu yan etkiler hem de idiosekratik reaksiyonların oluşma sıklığının artması nedeniyle kronik ilaç kullanımını yan etki sıklığında artış olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda olguların tedavi sürelerine göre GİS semptomları incelendiğinde ise üç yıl üzeri ilaç kullanan hastalarda bulantı kusma varlığı anlamlı bulunurken, GİS kanama dağılımları açısından istatistiksel fark gözlenmemiştir. (Tablo 20, Şekil 11) Aynı şekilde tedavi sürelerine göre karaciğer enzim taramasında üç yıl ve üzeri ilaç kullanan hastalar ile üç yıl altı ilaç kullanan hastalarda başlangıç ve son karaciğer enzim düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (Tablo 18, Şekil 9)

İlaca bağlı bulantı-kusmada, ilk sırada yer alan antikanser ilaçlar merkezi ve periferik etkileri ile buna sebep olurlar. Bunun yanında bir çok ilaç yan etki olarak bulantı-kusma yapabilir (48). Çalışmamızda ilaçlar tek tek incelendiğinde kortikosteroid ve metotreksat kullanan hastalarda bulantı ve kusmanın

kullanmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı. (Tablo 21-a.Şekil 12)

GİS kanama için her üç ilaç ayrı ayrı incelendiğinde, ilaçlar ile GİS kanama arasında istatistiksel açıdan bir bağlantı saptanmasa da Nielsen GL ve ark 18,379 kortikosteroid kullanan hasta üzerinde yaptığı kohort çalışmada kortikosteroidin tek başına GİS kanamada suçlu olmadığı; NSAİ, aspirin ve alta yatan hastalıkların varlığında riskin arttığı saptanmıştır(78). Wolfe F ve ark 2131 RA'lı hasta üzerinde yaptığı 13 yıllık prospektif çalışmada kortikosteroidlerin GİS kanama için risk oluşturduğunu bu riskin NSAİ'lar ile birlikte daha da artığı sonucuna ulaşmışlardır (79). Farklı kaynak ve çalışmaların ortak sonuçlarına göre kortikosteroidler doz, süre ve alta yatan hastalıkla bağlantılı olarak GİS kanamada önemli bir risk faktörüdür. Bizim çalışmamızda da istatistiksel açıdan kortikosteroidlerin GİS kanamaya yol açtığı saptanmasa da hasta serimizdeki üç hastanın kortikosteroid kullanması ve JRI gibi kronik hazırlayıcı bir hastalığın bulunması kortikosteroidlerin GİS kanamada rol oynayabileceğini düşündürüyor.

M. Candelli ve ark yaptığı çalışmada yüksek doz glukokortikoid tedavisi alan ülseratif kolitli hastalarda karaciğer enzimlerinde artış ve beraberinde karaciğer yağlanması saptanmıştır (80). Çalışmamızda incelenen 50 hastanın yapılan karaciğer USG' inde MTX'in doza bağlı veya idisenkrazik olarak neden olduğu karaciğer fibrozü veya kortikosteroidlere bağlı yağlanma ve benzeri patolojilere rastlanmamıştır.

Olgularımızda steroid kullanım endikasyonu ; Hayatı tehdit eden sistemik bulguların varlığı, kronik üveit tedavisi ve major tedavinin etkisi başlayıncaya kadar enflamasyonu hızla baskılamak amaçlı akut köprü tedavisidir. Bu nedenle hastalarımızda kortikosteroid'e bağlı karaciğer yağlanmasının saptanmaması kortikosteroidlerin kısa süreli ve aralıklı kullanılmasına bağlanmıştır.

Felson DT. ve arkadaşlarının yavaş etkili antiromatizmal ilaçların etkinlik-toksosite oranları üzerine yaptıkları metaanalizde romatoid artrit tedavisinde kullanılan MTX, sulfasalazin, D-penisilamin, altın tuzlarının monoterapi verileri incelenmiş. Metaanalizin sonucunda etkinlik-toksosite oranlarının en iyi MTX ile

alındığı,sulfasalazin'in ise daha az etkin olduğu saptanmıştır (81). Shiroky JB. ve arkadaşlarının yaptığı çift kör randomize çalışmada 100 romatoid artritli hasta 8 yıl plasebo kontrollü MTX, sulfasalazin kombine tedavisi izlenmiş. Bu kombine tedavinin monoterapiye göre etkin, toksisite açısından ise benzer olduğu sonucuna varılmıştır (82).

Sonuç olarak çalışmamızda; JIA'nın tedavisinde de uzun dönem çoklu ilaç tedavilerinin kusma ve bulantı dışında tekli ilaç tedavisine göre yan etki açısından farklı olmadığı saptanmıştır. Hasta uyumu ile birlikte çoklu ilaç tedavileri etkin olup, düzenli hekim kontrolünde güvenli olarak kullanılabilir.

## KAYNAKLAR

1. Cassidy TJ, Patty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. in: Textbook of pediatric Rheumatology. Third ed. WB. Saunders, 1995: 133-223
2. Lipnick RN, Tsokov GC, Maglavy DB. Immune abnormalities in the pathogenesis of Juvenile rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1991; 17: 703-859
3. Cassidy JY, Levinson JE, Bass JC, et al. A study of classification criteria for diagnosis of JRA. Arthritis Rheum 1986; 29: 274-81
4. 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 (4):431-51.
5. Fink Chester, Braun John. Classification Criteria proposal. The Journal of Rheumatology 1995; 22: 8
6. RE Petty. Classification of childhood arthritis; Pediatric Rheumatology Volume 127/Number2 May 1998; 127: 2
7. Gadoth N, Herskovitch Y. Rheumatoid arthritis during the first year of life: Eur J Pediatr 1979; 132-38
8. Inman RD. Infectious etiology of rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am 1991; 17:859-72
9. Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis: Pathophysiology and implications for therapy. N Engl J Med 1985; 313: 1277-86
10. Ronchezel MV, Hilario MO, Goldenberg J. Temporomandibular joint and growth alterations in patient with Juvenile arthritis. J Rheumatol 1995; 19:56-61

11. Ross AC, Edgar MA, Swann M, et al. Scoliosis in JCA. *J Bone Joint Surg* 1987; 69B: 175-8
12. Ronnebohm RM, Towbin RB, Crowe WE, et al. Popliteal cysts in JRA. *AJR* 1983; 140: 123-5
13. Pachman LM, Poznanski AK-JRA. in: McCarty DJ eds. *Arthritis and Allied Conditions* 1993; 1021 -30
14. Bardare M, Fakini F, Hertzberger R, et al. Idiopathic limb edema in children with chronic arthritis: *J Rheumatol* 1997; 24: 384-8
15. Vostrejs M, Hollister JR. Muscle atrophy and leg length discrepancies in Pauciarticular JRA. *Am J Dis Child* 1988; 142: 343-5
16. Alukrel MK, Costello PB, Green FA. Cardiac tamponade in systemic juvenile arthritis. *J Rheumatol* 1984; 11: 222-8
17. Guraraj AK, Chard RP. Cerebral infarction in juvenile arthritis. *Clin Neurol Neurosurgery* 1988; 90: 461-3
18. Rudolf MCJ, Genel M. JRA in children with diabetes mellitus. *J Pediatr* 1981; 99: 519-24
19. Dhib M, Prieur AM, Courville S, et al. Crescentic Glomerulonephritis in Juvenile Chronic Arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1636-40
20. Pachinon LM, Poznanski AK. *Juvenile Rheumatoid Arthritis, Arthritis and Allied Conditions*. Pennsylvania;Febiger, 1993:1021-38.
21. Rosenberg AM, Hausta S A, Prokopchuk PA et al. Studies on associations of ANA with an uveitogenic peptide of retinal S antigen in children with uveitis. *J Rheumatology* 1996;23:370-3.

22. Martini A , Ravelli A, Viola S, et al. SLE with Jaccoud's arthropathy mimicking JRA . *Arthritis Rheumatology* 1987 ;30:1062-4.
23. Cabral DA, Oen KG. SEA syndrome revisited; *J Rheumatol* 1992;19:1282-5.
24. Prause PJ, Harvey AR, Bonner B, et al. Anemia in Juvenile Chronic Arthritis. *Ann Rheum Dis* 1987; 46: 127-34.
25. Hussein A, Stein J. C reactive protein assessment of disease activity in JRA. *Scand J Rheumatol* 1987; 16: 101-5.
26. Lang et al. Juvenile Rheumatoid arthrit radiology/prognosis. *Journal of Rheumatol* 1995; 22: 1-11.
27. Edward H. Giannini, Gail Dunkel Cawkwell et al. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Clin North America* 1995; 42:(5) 1099-25.
28. Cron RQ, Sherry DD, Wallace CA. Methotrexate induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr*. 1998 May; 132(5): 901-2
29. Reiff A.O, Developments in the treatment of juvenile arthritis. *Expert Opin. Pharmacother* 2004 Jul; 5:1485-96
30. Paulous E, Harold S. FDA Arthritis Advisory Committee Meeting: JRA Drug Evaluation. *Arthritis Rheumatol*, Volume 37, 1994: 137-8
31. Norman T. Ilowite, MD , Special Article Current Treatment of Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Pediatrics* 2002 Jan; 109(1)

32. Ward Michael M. Clinical assement in Rheumatoid Arthritis. Journal of Rheum. 1993; 21: 17-21
33. Members of American College of Rheumatology Special Article; Guidlines for the management of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol 1196; 39:713-22
34. Göre Andersson and Fasth: Natural History of JCA Journal Rheumatol 1995; 22:295-307.
35. Baulliere's, pediatric Rheumatohopy Edi. by prieur & Dougados. 1998; 12: 2.
36. Lüllmann Pharmacology Thieme 2 nd Edi. by Heinz Lüllmann, M.D.& Albrecht Ziegler 2000; 298-320.
37. Lipincott's Illustradet Review Pharmacology 2nd Edi by Lipincott. 1997; 272-380 .
38. Graham Douglas, Myones L.Barry. Morbidity associated with long-term methotraxate therapy in JRA. Journal of Pediatr, March 1992; 468-72.
39. See Y. Intra synovial corticosteroid Lnjection in juvenile chronic arthritis- a rewiw. Ann Acad Med Singapore. Jan 1998; 27(1): 105-11.
40. Fonvood MR, Burr DB: Physical activity and bone mass: Exercises infutility. Bone Miner 1993; 21: 89.
41. Eliot MJ, Woo P, Charles P, Long-Fox A, Woody JN, Maini RN. Supression of fever and the acutphase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumour necrosis factor-a (cA2). Br J Rheumatol. 1997; 36: 589-93.

42. Members of American College of Rheumatology Special Article; Guidelines for the management of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 1996; Vol: 39: 713-22.
43. Onat T, Ansoy N, Kasapçopur Ö, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Textbook 1996 Sayfa: 974-77.
44. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestation in juvenile rheumatoid arthritis: possible relationship to drugs and infection, *J Pediatr* 1985;106:561-6.
45. Ravelli A. Macrophage activation syndrome . *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:548-52.
46. Shinji Kounami, Megumi Yoshiyama, Keiko Nakayama, Masumi Okuda. Macrophage Activation Syndrome in Children with Systemic-Onset Juvenile Chronic Arthritis. *Açta Haematol* 2005; 13:124-29.
47. Savhney S, Woo P, Murray KJ. Macrophage activation syndrome: apotentially fatal complication of rheumatic disorders, *Arch Diş Child* 2001; 85: 421-26.
48. Adverse drug reactions (Editorial). *british Medical Journal*1981: 282: 1819.
49. Benet LZ, Massound N, Gambertoglio JG. *The Pharmacokinetic Basis of Drug Treatment*. Raven Press, 1984; 56-62.
50. Benet LZ, Mitchell JR, Sheiner LB. *Pharmacokinetics. The dynamics of drug absorption, distribution and elimination*. in: Goddman and Gilman's *The Pharmacological basis of Therapeutics*, 8th ed. Gilman AĞ et al. Pergamon,1990; 28-36.



51. Benet LZ, Williatns RL. Design and optimization of dosageregimens. Pharmacokinetic data. in: Goodman an Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8thed. Gilman AĜ et al. Pergamon, 1990; 40-8.
52. Novak D, Lewis JH. Drug induced liver disease. Curr Opin Gastroenterol 2003; 19: 203-15.
53. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al, U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med 2002; 137: 947-54
54. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. N Engl J Med 2003; 348: 529-37.
55. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med. 2003; 349: 474-85.
56. Guengerich FP. Common and uncommon cytochrome P450 reactions related to metabolism and chemical toxicity. Chem Res Toxicol 2001; 14: 611-50.
57. Ikemoto S, Imaoka S, Hayahara N, Maekawa M, Funae Y. Expression of hepatic microsomal cytochrome P450s as altered by uremia. Biochem Pharmacol 1992; 43: 2407-12.
58. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. Biochem Pharmacol 1992; 44: 275-83.
59. Gupta A, Waldhauser LK. Adverse drug reactions from birth to early childhood. Pediatr Clin North Am 1997; 44: 79-92.

60. Huang YS, Chern HD, Su WJ, et al. Polymorphism of the N-acetyltransferase 2 gene as a susceptibility risk factor for antituberculosis drug-induced hepatitis. *Hepatology* 2002; 35: 883-9.
61. Robin MA, Le Roy M, Descatoire V, Pessayre D. Plasma membrane cytochromes P450 as neoantigens and autoimmune targets in drug-induced hepatitis. *J Hepatol* 1997; 26 Suppl 1: 23-30.
62. George J, Murray M, Byth K, Farrell GC. Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease. *Hepatology* 1995; 21: 120-8.
63. Jaeschke H, Gores GJ, Cederbaum AI, Hinson JA, Pessayre D, Lemasters JJ. Mechanisms of hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 2002; 65: 166-76.
64. Jonsson JR, Edwards-Smith CJ, Catania SC, et al. Expression of cytokines and factors modulating apoptosis by human sinusoidal leucocytes. *J Hepatol* 2000; 32: 392-8.
65. DeLeve LD, Shulman HM, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis* 2002; 22: 27-42
66. Brosens I, Johannisson E, Baulieu E-E, et al. Oral contraceptives and hepatocellular carcinoma. *Br Med J* 1986; 292: 1667-68.
67. Chitturi S, Farrell GC. Drug-induced cholestasis. *Semin Gastrointest Dis* 2001; 12: 113-24.
68. Buckley NA, Srinivasan J. Should a lower treatment line be used when treating paracetamol poisoning in patients with chronic alcoholism: a case for. *Drug Saf* 2002; 25: 619-24.

69. Gardner CR, Laskin JD, Dambach DM, et al. Reduced hepatotoxicity of acetaminophen in mice lacking inducible nitric oxide synthase: potential role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002; 184: 27-36.
70. Melez E: Fatty liver, in Shiff ER, Sorrell M.F, Maddrey WC, ed. *Diseases of the Liver: 8.th ed Philadelphia; LippincottRaven,1999;185-1204*
71. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. *Br Med J (Clin ResEd)* 1986;292:13-15.
72. Tominaga K, Kurata JH, Chen YK, et al. Prevalence of fatty liver in Japanese children and relationship to obesity: An epidemiologicalultrasonographic survey. *Dig Dis Sci* 1995;40:2002-9.
73. Fleishner AC, Muhletaler CA, James AE. Detection of bowel lesions during abdominal and pelvic sonography. *JAMA* 1980;244:2096-99
74. Hayden CK Jr., Swischuk LE. *Pediatric ultrasonography Baltimore: Williams and Wilkins, 1987: 284-91*
75. Lanzkowsky P. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology (3rd ed.)*, San Diego: Academic Press 1996: 593-5.
76. Yokogawa K, Serum aminotransferase activity as a predictor for estimation of total clearance of hepatically metabolized drugs in rats with hepatic failure *Biol Pharm Bull.* 2006 Jan;29(1):141-5.
77. Worthley LI. *Clinical Toxicology: Part II. Diagnosis and Management.* *Crit Care Resusc.* 2002 Sep;4(3):216-30.

78. Nielsen GL, Risk of hospitalization resulting from upper gastrointestinal bleeding among patients taking corticosteroids: a register-based cohort study. *Am J Med.* 2001 Nov;111(7):541-5.
79. Wolfe F, The comparative risk and predictors of adverse gastrointestinal events in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: a prospective 13 year study of 2131 patients. *J Rheumatol.* 2000 Jul;27(7):1668-73.
80. M. Candelli, Steatohepatitis during methylprednisolone therapy for ulcerative colitis *Journal of Internal Medicine* 2003; 253: 391–2
81. Felson DT, Efficacy/toxicity tradeoffs to select second-line drugs in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of published clinical trials. *Arthritis Rheum.* 1992 Oct;35(10):1117-25.
82. Shiroky JB. Combination sulfasalazine and methotrexate in the management of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1996 Mar;44:69-71.
83. Thomson W. et al. British Paediatric Rheumatology Study Group. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients, *Rheumatology (Oxford).* 2002 Oct; 41(10):1183-89 .