

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

JÜVENİL İDYOPATİK ARTRİTTE *SIGNAL PEPTIDE-CUB (COMPLEMENT C1r/C1s, UEGF, AND BMP1)-EGF (EPIDERMAL GROWTH FACTOR)-LIKE DOMAIN-CONTAINING PROTEIN (SCUBE)1 ve SCUBE2*'NİN ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Duygu SELİMOĞLU

Trabzon - 2018

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

JÜVENİL İDYOPATİK ARTRİTTE *SIGNAL PEPTIDE-CUB (COMPLEMENT C1r/C1s, UEGF, AND BMP1)-EGF (EPIDERMAL GROWTH FACTOR)-LIKE DOMAIN-CONTAINING PROTEIN (SCUBE)1 ve SCUBE2*'NİN ROLÜNÜN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. Duygu SELİMOĞLU

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mukaddes KALYONCU

Trabzon-2018

ÖNSÖZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen değerli hocalarıma, bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren, her konuda yardım ve bilgilerini esirgmeden, bilimsel çalışmanın gereklerini öğreten değerli tez danışmanım Prof. Dr. Mukaddes Kalyoncu'ya teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma süresince gösterdikleri uyum için tez hastalarım ve ailelerine, aldığım örneklerin laboratuvar analizlerini yapan Prof. Dr. Süleyman Caner Karahan ve Dr. Mehmet Erdem'e teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresince birlikte olmaktan keyif aldığım bütün klinik arkadaşlarıma, hemşire ve personele her zaman en büyük desteği gördüğüm sevgili annem ve babam, Sariye ve Hayati Selimoğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesine maddi destek sağlayan Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimine teşekkür ederim.

Dr. Duygu Selimoğlu

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
İÇİNDEKİLER.....	III
ÖZET.....	V
SUMMARY.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	X
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ.....	XI
1.GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Jüvenil İdyopatik Artrit.....	3
2.1.1. Sınıflama.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.3. Etiyoloji.....	7
2.1.4. PatogeneZ.....	9
2.1.5. Klinik Bulgular.....	10
2.1.5.1. Sistemik JİA.....	11
2.1.5.2. Oligoartiküler JİA.....	13
2.1.5.3. Poliartiküler JİA.....	14
2.1.5.4. Entezit İlişkili Artrit.....	15
2.1.5.5. Jüvenil Psöriatik Artrit.....	16
2.1.6. Eklem Dışı Bulgular.....	17
2.1.7. Tanı.....	19
2.1.7.1. Laboratuvar Bulguları.....	19
2.1.7.2. Radyografi.....	22

2.1.8. Ayırıcı Tanı	22
2.1.8.1. Oligoartiküler JİA Ayırıcı Tanısı	23
2.1.8.2. Poliartiküler JİA Ayırıcı Tanısı	23
2.1.8.3. Sistemik JİA Ayırıcı Tanısı	24
2.1.9. Tedavi.....	24
2.1.9.1. Biyolojik Olmayan İlaçlar	25
2.1.9.2. Biyolojik Ajanlar	28
2.1.10. Prognoz	31
2.2. İnflamasyon	32
2.3. <i>Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, UEGF, and BMP1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE)1 ve SCUBE2</i>	39
2.3.1. SCUBE ve Çeşitleri	39
2.3.2. SCUBE ve İnflamasyon	40
2.3.3. Romatolojik Hastalıklarda SCUBE'nin Rolü	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Çalışma Grubunun Seçimi	43
3.2. Laboratuvar Çalışmaları	44
3.3. İstatiksel Yöntem	47
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	64
7. KAYNAKLAR.....	67
8. EKLER	79
8.1. Ek-1.....	79



ÖZET

Jüvenil idyopatik artrit (JİA)'te *signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE)1 ve SCUBE2'nin rolünün değerlendirilmesi*

Giriş: Jüvenil idyopatik artrit (JİA), on altı yaşın altındaki hastalarda başlayan, altı haftadan uzun süren ve en az bir eklemde artrit ile birlikte, diğer artrit yapan nedenlerin dışlanması ile tanı alan bir hastalıktır. Etyopatogenezi halen net olarak aydınlatılmamış olup, çevresel ve genetik faktörlere bağlı gelişen immün yanıt sonucu oluştuğu düşünölmektedir.

Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE) yeni tanımlanmış, salgılanabilen bir hücre yüzey proteinidir. SCUBE1 ve SCUBE2'nin vasköler endotel hücreleri, inflamasyon, kanser metastazı ve vasköler hastalıklar gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerde rol oynadığı gösterilmiştir.

Amaç: Çalışmamızda JİA ile SCUBE1 ve SCUBE2 arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Ocak 2016 ve Mayıs 2017 tarihleri arasında, Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi çocuk polikliniklerine başvurup, ILAR tanı ölçütlerine göre JİA tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Son üç ay içinde steroid ya da steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalığın aktif ve iyileşme döneminde olan hastalardan ve sağlıklı kontrol grubundan kan alınarak, ELISA yöntemiyle IL (interlökin)-1, IL-6, TNF (tümör nekrozis faktör)- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyi çalışıldı. Oligoartiköler JİA olan hastalar 1. grup, oligoartiköler dışı JİA hastaları 2. grup olarak belirlendi.

Bulgular: Çalışmaya, JİA tanısı alan, yaşları iki ile 17 yıl arasında değişen, 11 (%45,8)'i erkek, 13 (%54,2)'ü kız olmak üzere, toplam 24 hasta alındı. Hastaların on beş (%62,5)'i oligoartiköler JİA, sekiz (%33,3)'i poliartiköler JİA ve bir (%4,2)'i sistemik JİA tanılı idi. Hastalığın aktif döneminde 1. grup ve 2. grup karşılaştırıldığında, IL-1 ve IL-6 düzeyleri, 2. grupta yüksek idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,01$ ve

p=0,004). Hastalığın aktif ve iyileşme dönemleri karşılaştırıldığında, TNF- α ve SCUBE1 düzeyleri, hastalığın iyileşme döneminde, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p=0,03 ve p=0,01). Hastalığın aktif dönemi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, TNF- α düzeyi hastalığın aktif olduğu dönemde, kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,02). Sağlıklı kontrol grubunda SCUBE1 düzeyi, hastalığın aktif dönemine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu (p=0,009). Hastalığın iyileşme dönemi ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, TNF- α düzeyinin, hastalığın iyileşme döneminde, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu izlendi (p=0,004). Birinci grup hastalarda hastalığın aktif ve iyileşme dönemi karşılaştırıldığında, SCUBE1 ve TNF- α düzeyleri, hastalığın iyileşme döneminde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p=0,02 ve p=0,03). SCUBE2 düzeyi, trombositozu olan hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (p=0,01).

Sonuç: Jüvenil idyopatik artrit hastalığında SCUBE'nin erken belirteç olarak kullanılamayacağı; ancak iyileşme döneminde yüksek değerlere ulaştığından JİA patolojisinde rolü olabileceği kanısına vardık. Bu konuda daha fazla hastanın katıldığı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1, SCUBE2, JİA

SUMMARY

Evaluation of the role of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein (SCUBE)1 and SCUBE2 in juvenile idiopathic arthritis

Introduction: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a disease that begins in patients under sixteen years of age, continues longer than six weeks, and diagnosed with arthritis in at least one joint. Other causes of arthritis should be excluded for diagnosis of JIA. The etiopathogenesis is still unclear and it is thought that it is the result of the immunological response due to environmental and genetic factors.

Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE) is a newly defined, secreted cell surface protein. SCUBE1 and SCUBE2 have been shown to play a role in various pathophysiological processes such as vascular endothelial cells, inflammation, cancer metastasis, and vascular diseases.

Objective: We aimed to research whether there is a relationship between SCUBE1 and SCUBE2 proteins, and JIA.

Methods: Between January 2016 and May 2017, the patients admitting to outpatient clinics in Pediatric Department of Farabi Hospital in Karadeniz Technical University and diagnosed with JIA according to ILAR criteria were included. Patients who used steroid or non-steroidal anti-inflammatory drugs in last three months were excluded. Blood samples collected from patients who were in active and recovery phases of their diseases and healthy control group. IL (interleukin)-1, IL-6, TNF (tumor necrosis factor)- α , SCUBE1 and SCUBE2 levels were studied by ELISA method. Patients with oligoarticular JIA were classified as Group 1, patients without oligoarticular JIA as Group 2 and these two groups were compared according to the blood results of cytokines and SCUBE's mentioned above.

Results: A total of 24 patients, 11 (45.8%) were male and 13 (54.2%) female, aged between 2 and 17 years old, who were diagnosed with JIA, were included in the study. Fifteen (62.5%) patients were diagnosed as oligoarticular JIA, eight (33.3%) patients polyarticular JIA and one (4.2%) patient systemic JIA. In the active phase of disease, IL-1

and IL-6 levels found significantly higher in Group 2 than in Group 1 ($p=0.01$ and $p=0.004$, respectively). TNF- α and SCUBE1 levels were higher in healing phase of the disease than in active phase ($p=0.03$ and $p=0.01$, respectively). TNF- α levels were higher in the active period of the disease than in the control group ($p=0.02$). SCUBE1 levels in the healthy control group were found to be significantly higher than the active period of the disease ($p=0.009$). TNF- α levels were higher in the recovery period of the disease than in the control group ($p=0.004$). SCUBE1 and TNF- α levels were found to be higher in the healing period of disease than in the active period ($p=0.02$ and $p=0.03$, respectively). SCUBE2 levels were found to be higher in patients with thrombocytosis in acute period ($p= 0.01$).

Conclusions: These results concluded that SCUBE can not be used as early biomarker in JIA, but SCUBE may has a role of JIA pathogenesis. We believe that this situation can be elucidated by studies on more patients in this regard.

Keywords: IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1, SCUBE2, JIA

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	İnflamasyon sürecindeki lökosit olayları	33
Şekil 2.	Eklemdaki inflamasyona sitokin yanıtı	38
Şekil 3.	SCUBE1'in moleküler analizi (SCUBE1: <i>Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein</i>).....	39
Şekil 4.	SCUBE1 ölçümünde kullanılan standart grafiği	44
Şekil 5.	SCUBE2 ölçümünde kullanılan standart grafiği	45
Şekil 6.	IL-1 α ölçümünde kullanılan standart grafiği	45
Şekil 7.	IL-6 ölçümünde kullanılan standart grafiği	46
Şekil 8.	TNF- α ölçümünde kullanılan standart grafiği	47

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.	Çocukluk çağı kronik artritlerinin sınıflaması	4
Tablo 2.	JİA hastalarının demografik bilgileri ve laboratuvar bulguları	48
Tablo 3.	JİA hastalarında, 1. ve 2. grubun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması....	49
Tablo 4.	JİA hastalarının aktif döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, 1. ve 2. grup ile karşılaştırılması.....	49
Tablo 5.	JİA hastalarının aktif dönem ve iyileşme dönemindeki IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması	50
Tablo 6.	JİA hastalarının aktif dönemi ve sağlıklı kontrol grubunda IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması	50
Tablo 7.	JİA hastalarının iyileşme dönemi ve sağlıklı kontrol grubunda IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması	51
Tablo 8.	Birinci grup JİA hastalarının aktif ve iyileşme döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması	52
Tablo 9.	İkinci grup JİA hastalarının aktif ve iyileşme döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması	52
Tablo 10.	JİA hastalarının aktif döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, CRP ile karşılaştırılması	53
Tablo 11.	JİA hastalarının aktif döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, ESH ile karşılaştırması	53
Tablo 12.	JİA hastalarının aktif dönemde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, trombosit sayısı ile karşılaştırması	54

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ACR:	Amerikan Romatoloji Birliği (<i>American Collage of Rheumatology</i>)
AFR:	Akut faz reaktanları
ANA:	Antinükleer antikor
C:	Kompleman (<i>Complement</i>)
CD:	<i>Cluster of differentiation</i>
CRP:	C-reaktif protein
CUB:	<i>Complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1</i>
EBV:	Ebstein-Barr virüsü
EGF:	Epidermal büyüme faktör (<i>Epidermal growth factor</i>)
ELISA:	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ESH:	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR:	Avrupa Romatoloji Birliği (<i>European League Against Rheumatism</i>)
HIV:	<i>Human immunodeficiency virus</i>
HLA:	İnsan lökosit antijen (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
IFN-γ:	İnterferon gama
Ig:	İmmünglobülin
IL:	İnterlökin
ILAR:	Uluslararası Romatoloji Birliği (<i>International League of Associations for Rheumatology</i>)
JİA:	Jüvenil idyopatik artrit

JPsA:	Jüvenil psöriatik artrit
KKKA:	Kırım Kongo kanamalı ateşi
MAS:	Makrofaj aktivasyon sendromu
MHC:	Temel doku uygunluk kompleksi (<i>Major Histocompatibility Complex</i>)
MKF:	Metakarpafalengeal
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
PİF:	Proksimal interfalengeal
RA:	Romatoid artrit
RF:	Romatoid faktör
SCUBE:	<i>Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein</i>
sJİA:	Sistemik jüvenil idyopatik artrit
SLE:	Sistemik lupus eritematozus
SOAİİ:	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
Th:	Yardımcı T hücresi (<i>T hepler</i>)
TME:	Temporamandibular eklem
TNF:	Tümör nekrozis faktör
TGF:	<i>Transforming growth factor</i>
US:	Ultrasonografi

1.GİRİŞ

Jüvenil idyopatik artrit (JİA), çocukluk çağının en sık görülen kronik romatizmal hastalığı olup, etyopatogenezi net olarak bilinmemektedir. Hastalık ağırlıklı olarak periferik artrit ile ortaya çıkar ve birden fazla klinik tablonun bir arada görülebileceği hastalıklar bütünüdür (1). On altı yaşın altındaki hastalarda başlayan, altı haftadan uzun süren ve en az bir eklemde artrit ile birlikte, diğer artrit yapan nedenlerin dışlanması ile tanı konulur (2).

Uluslararası Romatoloji Birliği (*International League of Associations for Rheumatology-ILAR*) ölçütlerine göre hastalık sistemik, seropozitif poliartiküler, seronegatif poliartiküler, oligoartiküler (persistan ve uzamış), jüvenil psöriatik artrit (JPsA), entezit ilişkili ve diğerleri olarak yedi alt sınıfa ayrılır (3).

Jüvenil idyopatik artrit görülme sıklığı ülkeler arasında farklılık göstermektedir ve çok sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın, insidans ve prevalansı halen net olarak bilinmemektedir (1). Özen ve ark.'nın ülkemizde yaptığı bir çalışmada hastalığın prevalansı 64/100.000 olarak bulunmuştur (4).

Etyopatolojisi halen net olarak bilinmemektedir; ancak immün yatkınlık ve çevresel faktörler üzerinde durulmaktadır. Enfeksiyonlar, stres ve travma en önemli çevresel faktörlerdendir (5). Genetik yatkınlıkta en çok suçlanan insan lökosit antijenleri (*Human Leukocyte Antigen-HLA*)'dir (2).

Humoral ve hücreli immün yanıt JİA gelişiminde önemli rol oynamaktadır. T lenfositleri IL (interlökin)-1, IL-6 ve TNF (tümör nekrozis faktör)- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını sağlayarak, yardımcı T hücre (*T helper-Th*)1 yanıtının gelişmesine katkıda bulunur (2). T lenfositler ve salgılanan sitokinler eklem hasarına yol açar (1).

JİA tanısı klinik bulgular ile konulmaktadır; ancak laboratuvar bulguları ayırıcı tanı ve hastalığın sınıflamasında yardımcı olabilmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'nda ve C-reaktif protein (CRP)'de yükseklik, lökositoz, trombositoz, kronik hastalık anemisi görülebilmekle birlikte, kesin tanı koydurmaz (1, 6).

İnflamasyona yanıt olarak üretilen sitokinler immün yanıtın şiddeti, süresi ve karakterini belirlemede önemli olup, hedef hücreler üzerinde negatif ya da pozitif etkiye bulunabilirler (7, 8). İnflamasyona neden olan sitokinler IL-6, IL-1 β , TNF- α , TGF (*transforming growth factor*)- β ve IL-8 olup, en önemlileri olan IL-1 ve TNF- α birçok benzer biyolojik özelliği paylaşırlar (7, 9). Sinovyal sıvıdan makrofaj ve monosit aracılığı ile salınan sitokinler, IL-1, TNF ve IL-6 olup, dolaşıma geçerek hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezinde rol oynamaktadır (10).

Yeni tanımlanmış bir hücre yüzey proteini olan *Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein* (SCUBE), erken embriyogenez sırasında eksprese edilir (11). Bu protein, 22 aminoasitten oluşmuş, N-terminal sinyal peptid dizisini izleyen, dokuz adet, arka arkaya dizilmiş EGF benzeri tekrarlar, büyük bir N glikolize ara bölge, üç adet sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur (12). İnsanlarda, SCUBE1 sadece endotel hücreleri ve trombositlerde tespit edilmiş olup, SCUBE2'nin ise, endotel hücreler ve ek olarak fibroblastlar, renal mezangial hücreler gibi çok sayıda endotel dışı hücreden de salındığı görülmüştür (13,14). Normal durumlarda salınmayan; ancak inflamasyon ve hipoksi durumlarında dolaşımda tespit edilen SCUBE'nin, inflamasyonla ilişkili hastalıklarda önemli rolü olduğu düşünülmektedir (15).

Bildiğimiz kadarı ile literatürde patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olan JİA ile inflamasyonda rolü olduğu düşünülen SCUBE1 ve SCUBE2'nin ilişkisini inceleyen bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızda, hastalığın aktif ve iyileşme dönemlerinde SCUBE1 ve SCUBE2 ile JİA arasında bir ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Jüvenil İdyopatik Artrit

Jüvenil idyopatik artrit, çocukluk çağının en sık görülen kronik romatolojik hastalığıdır (16). Çocukluk yaş grubunda eklem tutulumuna ek olarak ateş, döküntü, nefrit, kardit, üveit ve akciğer gibi eklem dışı sistem tutulumları görülebilir. En sık sakatlıklara neden olan çocukluk çağı hastalığıdır (6, 17).

Hastalık yüzyıllar öncesinden bilinmekte olup, yapılan arkeolojik çalışmalarda M.S. 1000 yıllarından kalma çocuk kemikleri bulunmuş ve iskelet değişikliklerinin bulunduğu kronik artrit gösterilmiştir. JİA, 1500'lerde tanımlanmış olup, 1897'de Dr. George ve F. Still tarafından çocuklardaki kronik artrit, yetişkinlerdeki romatoid artrit (RA)'den farklı olduğu bildirilmiştir (5). Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik eğilimi olan kişilerde immün sistemin bozulması sonucu geliştiği düşünülmektedir (18). Patogenezinde hücrel ve humoral immün sistem bozukluğu rol oynamaktadır. Kronik inflamasyonun nedeni açıklanamamış olup, proinflamatuvar sitokinlerin neden olabileceği düşünülmektedir (19, 20).

Jüvenil idyopatik artrit on altı yaşın altında görülen, altı haftadan uzun süren, nedeni bulunamayan artritleri kapsayan ve birden fazla klinik tablonun bir arada görülebileceği hastalıklar bütünüdür (16).

Artrit, eklemde şişme, ısı artışı, hareket kısıtlılığı ve hassasiyet ile birlikte ağrının da eşlik edebileceği bir durum olarak tanımlanmıştır (5). JİA sınıflaması yapılırken, hastalar en az altı aylık sürede takip edilmelidir. Eklem sayısına göre sınıflama yapılmaktadır. Poliartiküler tipte beş ya da daha fazla eklemde, oligoartiküler tipte dört ya da daha az eklemde artrit bulgusu vardır. Sistemik tip ise, hastalığa özgü ateşin varlığı ve eklem dışı bulguların olması ile tanımlanır (1, 6).

2.1.1. Sınıflama

Jüvenil idyopatik artrit, eski tanımı ile jüvenil romatoid artrit (JRA) ve jüvenil kronik artrit (JKA) yerine geçen, her iki tanımı da ortak olarak kapsayan bir terimdir (21). JİA, Amerikan Romatoloji Birliği (*American Collage of Rheumatology-ACR*), Avrupa

Romatoloji Birliği (*European League Against Rheumatism-EULAR*) ve ILAR tarafından üç şekilde sınıflandırılmıştır (22). ACR ölçütlerine göre JRA, poliaritiküler, oligoaritiküler ve sistemik olarak sınıflandırılmıştır. EULAR ölçütlerinde JKA olarak adlandırılmış olup, poliaritiküler, oligoaritiküler, sistemik, JPsA, jüvenil romatoid artrit ve jüvenil ankilozan spondilit şeklinde tanımlanmıştır. ILAR ölçütlerinde ise, JİA olarak adlandırılıp, sistemik, seropozitif poliaritiküler, seronegatif poliaritiküler, oligoaritiküler (persistan ve uzamış), JPsA, entezit ilişkili ve diğerleri olarak yedi başlık altında toplanmıştır (3).

Tablo 1. Çocukluk çağı kronik artritlerinin sınıflaması (3)

ACR (1977)	EULAR (1978)	ILAR (1997)
JRA	JKA	JİA
Poliaritiküler	Poliaritiküler	Sistemik
Oligoaritiküler	Oligoaritiküler	Seropozitif poliaritiküler
Sistemik	Sistemik	Seronegatif poliaritiküler
	Jüvenil psöriatik artrit	Oligoaritiküler
	Jüvenil romatoid artrit	Persistan
	Jüvenil ankilozan spondilit	Uzamış
		Psöriatik
		Entezit ilişkili
		Sınıflandırılmayan

ACR: ‘*American College of Rheumatology*’ Amerikan Romatoloji Birliği, JRA: Jüvenil romatoid artrit, EULAR: ‘*European League Against Rheumatism*’ Avrupa Romatoloji Birliği, JKA: Jüvenil kronik artrit, ILAR: ‘*International League of Associations for Rheumatology*’ Uluslararası Romatoloji Birliği, JİA: Jüvenil İdyopatik artrit RF: Romatoid faktör

Amerikan Romatoloji Birliği sınıflaması

Bu tanımlama Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada’da kullanılmaktadır. Hastalık JRA olarak adlandırılmış olup, 16 yaşın altındaki hastaları kapsamaktadır. Şişlik, efüzyon, hareket kısıtlılığı, hareketle artan ağrı, ısı artışı bulgularından en az ikisinin varlığı ile tanımlanan bir ya da daha fazla eklemde artrit bulgusu olmalı, belirtiler en az altı hafta sürmelidir. JRA’yı taklit eden diğer viral ve romatizmal hastalıklar dışlanmalıdır. Başlangıç tipine göre poliaritiküler, beş ya da daha fazla sayıda eklem tutulumu; oligoaritiküler, dört ya da daha az sayıda eklem tutulumu; sistemik hastalık ise intermittan ateş ve artritli seyreden tipi olarak belirtilmiştir (3, 6, 23).

Avrupa Romatoloji Birliği sınıflaması

Bu sınıflandırma daha çok Avrupa'da kullanılmaktadır. Çocukluk çağında artrit tanısı alan tüm hastalar JKA olarak tanımlanmıştır (3). Hastalık 16 yaşın altındaki hastaları kapsamaktadır. Şişlik, efüzyon, hareket kısıtlılığı, hareketle artan ağrı, ısı artışı bulgularından en az ikisinin varlığı ile tanımlanan bir ya da daha fazla eklemde artrit bulgusu olmalı, belirtiler en az üç ay sürmelidir. Hastalık ilk altı ayda başlangıç tipine göre poliartiküler, beş ya da daha fazla eklem tutulumu ile tanımlanırken, RF pozitif ve negatif olarak ikiye ayrılır. RF pozitif olan gruba JRA denilmiştir. Oligoartiküler, dört ya da daha az sayıda eklemde artrit, sistemik ise intermittan ateş ve artrit olarak tanımlanmıştır. Bu tanımlama JKA'yı taklit eden romatizmal hastalıklardan juvenil ankilozan spondilit, JRA ve JPsA'lı hastaları kapsamaktadır (3, 24, 25).

Uluslararası Romatoloji Birliği sınıflaması

Uluslararası Romatoloji Birliği sınıflaması 1995 yılında Santiago, 1997'de ise Durban sınıflama ölçütleri adı altında gözden geçirilip, son olarak 2001 Edmonton düzenlemesi ile yayınlanmıştır. EULAR ve ACR sınıflandırılmalarındaki karışıklıkları gidererek, uluslararası geçerliliği olan bir sınıflandırma yapılmıştır. 1998'de JIA teriminin kullanımı kabul görmüş olup, JKA ve JRA terimi terk edilmiştir (6).

Uluslararası Romatoloji Birliği sınıflamasına göre hastalık oligoartiküler, seropozitif poliartiküler, seronegatif poliartiküler, sistemik artrit, entezit ilişkili artrit, JPsA ve sınıflandırılmayan olarak yedi gruba ayrılmıştır. Oligoartrit, hastalığın ilk altı ayında dört ya da daha az eklem tutulumu olması ile tanımlanırken, persistan oligoartrit ve uzamış oligoartrit olarak ikiye ayrılır. Persistan oligoartrit, hastalık süresince dörtten fazla eklem etki etmeyen, uzamış oligoartrit ise hastalığın ilk altı ayında bir ile dört eklem tutulumu, altı aydan sonra beş ya da daha fazla eklem tutulumu olarak tanımlanmıştır. Seronegatif poliartit, hastalığın ilk altı ayında beş ya da daha fazla eklemde artrit ve RF negatifliği, seropozitif poliartit, hastalığın ilk altı ayında beş ya da daha fazla eklemde artrit ve en az üç ay ara ile bakılan iki RF pozitifliği olarak tanımlanmıştır. Sistemik artrit, kesin ve olası tanı olarak ikiye ayrılmıştır. Kesin tanı, en az bir eklemde artrit varlığında en az iki hafta süren ateş ve basmakla solmayan eritematöz döküntü ile tanımlanmıştır. Entezit ilişkili artrit; sakroiliak eklem hassasiyeti, inflamatuvar spinal ağrı, HLA B27 pozitifliği, gözde ağrı, kızarıklık ve fotofobi ile birlikte anterior üveit, birinci derece ya da ikinci derece

akrabalarda anterior üveit, spondiloartropati ve inflamatuvar barsak hastalığı olması olarak değerlendirilmiştir. JPsA, artrit ve psöriazis ya da artrit ve aile ya da çocuklarda psöriazise ait aile öyküsüne ek olarak tırnak anomalileri ve daktilit olarak tanımlanmıştır. Herhangi bir sınıfa konulamayan ya da birden çok sınıfa giren olgular, sınıflandırılmayan grup olarak tanımlanmıştır (6).

2.1.2. Epidemiyoloji

Jüvenil idyopatik artrit ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmış olmasına karşın, hastalığın insidans ve prevalansı net olarak bilinmemekte ve ülkeden ülkeye değişkenlik göstermektedir (26). Bu değişkenliğin nedeni olarak, çalışmaların sağlık hizmetlerine erişimin sınırlı olduğu gelişmekte olan ülkelerde yapılması ve çalışma yapılan bölgelerdeki farklı etnik köken, immünolojik, genetik nedenler ve çevresel etmenlerin rolü olduğu düşünülmektedir (6). Graham ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, insidans 9-25/100.000 ve prevalans 12-113/100.000 olarak bulunmuştur (27). Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise, hastalığın prevalansı 64/100.000 olarak bildirilmiştir (4).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, hastalığın dağılımının ve alt gruplarının, çeşitli ırk ve sosyoekonomik düzeylerde farklılık gösterdiği izlenmiştir (27, 28). En sık Kuzey Avrupa ülkelerinde görülürken, en az Japonlar'da bildirilmiştir (30). JİA gelişmiş ülkelerde kızlarda, gelişmekte olan ülkelerde ise, erkeklerde daha sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde tüm JİA hastalarının yaklaşık %50'sini oligoartiküler JİA oluşturup, en sık görülen JİA alt tipidir. En az görülen tip ise seropozitif poliartiküler JİA'dır. Gelişmekte olan ülkelerde ise, en sık görülen entezit ilişkili artrit ve poliartiküler JİA olup, oligoartiküler tip daha az görülmektedir (6).

Hastalık 16 yaşın altındaki hastalarda tanımlanır. Sistemik tip her yaşta görülebilirken oligoartiküler tip, altı yaşından küçük kızlarda daha sıktır. Entezit ilişkili artrit, altı yaşından büyük erkeklerde daha sık görülür (16). Psöriatik artrit 9-12 yaşlarında başlar ve kızlarda daha sıktır. Altı aydan önce görülmesi nadir olmakla birlikte, infantil dönemde vakalar bildirilmiştir (5).

Tüm tiplerinde, kızlarda erkeklerden iki kat daha sık görülmekte olup, farklı tiplerinde yaş ve cinsiyet dağılımı değişmektedir (6). Oligoartiküler JİA, kız çocuklarda erkek çocuklara oranla üç kat fazla görülürken, sistemik JİA (sJİA)'da cinsiyet farkı

yoktur. Poliartiküler tip ise, en sık ergen kızlarda görülür (6, 16). Çin ve siyah ırkta nadir iken, Amerikan yerlilerinde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (6).

2.1.3. Etiyoloji

Jüvenil idyopatik artrit etiyojisi tam olarak aydınlatılmamış olup, birden fazla neden suçlanmaktadır (1). Genetik yatkınlık, travma, otoimmünite, stres ve enfeksiyonların hastalığın oluşmasında önemli etmenler olduğu ileri sürülmektedir. Asıl problem immün sistemdeki bozukluk olmakla birlikte, immün sistemi çevresel etmenlerin özellikle enfeksiyonlar olmak üzere travma ve stresin tetiklediği düşünülmektedir (31).

Özellikle enfeksiyonlar JİA'ya neden olan çevresel faktörlerin başında yer almaktadır. Hastalık enfeksiyonla birlikte ya da enfeksiyon sonrası dönemde ortaya çıkabilmektedir. Enterik enfeksiyonlar, rubella, kabakulak, hepatit B, Ebstein-Barr virüsü (EBV) ve mikoplazma enfeksiyonları sonrası klinik tablo oluşabilir (31).

Beta hemolitik streptokoklar ve enterik basillerin (Salmonella, Shigella, Campylobacter ve Yersinia) reaktif artrit oluşumuna neden olduğu, EBV proteinlerinin inflamatuvar yanıtı tetiklediği görülmüştür (32, 33). HIV (*human immunodeficiency virus*) enfeksiyonunun bir komplikasyonu olarak artrit saptanmıştır (34). Hepatit B ve kızamıkçık aşısı sonrası kronik artrit geliştiği bildirilmiştir (35, 36). Çalışmalarda ise, sadece parvovirus B19 ve rubella ile JİA arasında ilişki gösterilmiştir. Rubella, lenfositlerde uzun süre kalarak sinovyumda kronik inflamasyonla sonuçlanan kalıcı bir enfeksiyona yol açmaktadır (22).

Stres ve travma JİA etiyojisinde önemli rol oynamaktadır. Travmanın çocuklarda sık görülmesi nedeniyle tek başına yeterli bir etmen olmadığı ancak hastalığın başlangıcını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (6).

Hastaların ailelerinde benzer öykü bulunması, tek ya da çift yumurta ikizlerinde görülmesi hastalığın gelişmesinde genetiğin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (21). JİA'lı kardeşlerde hastalığın aynı tipinin görülmesi, genetik yatkınlığı destekleyen bir durumdur (37, 38). JİA'nın bazı ailelerde daha sık olduğu, tipi, başlangıç yaşı ve komplikasyonlarının benzer olduğu görülmüştür. Aile öyküsü özellikle oligoartiküler tipte

daha siktir. Hastaların ailelerinde ankilozan spondilit, Reiter Sendromu, akut iridosiklit, inflamatuvar barsak hastalığı ve psöriazis görülebilmektedir (26, 39).

İmmünolojik yatkınlıkta özellikle belli doku grupları suçlanmaktadır (16). HLA kompleksi altıncı kromozom üzerinde bulunan, en az 128 gen içeren, bir gen kompleksidir. Bu genlerin %40'ı immünolojik olaylarda rol oynar. Kodladıkları HLA sınıf I (HLA-A, B, C) ve HLA sınıf II (HLA-DR, DQ, DP) molekülleri, T lenfositlerine antijen sunumunda görev alır (40).

Farklı otoimmün hastalıklarda ortak genetik yatkınlık bulunur ve HLA kompleks moleküllerini kodlayan genlerdeki polimorfizm çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkilidir (41). Erişkinlerde ankilozan spondilit ile HLA-B27 ve RA ile HLA-DR4 ilişkisi kesin olarak gösterildikten sonra JİA ile HLA arasındaki ilişki araştırılmaya başlanmıştır (42, 43) ve JİA'nın RA'dan farklı bir genetiğe sahip olduğu görülmüştür (26, 44).

Çocuklarda JİA ile ilgili olarak bazı HLA alt tipleri tanımlanmıştır. Bu HLA alt tipleri hastalığa yatkınlığa ya da çocuğun yaşına bağlı olarak hastalıktan korumaya yol açmaktadır. Sınıf I ve sınıf II HLA allelleri ile JİA gelişme riski arasında ilişkinin olduğunu gösteren pek çok çalışma yapılmıştır (45, 46). Bazı HLA alt tipleri bazı grup hastalarda daha sık görülmektedir. HLA-DR4 sistemik ve seropozitif poliartiküler tipte, HLA-A2, HLA-DR5 (DRB1*11), HLA-DRB1*08 oligoartiküler tipte daha sık olup, HLA-DRB1*04 ve HLA-DRB1*07 miktarları azalmıştır (16, 47, 48). HLA-A2 aynı zamanda erken yaşta hastalığa yatkınlık ile ilişkilidir (47).

Tanımlanan ilk HLA ilişkisi spondiloartropati kliniği ile başvuran büyük erkek çocuklarda sıklığı artan HLA-B27'dir (49). HLA-B27 entezit ilişkili artritte görülür (16). HLA-B27 varlığı sakroileit gelişimi ve hastalığın daha yaygın olması ile ilişkilidir (49). HLA-DR5 (DRB1*11)'in kronik üveit gelişimi ile ilişkisi saptanmıştır (50). Aynı lokus içinde ya da farklı lokuslar arasında HLA genlerinin etkileşim içinde olması, hastalık gelişme riskini artırabileceğini düşündürmektedir (40).

HLA bölgesi dışındaki genlerin de hastalığa yatkınlığa neden olabildiği gösterilmiştir. JİA'ya eğilimde risk faktörü olan diğer genler sitokinlerin içinde bulunduğu üretici-düzenleyici genlerdir (non-HLA genler) (45). Non-HLA genler ile JİA arasında

bağlantının ortaya çıkması, bu genlerin otoimmüniteye temel oluşturduğunu göstermektedir (40).

Yüzden fazla non- HLA geninin JİA ile ilişkisi araştırılmıştır (51). JİA ile ilişkili birden çok gen bulunmuş olup, PTPN22, MIF (*macrophage migration inhibitory factor*), SLC11A1 (NRAMP1), TNFA ve WISP3 genleri ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve yeni STAT4, TNFAIP3, IL2RA, TRAF1/C5 genleri bulunmuştur (41, 51). MIF, proinflamatuvar aktivite gösterir; makrofaj fonksiyonunu, TNF- α üretimini ve T hücre aktivasyonunu artırır. MIF polimorfizmi, sJİA'lı çocukların serum ve sinovyal sıvılarında artmış MIF protein düzeyleri ile ilişkilidir (52, 53). MIF-173 *C alleli taşıyan, sJİA'lı hastaların daha uzun süre steroid ihtiyacının olduğu, intraartiküler steroidlere yanıtın daha kısa sürdüğü, daha fazla sayıda aktif eklem tutulumunun olduğu görülmüştür. Sonuç olarak MIF-173 *C alleli varlığı, sJİA'lı hasta grubunda kötü prognoz göstergesi olduğu düşünülmektedir (54). sJİA'lı hastalarda, strese yanıt olarak verilen IL-6 cevabında bireyler arasında farklılıklar olması, IL-6 geninde saptanan polimorfizmin genetik olarak tanımlanmış olduğunu gösterir (55).

2.1.4. Patogenez

Jüvenil idyopatik artrit gelişiminde, immün sistem önemli rol oynamaktadır. İmmün yanıtta bozulma, anormal sitokin üretimi ve immün yanıtta neden olan genlerde polimorfizm görülebilir (6).

Hastalıkta humoral ve hücrel immün yanıtta bozukluk olup, kronik artrit oluşmasında T lenfositleri görev alır. Antijen sunan makrofaj ve dendritik hücreler yabancı antijeni, temel doku uygunluk kompleksi (*Major Histocompatibility Complex-MHC*) genleri ile T lenfositlere sunar. MHC sınıf I molekülleri, “*cluster of differentiation*”(CD) 8+ T hücrelerine, MHC sınıf II molekülleri ise yardımcı T hücreleri olarak adlandırılan CD4+ T hücrelerine antijen sunumunda görevlidir (56).

Yardımcı T hücrelerinin Th0, Th1 ve Th2 olmak üzere üç alt tipi vardır. Th0 hücreleri farklılaşmamış iken, Th1 hücreler IL-12 ve interferon (IFN)- γ salınımı ile gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu oluşturarak inflamasyona neden olur (6). Salınan IFN- γ 'nın makrofajları uyarması ile inflamasyon alanına daha fazla CD4+ T hücresi, B lenfosit, polimorf nüveli lökosit (PNL) ve makrofaj gelir. Makrofajlardan, IL-1 ve TNF- α

salınarak, direkt eklem hasarına neden olur (10). Aktif CD4+ T hücreleri, B lenfositleri uyararak plazma hücresine dönüşmesini ve anormal yapıda immünglobulin (Ig) G salınmasını sağlar. Romatoid faktör (RF) bu üretilen IgG yapısındaki antikorlardır (57). Eklem hasarı ve kronik sinovitte önemli rol oynayan sitokinler IL-1, TNF- α ve IL-6'dır (10).

Yardımcı T hücrelerinden Th2, monosit aktivasyonu baskılar ve bu şekilde Th1 hücreleri tarafından tetiklenen inflamasyonu azaltmış olurlar. Th2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-10 salınmasını sağlar. Salınan IL-4 ve IL-10 inflamasyonu baskılar. IL-4 sinovit proliferasyon inhibisyonu yapar, kollajenazı inhibe ederek kollajen yıkımını azaltır ve kemik rezorbsiyonuna neden olan sitokinlerin üretimini baskılar. IL-10 ise Th1 hücrelerinde üretilen IFN- γ yapımını baskılar (58-61).

Sitokinler JİA'nın farklı alt gruplarında farklı etkiler gösterir (62). Hastalığın patogenezinde özellikle TNF- α ve IFN- γ önemli rol oynamaktadır. Bazı çalışmalarda serum ve sinovyal sıvıda TNF- α düzeylerinde artış olduğu belirlenmiştir (63). Seropozitif poliartiküler JİA'da yüksek IL-1 düzeyinin hastalığın patogenezi ve eklemdaki inflamasyondan sorumlu olduğu düşünülür (62). sJİA'da ise IL-1 ve IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur (20). Ateşin en yüksek olduğu dönemde, IL-1 reseptör antagonistinin serum düzeylerinde yükselme olduğu görülmüş ve plazma IL-7 düzeylerinde artışın sistemik semptomlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (64). sJİA'da serum ve sinovyal sıvıda TNF- α ve MIF düzeylerinde artış saptanmış; aktif eklem sayısı ve sistemik bulgular ile MIF düzeyindeki artış arasında bağlantı olduğu görülmüştür (65, 66).

2.1.5. Klinik Bulgular

En sık görülen semptom yorgunluk olup, sıklıkla hastalığın başlangıç döneminde ve iyi kontrol altına alınamadığında görülür. Sistemik başlangıçlı ve poliartiküler JİA'da iştahsızlık, kilo kaybı ve büyüme geriliği olabilir. Oligoartiküler başlangıçlı çocuklarda özellikle istirahat sonrası daha belirgin hale gelen topallama ilk belirtidir. İlk semptomlar genellikle sabah sertliği, öğleden sonra okul dönüşü çabuk yorulma, günün ilerleyen saatlerinde eklem ağrısı ve eklem şişliğidir (67).

Artrit; inflamasyonun şişme, kızarıklık, ısı artışı, ağrı ve fonksiyon kaybı gibi ana belirtileri ile ortaya çıkar. Eklemden görülen şişme, periartiküler yumuşak doku ödeme,

intraartiküler sıvı artışına ve sinovyal membran hipertrofisine bağlı görülür. Tutulan eklemlerde ısı artışı vardır ancak septik artrit ya da akut romatizmal ateşte olduğu kadar kızamık değildir (6).

Hastalarda dinlenme sırasında ağrı yakınması olmayabilir; ancak özellikle dinlenme sonrası aktif ve pasif hareketler sırasında ağrı görülür. Ağrı, eklem ve hipertrofik sinovya bölgesinde olur. Kemik üzerinde ağrı ve hassasiyet görülmez. Böyle bir durumda kemik tümörü ya da sistemik maligniteler düşünülmelidir (68, 69). Tutulan eklem aktif hareket edemez, palpasyonla hassas ve hareketle ağrılıdır (70). Herhangi bir eklem tutulabileceği gibi daha sık diz, dirsek, el ve ayak bileği gibi büyük eklemler etkilenir. Poliartiküler JİA'da sıklıkla el ve ayağın küçük eklemlerinde simetrik tutulum olup, temporomandibuler eklem (TME), servikal, torasik ve lumbosakral bölgelerdeki tutulum asemptomatik olabileceği için, özellikle bu eklemler dikkatli değerlendirilmelidir. Oligoartiküler JİA'da ise büyük eklem tutulumu daha siktir ve özellikle diz ve ayak bileği tutulumu görülür. sJİA'da başlangıçta eklem bulgusu olmazken, ilerleyen dönemlerde poliartiküler tarzda bulgu verebilir (1). JİA'lı çocuklarda torakolomber eklem tutulumu sık olmaz; ancak asimetrik apofizeal eklem etkilenmesine bağlı oluşan skolyoz bu çocuklarda normal topluma göre daha siktir (71).

Jüvenil idyopatik artritde proksimal interfalangeal (PIF) eklemler, el, ayak bileği eklemleri ve bu eklemlerin ekstansör yüzleri üzerinde sinoviyumdan dışarıya küçük keseleşmeler görülebilir; ancak Baker Kisti gibi büyük sinovyal kistler beklenmez. Tek taraflı olduklarında tümör ya da derin ven trombozu olarak değerlendirilebileceğinden ultrasonografi (US) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları ayırıcı tanıda önemlidir (6).

2.1.5.1. Sistemik JİA

Geçen yüzyılın sonunda George Frederick Still tarafından tanımlanan JİA'nın bir alt grubudur. Tüm JİA tanılı hastaların yaklaşık % 5-15'ini, sistemik bulguların eşlik ettiği artrit tablosu olan sJİA alt grubu oluşturmaktadır. Aralıklı görülen yüksek ateş en tipik özelliği olup, ateş ve eşlik eden eklem dışı bulgularla karakterizedir. Cinsiyet farkı olmayıp, daha çok dört yaşından büyük çocuklarda görülmekle birlikte, herhangi bir yaşta da görülebilir. Ateş karakteristik olarak günde bir ya da iki kez 39,5 °C'ye kadar yükselir ve bu durum iki hafta ya da daha uzun sürebilir. İzleminde normale, hatta normalin altına

düŖebilir. AteŖ gün içinde sabah ve akŖam olmak üzere iki kez pik değere ulaŖır. Hastaların büyük bir kısmında ateŖle birlikte vücudun herhangi bir bölümünde olabilen; ancak sıklıkla gövde ve ekstremitelerin proksimalinde pembe renkli, ateŖin düŖmesi ile kendiliğinden sönen, bazen kaŖıntılı olabilen tipik olarak maküler, ortası soluk, bir santimetreden küçük döküntüler oluşur. AteŖ pikleri hastalığın baŖlangıç dönemlerinde tipik olmayabilir; ancak tedavi baŖladıktan sonra karakteristik ateŖ pikleri ortaya çıkabilir. Hastaların büyük bir kısmında özellikle ateŖ sırasında myalji, artralji, göğüs ağrısı, karın ağrısı ya da geçici artrit görülebilir. Hastalığın izleminde, persistan artrit görüldüğü, küçük ve büyük eklemlerin tutulduğu, çoklu eklem tutulumuyla giden poliartiküler tip geliŖebilir. BaŖlangıçta oligoartiküler olup, ilerleyen dönemde poliartiküler tipe dönüşebilir (6).

Sistemik bulgular ile artrit ortaya çıkıŖına kadar geçen süre 10 yıla kadar uzayabilir (6). Tutulan eklemler, daha çok diz, dirsek, el, ayak bileği ve kalça eklemleri olup küçük eklem tutulumu da görülebilir. Kalça eklemi tutulumu sıklıkla bilateraldir ve destrüksiyona neden olabilir. Poliartrit geliŖtikten sonra tipik ateŖ ve döküntü atakları genellikle ortadan kalkar. Bu aŖamada hastalık poliartiküler tipten ayırt edilemez. Bazen hastalık ateŖ ve döküntü gibi sistemik semptomlar dıŖında herhangi bir klinik belirti vermeden ataklar halinde tekrarlayabilir. Hastalarda nadiren tenosinovit, sinovyal kist, peritonit ve miyokardit olmadan valvülit ya da çok daha nadir olarak miyokardit, pulmoner parankimal hastalık, santral sinir sistemi tutulumu, renal tutulum, krikoaritenoid eklem tutulumuna bağlı olarak stridor ve lenfödem gibi belirtiler görülebilir. Hastaların yaklaşık üçte ikisinde belirgin lenfadenopati ya da hepatosplenomegali görülür. Hastalığın aktif döneminde karaciğer enzimlerinde inflamasyonun Ŗiddetine bağlı olarak hafif yükseklik saptanabilir. Yaklaşık %50 hastada plörezi ve perikardit görülür. Perikardit ve miyokardit steroid tedavisine çok hızlı yanıt verir. Artrit, bu semptomlara eşlik edebileği gibi haftalar ya da aylar sonra ortaya çıkıp tanıyı zorlaŖtırabilir. Sistemik artriti olan hastaların büyük bir kısmı serozit ile baŖvurabilirler. Bu hastaların %33'ü perikardit ile gelir. AteŖ ve diğer semptomlar nadiren aylarca sürebilir; ancak altı aydan daha uzun sürmesi çok nadir bir durumdur (5).

Genellikle üveit görülmesi beklenmez; ancak nadiren süperior oblik tenosinovitte birlikte görülür ve Brown Sendromu olarak adlandırılır. Bu hastalarda nadir görülmesine karŖın yıllık üveit muayenesi mutlaka yapılmalıdır (72-75).

Jüvenil idyopatik artrite sekonder görülen AA tipi amiloidoz, hastalığın önemli komplikasyonları arasındadır. Sistemik artriti olan hastalarda nadiren hastalığın erken döneminde makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişebilmektedir. MAS hayati önem taşıyan ciddi bir durumdur. MAS'lı hastalarda azalmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), ağır anemi, lökopeni, karaciğer fonksiyon bozuklukları ve nadiren yaygın damar içi pıhtılaşma görülür. MAS poliartritli hastalarda da görülmüş olup özellikle EBV gibi viral enfeksiyonlar, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (SOAİİ), intramusküler altın preparatları ve sülfosalazine bağlı olarak gelişebilmektedir. Kemik iliğinde hemofagositoz görülür (5).

2.1.5.2. Oligoartiküler JİA

Gelişmiş ülkelerde, JİA alt grupları içinde en sık görülen tipidir. Hastalığın ilk altı ayında dört ya da daha az eklem tutulumu olması ile tanımlanır. Tüm JİA'lı hastaların %50-80'ini oluşturur. Genellikle 1-3 yaşlarında başlar. Kız çocuklarda görülme sıklığı, erkeklerden üç kat fazla olup, üveit ve oligoartiküler JİA birlikteliği olan hastalarda ise kız/erkek oranı 5-6,1:1 olduğu görülmüştür (6). Klinik olarak poliaritiküler ve sJİA ile karşılaştırıldığında daha iyi seyirli olduğu görülür (76).

Hastalık izlem süresinde, ILAR tanı ölçütlerine göre yeni eklem tutulumu olup olmaması şeklinde iki alt gruba ayrılır:

1. Persistan oligoartiküler JİA: Altı aydan sonra tutulan eklem sayısı dört ya da daha az
2. Uzamış oligoartiküler JİA: Altı aydan sonra tutulan eklem sayısı beş ya da daha fazla (6)

Hastalığa ait yakınmalar sinsi ya da ani başlangıçlı olabilir. Sıklıkla dinlenme sonrası topallama ilk semptomdur. Hasta başlangıçta yakınmalarının farkında değildir ve sabah sertliği düzeldikten sonra, koştuğunda topallama belirgin hale gelir (5). Etkilenen eklemlerde şişlik, ısı artışı, ağrı görülür; ancak kızarıklık nadirdir. Ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi genel hastalık belirtileri beklenmez (6).

Sıklıkla alt ekstremite eklemleri, en sık diz ve ayak bileği tutulumu olur. Hastaların %30-50'sinde tanı aldıklarında tek eklem etkilenmiştir. ANA %70-80 hastada pozitif olup,

iridosiklit açısından risk faktörüdür (16). Hastaların tamamında RF negatiftir; ancak tek eklem tutulumu olan hastalarda nadiren RF pozitifliği görülebilir. Bu hastalar, ilerleyen dönemlerde seropozitif poliartiküler JİA'ya dönüşebilir (6). Erken dönemde küçük eklem tutulumu olması, izleminde tutulan eklem sayısının artabileceğini ya da sedef artropatisi gelişebileceğini gösterir (5).

Üveit ve oligoartriküler artrit birlikteliği ilk olarak 1957 yılında tanımlanmıştır (77). En sık oküler tutulum oligoartriküler JİA'da olup, üveit artrit başlangıcında görülebileceği gibi yıllar sonrasına ya da erişkin döneme kadar uzayabilir (78). Göz tutulum prevalansı %13-45 oranındadır. Tek eklem dışı tutulumu olup, çoğunlukla bilateraldir ve nüksler ile seyredebilir (21). Göz bulgularının şiddeti, artrit kliniği ile ilişkili değildir (2). Entezit ilişkili artritte görülen üveitin aksine sinsi, asemptomatik ve ağrısızdır (16). Bu nedenle, Amerikan Pediatri Akademisi tarafından önerilen aralıklarla göz muayenesi yapılmalıdır (2).

2.1.5.3. Poliartiküler JİA

Tüm JİA'lı hastaların %20'sini oluşturur. Hastalığın ilk altı ayında beş ya da daha fazla eklem tutulumu olması ile tanımlanır. Kızlarda daha sık görülür. RF pozitifliğine göre seropozitif ve seronegatif olmak üzere iki alt gruba ayrılır (6).

Hastalarda tipik olarak hafif ateş, yorgunluk, kilo kaybı, anemiye ait bulgu ve semptomlar, hepatosplenomegali ve hafif büyüme geriliği görülebilir. Herhangi bir sinovyal eklem tutulumu olabilmesine karşın, torakolomber eklem sıklıkla tutulmaz. Artrit başlangıçta genellikle simetriktir; ancak asimetric poliartrit şeklinde de başlayabilir. Erken dönemde birkaç eklem tutulumu ile başlayıp, ilerleyen zamanla poliartrit şeklini alabilir. Hastalık için tipik olan, elin özellikle PİF ve metakarpofalengeal (MKF) eklemleri gibi küçük eklemleri ve el bileğinin simetrik olarak tutulumudur. Ayaklarda küçük eklem tutulumu nadir görülür. Hastaların yaklaşık %50'sinde kalça, boyun, omuz ve TME tutulumu görülebilir. Zamanla servikal ve spinal eklem tutulumu, füzyonlara ve C1,C2 subluksasyonlarına neden olup, spinal kord basısı semptomları görülebilir. Kalça eklem tutulumu yüksek morbidite ile ilişkilidir ve 20 yaşından önce eklem replasmanı gerekebilir (5).

Seropozitif poliartiküler JİA

Hastalığın ilk altı aylık izleminde, beş ya da daha fazla eklem tutulumu ile birlikte, en az üç ay ara ile bakılan iki RF pozitifliği tanı koydurur. Ergen kızlarda daha sık görülür (16).

Tipik olarak el ve ayakların küçük eklemlerinde asimetrik tutulum olur. Diz ve ayak bileği gibi büyük eklemler, başlangıçta etkilenmiş olabilir; ancak sıklıkla küçük eklem tutulumu ile birlikte. JİA'nın diğer tiplerinde oldukça nadir görülen romatoid nodüller, seropozitif JİA hastalarının yaklaşık üçte birinde, ilk yıllarda tipik olarak ön kol ve dirsekte görülmektedir. Şiddetli eklem dışı bulgular nadir olmasına karşın, aort kapak replasmanı gerektirebilecek düzeyde aortik kapak regürjitasyonu görülebilir (16). Bu hasta grubunun hemen hepsinde RF, yaklaşık yarısında ise ANA pozitifliği vardır (5).

Seronegatif poliartiküler JİA

İlk altı aylık izlemde beş ya da daha az eklem tutulumu ve RF negatifliği ile tanımlanır. Kızlarda daha sık görülür. Seropozitif poliartiküler tipe göre daha heterojen bir hastalıktır (16). Hastaların yaklaşık %25'inde ANA pozitifliği görülebilir (5).

En az üç farklı tipi tanımlanmıştır. Birincisi, klinik olarak tutulan eklem sayısı dışında oligortiküler JİA'ya benzer. Asimetrik eklem tutulumu olması, erken yaşta kızlarda sık görülmesi, ANA pozitifliği ve artmış iridosiklit riski benzer özellikleri arasındadır. ANA pozitif, erken başlangıçlı, iridosiklit ile ilişkili oligoartrit nadir olduğu ülkelerde, seronegatif poliartrit de nadir görülmektedir. İkinci olarak, erişkinde görülen RF negatif romatoid artrit ile benzer olan tipidir. Üçüncü ise, sadece sinovit ile seyreden, hafif eklem şişliği, fleksiyon kontraktürleri olan ve tedaviye zayıf yanıt verip, destrüksiyonla giden tipidir (16).

2.1.5.4. Entezit ilişkili Artrit

Tüm JİA'lı hastaların %8,6-18,9'unu oluşturur (6). Altı yaşından büyük erkek hastalarda sık görülür. Entezit ve artrit ile karakterizedir. Hastaların büyük bir kısmı HLA B27 pozitifdir (16).

Entezopati, tendonların kemiğe yapışma yerinde oluşan inflamasyon olarak tanımlanır. En sık aşı tendonunda tutulum olur. Hastalar çoğunlukla topuk ağrısı ile gelir. Plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yeri, tuberositas tibia, simfiz pubis civarı ve trokanterler etrafı entezopatilerin sık görüldüğü yerlerdir. Tendon bölgesinde belirginleşen ağrı ve duyarlılık ilk başvuru nedenidir. Eklem tutulumu çoğunlukla alt ekstremitede, asimetrik ve oligoartikülerdir (5). Büyük eklemler daha sık etkilenir. Hastaların yaklaşık yarısında, tüm hastalığın seyri boyunca dört ya da daha az eklem tutulumu olur (16). Oligoartiküler JİA'dan en önemli farkı, kalça eklemine etkilenmesidir. Hastalık başlangıcında alt ekstremiteye yerleşen, uzun süren artralji görülebilir. Vertebra tutulumu nadir olur. Eklem tutulumu SOAİİ'lere kısa sürede yanıt verir. Artropati yineleyebilir tarzda olabilir. Bazı durumlarda uzun süren tam ya da parsiyel remisyonlar görülebilir. Eklemlerde sekel görülme oranı diğer gruplara göre nadirdir (5).

Hastalığın kliniği genellikle iyi seyreder; ancak sakroileit, poliartiküler tutulum, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve ayak bileğinde artrit varlığı kötü prognozla ilişkilidir. Sıklıkla HLA-B27 pozitifliği olan bu hasta grubu tedavi edilmezse, ankilozan spondilite dönüşebilir (2).

Üveit, hastaların %10-15'inde görülür. Anterior üveit şeklinde olup, genellikle akut başlangıçlı ve semptomatiktir. Sıklıkla tek göz etkilenir ve ataklar şeklindedir. Ergen ve yetişkinde, küçük çocuklara göre daha sık görülür (21).

2.1.5.5. Jüvenil Psöriatik Artrit

Hastalık okul öncesi dönem ve çocukluk çağında olmak üzere iki yaş grubunda pik yapar. Kız/erkek oranı 3:2 olup, kızlarda daha sık görülür (6).

Çocuklarda psöriazis ve artrit birlikteliği, yetişkin psöriatik artrit ve ANA-pozitif oligoartrit ile küçük farklılıklar gösterir (79). Psöriazisteki atipik lezyonlar en sık egzema ile karışır. Erişkinlerde %2-3 oranında görülürken, çocuklarda daha nadir olup %0,5-1 sıklığındadır. Cilt lezyonları, hastaların yaklaşık yarısında artrit sonra görülür. Bu süreç on yıl ya da daha uzun olabilmektedir (6).

Büyük ve küçük eklemlerin asimetrik tutulumu ve yüksek oranda daktilit ile seyreden bir hastalıktır (80). Hastaların %60-80'inde oligoartrit şeklinde başlar. El bileği,

ayak bileği ve ellerin küçük eklemleri, oligoartiküler JİA'dan daha sık etkilenir. Etkin tedavi olmadığında, poliartiküler forma gidiş sık görülür. Monoartiküler başlayıp, ek eklem tutulumu olmaksızın daktilit ile seyreden hastalar da vardır. En sık diz eklemi etkilenir, bunu ayak bileği takip eder ve kalçada artrit % 10-30 oranında görülür. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde sakroileite ait tutulum olabilir ve JİA'nın diğer tiplerine oranla daha sıktır. HLA B27 pozitifliği görülebilir. Distal interfalengeal eklem tutulumu genellikle psöriatik artrit düşündürür. Bir ya da birkaç parmağın MKF, PİF ve distal interfalengeal eklemi tutulur ve sosis parmak denilen görüntü ortaya çıkar. Hastaların %20-40 kadarında bu klinik tablo vardır (6).

Üveit hastaların %10-20'sinde ortaya çıkar. Artrit erken çocukluk döneminde başladığında, oküler tutulum oligoartritin göz tutulumuna benzeyen, kronik seyir gösteren anterior üveit olarak görülür. Asemptomatik seyrettiğinden dolayı komplikasyonlar sıktır. Geç çocukluk döneminde artrit geliştiği zaman, HLA-B27 pozitif yetişkinlerde görüldüğü gibi semptomatik, rekürren, akut ön üveit tipiktir. Asemptomatik kronik ön üveit daha nadir görülür (21).

Southwood ve ark.'nın belirlediği JPsA tanı ölçütleri; majör bulgular artrit ve tipik psöriatik plaklar, minörler ise daktilit, tırnak anomalileri, psöriazise benzer döküntü, ailede psöriazis öyküsünün bulunmasıdır. Kesin JPsA tanısı için bir majör ve üç minör ya da iki majör ölçüt gerekmekte, olası tanı için ise bir majör ve iki minör ölçüt yetmektedir (81).

2.1.6. Eklem Dışı Bulgular

Eklem dışı tutulumlar içinde en sık görülen üveittir. JİA'da görülen üveit, kronik, rekürren, akut ya da vitritli anterior üveit olabilir. Kronik anterior üveit, en sık görülen tipidir (82). Üveit, nongranülamatöz, bilateral ve asemptomatiktir. JİA'lı hastalarda oküler tutulum için bilinen risk faktörleri arasında; kız cinsiyet, oligoartiküler artrit, erken yaşta artrit başlaması, ANA pozitifliği ve RF negatifliği yer almaktadır. Görme ile ilgili olumsuz prognostik etmenler arasında, tanı sırasında şiddetli üveit, artrit tanısı öncesinde ya da sırasında üveit varlığı, artrit başlangıcı ile oküler tutulum arasında kısa süre olması ve erkek cinsiyet bulunmaktadır. JİA ile ilişkili üveit, katarakt, bant keratopati, glokom, makülopati ve ambliyopi gibi komplikasyonlara bağlı olarak ciddi görme bozukluğuna neden olabilir (21). Kronik üveit sıklığı JİA'nın alt tiplerinde farklılık gösterir. Oligoartritte

%15-20 oranında olup, uzamış oligoartrit %30'a kadar arttığı gösterilmiştir. Psöriatik artrit %10, seronegatif poliartrit %14 oranında görülür. sJIA ve seropozitif poliartritli çocuklarda ise oldukça nadirdir (6).

Üveit, sinsi başlangıçlı ve asemptomatiktir; ancak komplikasyonlar ortaya çıktığında semptom görülebilir. Bu nedenle hastalara düzenli göz muayenesi yapılmalıdır (82)

Subkutan romatoid nodüller, kronik artritli çocukların %5-10'unda görülür. Hemen hemen tamamı RF pozitif hastalardır. En sık proksimal ulna ve aşil tendonu üzerinde olur (6)

Lenfödem, ekstremitelerde yavaş yavaş doku sıvısı birikimine bağlı olarak görülen şişmedir (83). JIA'lı hastalarda bir ya da daha fazla ekstremitede subkutan, asimetric ve sıklıkla ağrısız lenfödem görülebilir (84). Nadir görülen bir durum olmayıp, nedeni tam olarak bilinmemekte; ancak eklem şişliğinin sebep olduğu lokal obstrüksiyona bağlı olduğu düşünülmektedir (85).

Hastalarda tutulan eklemlerdeki ağrı ve inflamasyon nedeniyle hareket kısıtlılığı olur. Bu durum kullanım azlığına bağlı olarak kaslarda atrofi ve güçsüzlüğe neden olur ve fleksiyon kontraktürleri görülür (86).

Kalp tabakaları arasında en sık perikard, ikinci sıklıkla miyokard ve nadiren endokard etkilenmektedir. Perikard tutulumu, tüm JIA hastalarında %3-9 görülür. Perikardit genellikle iyi seyirlidir; ancak nadiren perikardiyal kontraksiyon ya da tamponad görülebilir (87). Nadir görülmesine karşın, kardiyak tamponad ciddi morbidite ve mortaliteye neden olabilir. Bu nedenle hızlı bir şekilde tanımlanması ve agresif olarak tedavi edilmesi gereken, sJIA'nın hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. sJIA'lı ve seroziti olan bir hastada respiratuar ve kardiyovasküler bozukluğu olduğunda yineleyen tamponad aranmalıdır (88). Ciddi artritli hastalarda ve HLA-B27 pozitif oligoartiküler tipte nadir görülmekle birlikte, mitral ve aort kapakları etkilenebilir (87).

Sistemik JIA'nın karakteristik özelliği lenf nodlarında tek başına ya da dalakla birlikte büyümedir. Belirgin simetrik lenfadenopati, anterior servikal, aksiller, inguinal bölgelerde olabilir ve bu nedenle lenfoma ile karışabilir. Hastalığın ilk yılında

splenomegali görülebilir. Hepatomegali, splenomegaliden daha az görülür. İlerleyici hepatomegali ikincil amiloidozun karakteristik özelliğidir (6).

Myastenia gravis, tip1 diyabet mellit, otoimmün tiroidit ve çölyak hastalığı gibi otoimmün hastalıklar ile JİA birlikteliği görülebilir. Bu hastalıkların benzer HLA alt tiplerine (B8, DR3, DR4) sahip olması genetik yatkınlığı göstermektedir (89).

Tedavi sırasında intermittan hematüri ya da proteinüri olabilir. Mikroskopik hematüri ve düşük düzeyde proteinüri SOAİİ tedavisine bağlı olarak görülebilir. JİA'lı çocuklarda hiperkalsiüri, hematüriye neden olabilecek nedenler arasındadır ve kresentrik glomerülonefrit, iki vakada bildirilmiştir (90).

2.1.7. Tanı

Hastalığın tanısı esas olarak klinik bulguları ile konulur. Klinik tablonun tam olarak oturması uzun sürebildiğinden, hastalar başlangıçta farklı tanılar ile izlenebilir. Çocuklarda bu hastalığın hiçbir spesifik bulgusu yoktur. Tanı klinik sınıflandırma ölçütleri kullanılarak ve diğer eklem hastalıklarının dışlanması ile konulur (1).

Sistemik başlangıçlı JİA'da klasik intermittan ateşle birlikte tipik döküntü ve objektif artrit görülmesi önemlidir. Hastalığa spesifik bir tanı testi yoktur. İnflamasyonun önemli laboratuvar bulguları olan ESH ve CRP'de yükseklik, lökositoz, trombositoz ve kronik hastalık anemisi görülebilmekle birlikte, tanısız değildir. JİA'da kesin tanı için eklem tutulumu yapabilecek diğer hastalıkların ayırıcı tanıda düşünülmesi ve dışlanması gerekir. JİA'nın ayırıcı tanısı, hastalığın başlangıç tipine, eklem tutulumuna, yaşına ve cinsiyete bağlıdır (6).

2.1.7.1. Laboratuvar Bulguları

Hematolojik değerler

Jüvenil idyopatik artritte anemi sık görülmekte olup, hastalığın alt tipi ve şiddetine göre aneminin derecesi farklılık gösterir. Bazı hastalarda demir eksikliği, hemoliz ve eritroid aplazi gibi nedenler görülse de, esas olarak kronik hastalık anemisi beklenir (6, 91).

Oligoartiküler JİA'da hafif anemi dışında nadiren hematolojik değişiklikler görülür. Orta şiddette artriti olan çocuklarda normositik normokrom anemi görülürken, sJİA'da ise orta-ağır bir anemi vardır ve genellikle hemogloblin değeri 7-10 gr/dl aralığındadır (6).

Akut faz reaktanları

Hastalığın izleminde, çok sayıda laboratuvar testi kullanılmakta olup, lökositoz, trombositoz, ESH ve CRP gibi akut faz reaktanlarında artış görülebilir; ancak ESH ve CRP'nin kullanımı ve önemi hakkında görüş birliği yoktur (6).

Sağlıklı kişilerde, serum CRP düzeyi çok düşük düzeylerde dir. CRP değerindeki artış saatler içinde başlar ve 1-3 günde en yüksek düzeye ulaşır. Plazma yarı ömrü 19 saattir, bu durum da CRP'yi, ESH'den daha duyarlı bir belirleyici haline getirir (6). Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında, CRP'nin kullanımı diğer akut faz reaktanlarına göre daha fazla dikkat çekmektedir (77).

Hastalık aktivasyonunu değerlendirme ve izlemede kullanılan testlerdir. Tüm JİA'lı hastalarda artması beklenmez; bazılarında normal olabilir (6) JİA'daki serum CRP düzeyi hastalık aktivitesi koreledir; ancak çocuklarda orta derecede aktif olan ya da aktif olmayan hastalığı ayırt etmek için yeterli olmayabilir. sJİA'da, eklem bulguları olmaksızın ESH ve CRP yüksekliği hastalığın aktivasyonunu değerlendirmede kullanılabilir (92). Hastalık alevlenme döneminde ya da tanı alındığında ESH'de yükseklik olmayabilir. Çalışmalarda görülen yükseklikler JİA ile ilgili olmayan koşullardan kaynaklanabileceği için, tek başına hastalığın aktivasyonunu değerlendirmede kullanılamaz (77). Artritin ilaçlara verdiği yanıt ESH ile değerlendirilmez (92).

Romatoid faktör

Yedi yaşından küçük çocuklarda görülmesi beklenmez ve nadiren hastalığın başlangıcında tanıya yardımcı olur. Sağlıklı görünen çocuklarda ve sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi bağ doku hastalıklarında RF pozitifliği görülebileceğinden dolayı JİA tanısı için spesifik bir test değildir (6).

En sık poliartiküler hastalarda, ilerleyen dönemde görülür. Bunlar subkutan romatoid nodülü olan, eklem hasarı gelişen ve buna bağlı fonksiyonel kayıp olan

hastalardır. Özellikle HLA-Dw4 (DRB1*0401) ve Dw14 (DRB1*0404) olanlarda daha sık görülür (6).

Anti nükleer antikor

En sık küçük yaşta, oligoartiküler artrit olan kız çocuklarında görülür . Büyük erkekler çocuklarında, sJİA ve entezit ilişkili artrit olanlarda ise nadir izlenir. Oligoartrit ve üveiti olan genç kızlarda %65-85 prevalansı ile en sık görülür (6).

Anti nükleer antikor pozitifliği, JİA tanısını destekler ve kronik üveit riski yüksek olan çocukların tespitinde önemlidir. Sağlıklı ya da otoimmün ve romatizmal hastalığın bulunmadığı kas, iskelet yakınmaları olan çocuklarda ANA pozitifliği görülebilir. Bu nedenle, artrit olmayan çocuklarda ANA seropozitifliğinin önemini yorumlamada dikkatli olunmalıdır. ANA pozitifliği, JİA için bir tarama testi değildir (6).

Serum kompleman ve immün kompleks

Hastalığın aktif olduğu dönemde akut faz reaktanı olarak kompleman (C)3 düzeylerinde artış görülebilir. Bu durum, artrit patogenezinde kompleman ilişkili doku hasarı olduğunu gösterir (94, 95).

Serum immün kompleks oluşumu, mikroorganizmalar da dahil olmak üzere farklı antijenlere karşı, antikor cevabının fizyolojik bir sonucudur; ancak RA ya da SLE gibi hastalıklarda dolaşımda ya da dokuda birikimi patolojik olarak kabul edilebilir (94). Özellikle sJİA hastalarında, immün kompleksler görülebilir (95).

Sinovyal sıvı analizi

Hastalarda sinovyal sıvı genellikle inflamedir. Sinovyal sıvı analizinde, esas PNL ve mononükleer hücreler olmak üzere, lenfoid dendritik hücreler de görülebilir. Lökosit sayısı her zaman hastalık aktivitesi ile uyumlu değildir. Erişkinde görülen RA'da olduğu gibi sinovyal sıvıda glukoz düzeyleri düşük olabilir. Sinovyal sıvıda glikozaminoglikan konsantrasyonu azalır ve buna bağlı olarak sıvı vizkozitesi azalmış görülür (6).

2.1.7.2. Radyografi

Jüvenil idyopatik artrit tanısına yardımcı olmak için öncelikle, aktif şikayeti olan bölgelerin radyografik görüntülemeleri yapılmalıdır (6).

Direk grafi ile görüntüleme yapılırken çok sayıda ayırıcı tanı mevcut olup, klinik olarak iyi bir değerlendirme yapılması gerekmektedir. Direk grafi de dahil olmak üzere görüntüleme çalışmaları; eklemi görmeyi, karşı eklemle karşılaştırmalı değerlendirmeyi, fraktür, avasküler nekroz, periostit, osteomyelit, kemik iliği genişlemesi, kemik neoplazileri ve kemik displazilerinin dışlanması sağlar. US ya da gadolinyumla güçlendirilmiş MRG, kalçada efüzyon ya da sinoviti göstermede önemlidir. MRG'nin kullanılabilirliğinin artması, kas iskelet sisteminin detaylı incelenmesini sağlamıştır (96). Radyografide çoğunlukla, hastalığın bir sonucu olarak ortaya çıkan kronik değişiklikler ve hasarlar gösterilse de, sonografi hastalık aktivitesini ve tedaviye yanıtı değerlendirmede yararlı olabilir. Özellikle belirgin klinik bulgu oluşturmayan çocuklarda US, sinoviti göstermede oldukça faydalıdır (6).

Erken radyolojik bulgular spesifik olmayıp, her zaman beklenen bulgular değildir. Osteopeni, yumuşak doku şişliği, efüzyon ve nadir olarak periost reaksiyonu görülebilir. Efüzyon inflamatuvar ya da inflamatuvar olmayan durumlarda olabilir. Periost reaksiyonu, genellikle falankslarda, metakarplarda ve metatarsallarda görülür; ancak uzun kemiklerde de olabilir. Eklem aralığında daralma ve kemik erozyonları geç radyografik belirtilerdir ve tipik olarak hastalık başlangıcından iki yıl ya da daha geç dönemde saptanır. Seropozitif poliartiküler JİA ve sJİA'da erken dönemde eklem erozyonu gelişebilir. Eklem aralığında daralma, sinovitin neden olduğu kıkırdak kaybını gösterir (6).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Jüvenil idyopatik artrit tanısı, artrit yapabilecek diğer nedenlerin, ayrıntılı öykü, fizik inceleme, uygun radyografik görüntülemeler ve laboratuvar testleri ile dışlanması ile konur. Sistemik hastalık varlığı, enfeksiyon durumu, ateş süresi, eklemde kızarıklık ve artrit karakteri gibi önemli klinik belirtiler JİA'yı diğer artrit nedenlerinden ayırmaya yardımcı olur (22).

2.1.8.1. Oligoartiküler JİA Ayırıcı Tanısı

Yetmiş iki saat içinde başlayan monoartrit ayırıcı tanısında, travma, septik artrit, hemofili, hemanjiyom, intraartiküler arteriyovenöz malformasyonlar ve malignite düşünülmelidir. Monoartrit uzun süredir devam ediyorsa, travma, malignite ve tüberküloz hariç enfeksiyon olma olasılığı çok düşüktür (6).

Tüberküloz, sarkoidoz, intraartiküler hemanjiyom, arteriyovenöz malformasyon, villonodüler sinovit ve sinovyal kondromatozis gibi kronik monoartrit nadir görülen nedenler de ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (6).

Eklem ağrılı, kızamık ve çocuğun ateşi varsa septik artrit ya da osteomyelit düşünmek gerekir. Bu hastalara eklem aspirasyonu mutlaka yapılmalıdır. Sinovyal biyopsi, granümatöz hastalıktan kuşkulanan kronik monoartritli çocuklarda yararlıdır. Tüberküloz durumunda sinovyal sıvının kültür ve mikroskopik incelemesi önemlidir (6, 97).

2.1.8.2. Poliartiküler JİA Ayırıcı Tanısı

Poliartiküler JİA ayırıcı tanısında, diğer romatizmal hastalıklar, enfeksiyonlar, akut artrit yapan durumlar, maligniteler, metabolik ve genetik bozukluklar yer almaktadır (6).

Çocukluk çağından sonra ya da ergenlik döneminde, poliartitle başvuran kız çocuklarında SLE düşünülmelidir. SLE’de görülen artrit JİA’yı taklit edebilir; ancak eklem erozyonu ve deformite görülmez (6).

Seronegatif poliartiküler JİA ayırıcı tanısında, entezit ilişkili artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ve sarkoidoz yer alır. Entezit ilişkili artritte alt ekstremitelerin büyük eklemlerinde tutulum ve entezit vardır. Poliartit ile seyreden sklerodermada ise, sinsi başlayıp, ellerin küçük eklemlerinde şişlik olmaksızın, eklem kontraktürleri görülür (6).

Poliartit ayırıcı tanısında spondiloartropatiler de düşünülmelidir. Juvenil ankilozan spondilit vertebral iskeletten çok, alt ekstremitelerin büyük eklemlerini tutan artropatiye neden olur. 10 yaşından büyük, poliartitle başvuran, ailede ankilozan spondilit ya da diğer spondiloartropati öyküsü olan erkek çocuklarda düşünülmelidir. Bu hastalarda RF ve ANA negatiftir (98).

Kemik ve sinovyumun malign hastalıkları poliartriti taklit edebilir; ancak malignitelere yakınmalar genellikle eklemde değil, eklem dışındadır. Bazen lösemi, lenfoma ve nöroblastom gibi malign hastalıklarda eklem tutulumu görülebilmektedir. Yüksek laktat dehidrogenaz düzeyi malignite tanısında önemlidir (6).

Septik artrit nadir poliartriküler tutulum olup, Al Saadi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada septik artrit olan 65 hastanın sadece %3'ünde poliartriküler etkilenim olmuştur (99).

A grubu beta hemolitik streptokokal farenjit sonrası gelişen akut romatizmal ateş, akut, ağrılı, gezici ve poliartrit ile karakterizedir (6).

2.1.8.3. Sistemik JİA Ayırıcı Tanısı

Ayırıcı tanıda, malignite, inflamatuvar barsak hastalıkları, SLE gibi bağ dokusu hastalıkları, poliarteritis nodosa ve Kawasaki Hastalığı gibi vaskülitler göz önünde bulundurulmalıdır (6).

Sistemik JİA'lı çocukların akut bir enfeksiyöz hastalık ya da sepsis tablosunda olduğu düşünülebilir. Enfeksiyöz hastalıkları olan çocuklarda ateş genellikle daha yoğundur ve sJIA'nın ateşi gibi spesifik değildir. Artrit, enfeksiyöz mononükleoz ve diğer viral hastalıkları taklit edebilir; ancak çoğunlukla viral enfeksiyonlara sekonder ortaya çıkan artropatiler geçicidir (6).

Sürekli ya da tekrarlayan ateş, akut romatizmal ateşin spesifik bulgusu olup, bu hastalar SOAİİ'lere dramatik yanıt verir. sJIA'lı pek çok hastada izole perikardit olmasına karşın, endokardit tanısı ile perikardiyal efüzyonu olan hastalarda akut romatizmal ateş ya da bakteriyel endokardit düşünülmelidir. Artrit, periferik eklemleri tutan, karakteristik olarak akut gelişen, ağrılı, gezici ve asimetriktir. Antistreptolizin O titresi bu hastalarda artmış olup, poliklonal B hücreleri aktivasyonuna bağlı olarak JIA'lı çocukların üçte birinde de orta derecede artmış olabilir (6).

2.1.9. Tedavi

Tedavide amaç, ağrı ve inflamasyonu kontrol altına alarak eklem hasarından korumak, eklem hareketinin, kas kuvvetinin ve normal fonksiyonların devamını sağlanmaya

çalışmaktadır (22). Hastalığa yaklaşımda farmakolojik tedavinin yanı sıra fizik tedavi ve psikososyal destek önemlidir (16).

Patogenezi hakkında kesin bilgiler olmadığından hastalığı tamamen ortadan kaldıracak bir ilaç yoktur. Tedavide amaç hastalığı remisyona sokmaktır. Önceleri tedavi başarısızlığı durumunda yeni ilaç ekleme yoluna gidilirken, son yıllarda erken agresif kombinasyon tedavileri kullanılmaktadır. Agresif tedavi endikasyonları konusunda belirlenmiş kesin ölçütler yoktur; ancak seropozitif poliartriküler JİA'lı hastalarda, sistemik başlangıçlı olup hızla poliartriküler gidiş gösterenlerde, oligoartriküler başlangıçlı olup poliartriküler forma doğru hızla ilerleyenlerde, eklem aralığında daralma ve erozyon saptananlarda agresif tedavi yoluna gidilmelidir (70).

2.1.9.1. Biyolojik Olmayan İlaçlar

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, yüksek dozlarda siklooksijenaz enzimini inhibe ederek, prostaglandin sentezini baskılar. Aynı zamanda fosfolipaz C inhibisyonu yaparak, oksijen radikallerinin oluşumunu ve inflamatuvar sitokinlerin mRNA'larının transkripsiyonunu engeller. Bu şekilde antiinflamatuvar etkinlik gösterirler (5).

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, tek başına ya da bir ilaçla birlikte tedavinin temelini oluşturur (2). Özellikle 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılır (1). En yaygın kullanılan SOAİ'ler, ibuprofen, naproksen, indometazin ve tolmetindir. Oligoartritli hastalarda, sadece SOAİ'lerle klinik iyileşme görülürken, diğer alt tiplerde daha güçlü ve uzun etkili antiinflamatuvar tedaviler gerekebilir (2).

Genellikle iyi analjezik ve antipiretik ilaçlar olup, antiinflamatuvar etkileri zayıftır. Analjezik etkileri hızlıdır; ancak antiinflamatuvar etkileri daha uzun sürer ve analjezi için gerekenden daha yüksek dozda alınması gerekir (100). Tedavi yanıtı ilk 1-3 gün içinde ağrıda azalma ile görülür (1). Jüvenil idyopatik artrit ve birçok romatizmal hastalıkta semptomatik olarak rahatlama sağlarlar (100). Artrit, iki aydan daha uzun süredir aktif olduğunda, SOAİ'lerin monoterapi olarak kullanılması önerilmez (101).

Birçok yan etkisi olmasına karşın, çocuklar genellikle SOAİ'lere iyi uyum sağlar. En sık görülen yan etkileri, karın ağrısı ve baş ağrısıdır (2). Uzun süreli kullanım için

nispeten güvenli ilaçlardır. Gastrointestinal yan etkiler, tüm SOAİİ'lerde görülür; ancak ciddi değildirler (100).

Glukokortikoidler, çocukluk çağı romatizmal hastalıklarının tedavisi için kullanılan, en güçlü antiinflatuvar ilaçlardır. Bununla birlikte, çok sayıda yan etkilerinin olması ve eklem hasarının önlenmesinde düşük etkinlik nedeniyle kullanımı sınırlıdır (1).

Glukokortikoidler başlıca, JİA tedavisinde hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar etkilerini gösterene kadar, kısa süre, köprü tedavisi olarak kullanılır (5).

Steroidlerin oral ya da parenteral uygulaması, hastalığa ait sistemik semptomların azaltılmasında etkilidir. Eklem ağrısı, şişlik, kardit, hepatit, akciğer hastalığı ve ateş gibi belirtiler steroid tedavisine iyi yanıt verir (1).

Kardiyak yetmezlik, kardit ya da perikardite sekonder tamponad olan hastalarda steroid daha yüksek dozda kullanılır. Sistemik JİA'da ağır klinikle giden hastalarda ard arda üç gün boyunca yüksek doz steroid tedavisi verilmelidir. Ciddi yan etkileri olması nedeni ile hastalık kontrol altına alındığında, doz azaltması yoluna gidilmelidir (1).

Eklem içi steroid enjeksiyonu, özellikle SOAİİ'lere yanıt vermeyen persistan oligoartritli hastaların tedavisinde sık kullanılan bir seçenektir (5). Oligoartiküler tipte, özellikle tek ve büyük eklem tutulumu olan hastalarda etkilidir. Bu amaçla metil prednizolon asetat ya da triamsinolon heksasetonid içeren uzun etkili steroidler kullanılır. Aynı eklem için tekrarlanan intraartiküler steroid enjeksiyonu gerektiğinde, 3-4 aylık bir süre geçmelidir (17).

Üveit tedavisinde, topikal steroidler tedavinin ilk aşamasını oluşturur. İlaç dozu, ön kamaradaki hücresel reaksiyon, posterior sineşi ve bant keratopatisi gibi komplikasyonların gelişimine göre ayarlanmalıdır. Tedavide amaç, hastalığı kontrol altına alabilecek, mümkün olduğunca az steroid kullanmaktır (21).

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar; MTX, hidroksiklorokin, leflunamid ve sulfasalazindir. JİA ve diğer bazı romatizmal hastalıkları tedavi etmek için kullanılan bu ilaçlar, tedavinin başlangıcından haftalar ya da aylar sonra etkilerini gösterirler. Son

zamanlardaki kanıtlar ve deneyimler, JİA'ların tedavisi için erken dönemde kullanımının güvenli ve etkili olduğunu göstermiştir (100).

Jüvenil idyopatik artritte en yaygın kullanılan, hastalık modifiye edici ilaç olan MTX, dihidrofolat redüktaz enzimini geri dönüşümlü inhibe eden bir folik asit analogudur. Buna bağlı olarak, protein sentezi bozulur ve artrite neden olan TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar hücrelerin salınımı azalır (5,102). Genellikle oral yoldan verilir, ancak gastrointestinal yan etkiler gelişen hastalarda cilt altı uygulanabilir (21).

İlaç etkinliğinin yanısıra, yan etkiler de tedavi aşamasında önemlidir. Sık görülen yan etkileri arasında, serum aminotransferaz düzeylerinde yükselme ve mide bulantısı yer almaktadır. Diğer önemli yan etkileri; baş ağrısı, alopesi, mide ülseri, duygudurum değişiklikleri ve geçici mukozittir (70). Hepatotoksisite, uzun süreli MTX kullanımına bağlı en önemli yan etkilerden biridir; ancak romatizmal hastalıklara yönelik MTX kullanan çocuklarda siroz bildirilmemiştir (70).

Yan etkilerin azaltılması için farklı yaklaşımlar vardır. En önemlisi SOAİİ'lerin birçok yan etkisinin MTX'inkilere benzemesi ve bu nedenle MTX uygulamasından önce ya da sonra SOAİİ kullanımının azaltılması ya da kesilmesidir. Bu durum MTX'in toleransını arttırabilir. Yan etkileri azaltma açısından diğer yaklaşımlar ise; MTX'in yatmadan önce alınması, kullanılan SOAİİ'lerin değiştirilmesi, subkutan MTX'e geçiş, MTX uygulaması öncesi antiemetik ya da MTX dozunu azaltmak olabilir (70). MTX ile ilişkili, abdominal yan etkiler, anoreksiya, bulantı ya da oral ülserler genellikle haftalık dozun uygulanmasından 24-36 saat sonra ortaya çıkar ve 1mg/gün dozda folik asit takviyesiyle azaltılabilir (6).

Hastalığın başlangıcında tedavi etkinliğini öngörülemediği için MTX başlanan ve tedaviye yeterince iyi yanıt alınamayan durumlarda biyolojik ajan eklenmesi gerekebilir (102).

Hidroksiklorokin, antimalariyal bir ilaç olup, 1950 yılından sonra inflamatuvar artrit tedavisinde kullanımı başlanmıştır ve poliartüküler JİA'da kullanılmaktadır. Etki mekanizması net olarak bilinmemektedir; ancak immünmodülatör etkisi vardır. Kollajenazı ve monositlerden IL-1 salınımını inhibe eder (70). Bazı hastalarda bulantı, dispepsi ve gastrointestinal şikayetlere neden olabilir; ancak genellikle iyi tolere edilir. Nadir yan

etkiler arasında döküntü, sitopeni ve saçda incelme görülür (70). Korneada birikebilir; ancak ilaç kesildiğinde düzelir. Çok nadiren, retinada geri dönüşümsüz depolanabildiğinden dolayı, hidroklorokin alan hastalara altı ayda bir göz muayanesi yapılması gerekir (70).

Leflunomid, MTX ile benzer etkinlik ve güvenliğe sahip olduğundan, MTX'i tolere edemeyen hastalar için iyi bir alternatif olabilir; ancak teratojenisitesi ve uzun yarılanma ömrü, çocuk hastalarda sorun oluşturmaktadır (101).

2.1.9.2. Biyolojik Ajanlar

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara dirençli olan hastalarda biyolojik ajanlar kullanılır (100).

Bu grup ilaçlar, TNF inhibitörleri (etanersept, infliksimab ve adalimumab), IL-1 inhibitörleri (anakinra, kanakinumab ve rilonasept), IL-6 inhibitörleri (tosilizumab), T hücre inhibitörleri (abatasept) ve B hücre inhibitörleri (rituksimab)'dir (1).

Tümör nekrozisfaktör alfa inhibitörleri

Üretilen ilk biyolojik ajan olan etanersept, insan rekombinant solubl TNFp75 reseptör ile IgG1 Fc kısmının füzyon proteindir (100). SOAİİ'lere ve MTX'e yanıt vermeyen uzamış oligoartiküler ve poliartiküler JİA hastalarında, haftada iki kez cilt altı uygulanır. En sık görülen yan etkileri, enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon ve üst solunum yolu enfeksiyonları olup, nadiren baş ağrısı, rinit, gastrointestinal semptomlar ve döküntü görülebilir (22).

İnfliksimab, TNF- α 'ya karşı kimerik insan fare monoklonal antikoru olup, güçlü bir TNF inhibitörüdür ve hücre yüzeyindeki tüm TNF- α reseptörlerini bağlar (5, 22). İntravenöz yolla infüzyon şeklinde uygulanır ve ilaç uygulaması sırasında alerjik reaksiyonlar görülebileceğinden dolayı, yakın izlem altında yapılmalıdır (103). Tedavi dozu ve sıklığı, klinik yanıtı göre farklılık gösterir ve MTX ile birlikte kullanımı, ilacın etkinliğini artırır (17, 100).

İnfliksimab kullanımı sırasında, enfeksiyon durumları önemli sorun oluşturmaktadır. İnfliksimab ile tedavi edilen hastalarda etanersept ile tedavi edilenlere

göre daha fazla tüberküloz vakası bildirilmiş olup, bu durum muhtemelen daha önce oluşmuş granülomların gerilememesine bağlı olduğu düşünülmektedir (100).

Adalimumab, TNF-a'ya bağlanan, p55 ve p75 hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşimi inhibe eden, IgG1 tipinde insan monoklonal antikordur (1). Poliartiküler JİA tedavisinde kullanılır ve MTX ile kombine kullanımı ilacın etkinliğini artırır (1, 104).

İnterlökin-1 ve interlökin-6 inhibitörleri

Anakinra, insan rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir ve IL-1 aktivitesini azaltır. Genellikle iki hafta içinde iyileşme görülür (100).

Tedavi sırasında ciddi yan etkiler beklenmez. En sık yan etkisi, ilk dört hafta içinde ortaya çıkan ve izleminde nadir görülen enjeksiyon bölgesindeki döküntü, kızarıklık ve kaşıntı gibi reaksiyonlardır. Bu durum genellikle tedaviyi durduracak kadar şiddetli olmaz. Pnömoni, sellülit gibi ciddi enfeksiyonların sıklığı artmakla birlikte, enfeksiyondan ölüm bildirilmemiştir ve anti-TNF ajanlarının aksine yapılan çalışmalarda fırsatçı enfeksiyonlar görülmemiştir (100).

Kanakinumab, IL-1'in izoformu gibi davranıp molekülün etkinliğini azaltan bir monoklonal antikordur. Sistemik JİA'da etkili olduğu gösterilmiş olup, kullanılan hastalarda enfeksiyon sıklığı artmıştır (1).

Rilonasept, rekombinant insan füzyon proteinidir. IL-1 molekülüne bağlanarak, IL-1 sinyalini inhibe eder. Sistemik JİA tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmamakta; ancak diğer IL-1 antagonistlerine yanıtız ve aktif artriti olan hastalarda kullanımı önerilmektedir (147). Yapılan çalışmalarda enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar, karaciğer enzimleri ve total kolesterol, HDL, LDL ve total trigliserid düzeylerinde artış gibi yan etkiler görülmüştür (100).

Tosilizumab, monoklonal IL-6 reseptör antikoru olup, tek başına ya da MTX ile birlikte kullanılır. En sık görülen yan etkileri; üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit ve gastroenterittir (5, 100).

T ve B hücre inhibitörleri

Abatacept; T hücre uyarımında, B hücresi ve makrofaj aktivasyonunda azalmaya neden olan rekombinant füzyon proteini olup, sistemik JİA'da ve diğer anti-TNF ajanlara yanıtızsız hastalarda kullanılır. Tedavi sırasında, hafif enfeksiyonlar görülebilir; ancak ciddi fırsatçı enfeksiyonlar beklenmez (1).

Rituksimab, B hücre apoptozunu arttıran ve CD20 taşıyan olgun B hücrelerini azaltan bir insan monoklonal antikorudur. İlacın ana hedefi olgun B hücreleridir ve tüm B hücresi ile ilişkili hastalıklarda etkilidir (17). JİA hastalarında kullanımı sınırlı olup, tedaviye dirençli 46 sistemik, yedi poliartiküler ve iki oligoartiküler JİA hastası ile yapılan bir çalışmada, tedavi sonrası hastalık aktivitesindeki belirgin iyileşme görülmüştür. En sık görülen yan etkisi infüzyon reaksiyonları olup, bu çalışmada infüzyon reaksiyonları oranının azaldığı; ancak enfeksiyon ve nötropeni insidansı, azalmış IgM ve IgG serum konsantrasyonları nedeni ile arttığı belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, diğer tedavilere dirençli JİA hastalarında, rituksimabın etkin olduğu gösterilmiştir (105).

Fizik tedavi ve cerrahi tedavi

Eklem fonksiyonlarının korunması amacıyla, hastalığın erken döneminden itibaren medikal tedavi ile eş zamanlı olarak hastalara fizik tedavi başlatılmalıdır. Fizik tedavi ve egzersiz ile birçok hastada eklem hareketlerinin ve kas gücünün korunması sağlanır ve eklemlerde fonksiyon kısıtlılığına bağlı morbidite azaltılabilir. Sabah sertliği ve tutukluluğun azaltılması için sıcak su banyoları önerilebilir. Yüzme ve bisiklet kullanma gibi eklemlere baskı yapmayan sporlar önerilip, mümkün olduğunca hareket etmeye yönlendirilmelidir (16).

Ciddi hareket kısıtlılığı oluşan hastalarda, ortopedik tedavi gerekebilir. Özellikle kalça ve diz eklemlerine artroplasti, osteotomi ya da yumuşak doku serbestleştirilmesi gibi girişimler uygulanabilir (106).

Temporamandibular eklem tutulumuna bağlı, ağız açıklığında azalma ve kraniomandibular büyüme bozukluğu gelişebilmektedir. Çene ve yüz cerrahisi tarafından farklı tedavi yaklaşımları olup, aktif eklem tutulumunda ilk seçenek genellikle intraartiküler steroid enjeksiyonu olmaktadır. Diğer eklemlerle karşılaştırıldığında,

TME'deki inflamasyon genellikle asemptomatiktir ve ilaçlarla kontrol altına almak zordur. Bu nedenle ortopedik oklüzal splint kullanımı yaygın olup, bu tedavi ile yüz simetrisinde, mandibular fonksiyonlarda ve ağrıda yüksek oranda iyileşme sağlanabilir. Kortikosteroid enjeksiyonu olmadan, TME'nin lizis ve lavajı ile intraartiküler steroid uygulamasına benzer şekilde ağrının giderilmesi ve fonksiyonlarda düzelme sağlanabilir. Yoğun fizik tedavi ise, herhangi bir invaziv girişime gerek kalmadan, ağrıda azalma ve fonksiyonlarda artış sağlayabilir (107, 108).

2.1.10. Prognoz

Yeni biyolojik ajanlar, erken agresif tedavi ve steroidlerin intraartiküler uygulaması, JİA'nın prognozunda belirgin iyileşme sağlamıştır; ancak bu gelişmelere karşın, bazı hastalar halen ilerleyici bir klinik seyire sahiptir (1). JİA'da klinik gidiş ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiş olup, Ravelli ve ark.'nın JİA hastalarının uzun dönem sonuçlarını değerlendirmek amacıyla yaptığı çalışmada, hastaların yalnızca %40-60'ında klinik remisyona olduğu gözlenmiştir ve bu çalışmanın sonucunda JİA'nın iyi prognozlu bir hastalık olmadığını, çok sayıda hastanın aktif artrit bulguları ile erişkin döneme girdiğini ve bu hastaların da önemli bir kısmında ciddi sakatlık olduğunu göstermiştir (109). Wallace ve ark.'nın 1980-2000 yılları arasında, 437 JİA hastası ile yaptığı başka bir çalışmada ise, ilaç tedavisi ile klinik remisyona giren hastaların %36'sının en az iki yıl boyunca tedavisine devam edildiği ve sadece %2 hastada tedavinin beş yıla kadar uzadığı görülmüştür (110).

Jüvenil idyopatik artrit ile ilgili; artrit şiddeti, süresi, simetrik eklem tutulumu, erken el bileği ya da kalça tutulumu, RF varlığı, kalıcı aktif hastalık ve erken radyografik değişiklikler dahil olmak üzere birçok kötü prognoz belirtisi tanımlanmıştır; ancak uzun dönem prognoz hakkında bilgiler yetersizdir (16).

Oligoartiküler JİA genellikle iyi seyirlidir ve büyük çoğunluğu remisyona girer; ancak üveit riski olması, şiddetli eklem hasarı gelişmesi ve hastalığın poliartiküler tipe dönüşebilmesi nedeniyle erken tedaviye gereksinim duyan ve dikkatli izlenmesi gereken bir durumdur (1, 16).

Entezit ilişkili artrit; aile öyküsü olması, erken ayak bileği, kalça eklemi tutulumu ve hastalık başlangıcında çok sayıda etkilenen eklem olması kötü prognoz göstergesidir (111).

Sistemik JİA hastalarında biyolojik ilaçların kullanıma girmesi ile eklem hasarı oranı ciddi düzeyde azalmıştır; ancak JPsA'lı hastalarda diğer JİA alt tiplerine kıyasla biyolojik tedaviye yanıt daha düşüktür. Poliartiküler JİA ve uzamış oligoartiküler JİA'lı hastalarda elde edilen remisyon durumunun, biyolojik tedavi altında, özellikle etanerseptle benzer olduğu görülmüştür (1).

Memari ve ark.'nın JİA'da davranışsal problemler ile ilgili yaptığı bir çalışmada, 51 JİA hastası ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış; çalışma sonucunda hastalarda depresyon, kural yıkıcı davranışlar, agresif tutumlar, düşünce ve sosyal problem sıklığının, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (112).

Kardiovasküler bulgular JİA hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olup, kronik inflamasyonu kontrol altına almak kardiovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltmaktadır (113).

2.2. İnflamasyon

İnflamasyon, kan akımında ve vasküler geçirgenlikte artış ile seyreden, lökositler ve sitokinler gibi inflamatuvar mediatörlerin arttığı bir durum olup, çeşitli enfeksiyonlar, immün kompleksler, toksinler, doku hasarı ve kalp infarktüsü gibi nedenlere, yanıt olarak ortaya çıkabilir (8, 114).

Çok sayıda immün mediatör, immün yanıtın başlatılmasında ve sürdürülmesinde önemli rol oynamaktadır (100). Subakut ya da kronik dönemde doku hasarı alanında bulunan patojenlere özgü, spesifik humoral ve hücrel immün yanıtın geliştirilmesi ile karakterizedir. İnflamatuvar süreçlerde, hücrel adezyon moleküllerinin ve kemoatraktanların artmış ekspresyonu yoluyla, inflamatuvar hücreler alana toplanır. Fibroblastlar, endotelial hücreler, doku makrofajları ve mast hücreleri inflamasyon bölgesine gelirken, monositler, lenfositler, nötrofiller ve eozinofillerde artış olur ve bu şekilde inflamatuvar sürece sistemik yanıt oluşturulur (8).

İnflamasyonun patolojisi, vasküler ve hücrel olaylar olmak üzere iki aşamada değerlendirilir (7):

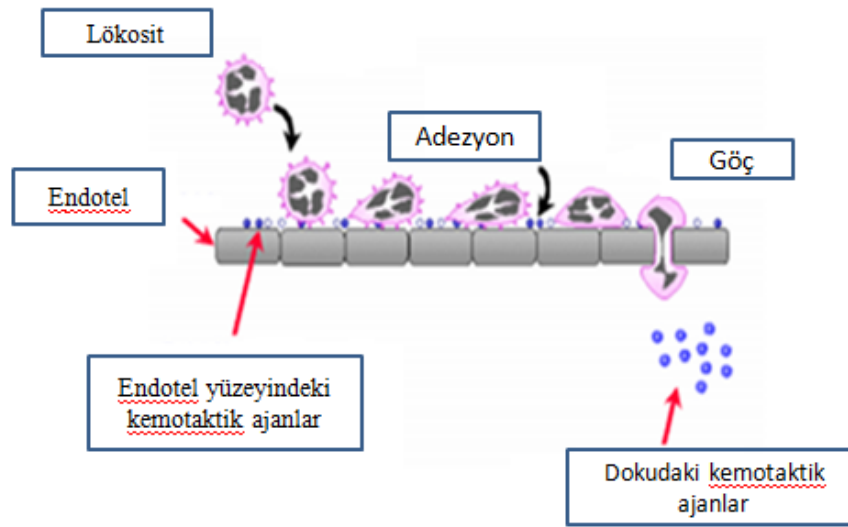
Vasküler Olaylar

Vasküler akım ve damar çapındaki değişiklikler: Arteriollerde kısa süreli vazodilatasyon oluşur. Bu da, erken dönemde ısı ve kızarıklığın oluşmasına neden olur. Dolaşımdan ekstravasküler sıvıya protein kaçıışı nedeniyle, eritrosit stazı meydana gelir ve nötrofiller endotel boyunca sıralanıp, ardından intersiyel dokuya geçerler.

Vasküler permeabilite artışı: Vazodilatasyon ve artmış kan akımı intravasküler hidrostatik basıncın artışına, bu da kapillerlerden sıvı filtrasyonuna neden olur. Bu sıvı, başlangıçta transuda özelliğinde olup, kısa sürede damar duvar geçirgenliğinin artması ile, proteinden zengin eksuda özelliğini kazanır. Sonuçta intravasküler ozmotik basınç azalır ve intersiyel ozmotik basınç artarak inflamasyonun tümör belirtisi olan intersiyel ödem oluşur (7).

Hücrel Olaylar

Lökositlerin olay yerine göçü aşamasıdır ve sırası ile; yönelme ve yuvarlanma, adezyon, emigrasyon, fagositoz ve intravasküler yıkım ile lökosit ürünlerinin ekstravasküler salınımı sonucu lökositler olay yerine gider (Şekil 1.), (7).



Şekil 1. İnflamasyon sürecindeki lökosit olayları (7)

Vasküler endotelial geçirgenlikte artışa bağlı, serum bileşenlerinin ve bağışıklık hücresinin damar dışına sızması ile, inflamasyonun kızarıklık, şişlik, ısı artışı, ağrı ve doku fonksiyon kaybı gibi beş ana bulgusu ortaya çıkar (114).

Akut faz reaktanları (AFR) olarak adlandırılan serum proteinlerinde artış, inflamasyon ve doku hasarına eşlik eder. Akut faz yanıtı, akut ve kronik inflamasyon başta olmak üzere, enfeksiyon, travma, infarktüs, artrit, diğer sistemik otoimmün ya da inflamatuvar hastalıklar ve neoplaziler gibi durumlarda görülebilir. Akut faz proteinleri, inflamasyon durumunda serum düzeyleri, en az %25 oranında artan ya da azalan proteinlerdir (115). AFR değişiklikleri, hepatositlerin üretimini yansıtmakta olup, inflamasyon sürecinde makrofajlar, monositler ve diğer hücreler tarafından üretilen sitokinlerden kaynaklanmaktadır (116).

Sitokinler, CD4+ T lenfosit ve aktive makrofajlar gibi birçok hücre tipinden salınan, polipeptid yapıda medyatörlerdir ve inflamatuvar süreçler sırasında üretilen sitokinler, akut faz proteinlerinin üretiminin başlıca uyaranlarıdır. Oluşan sitokinlerin spektrumu, immün yanıtın şiddeti, süresi ve karakterini belirlemede önemli olup, hedef hücreler üzerinde negatif ya da pozitif etkide bulunabilirler (7, 8). İnflamasyona neden olan sitokinler IL-6, IL-1 β , TNF- α , TGF- β ve IL-8 olup, en önemlileri olan IL-1 ve TNF- α birçok ortak biyolojik özelliği paylaşır. Her ikisi de aktive makrofajlar, lenfosit ve diğer hücre tipleri tarafından oluşturulur ve proinflamatuvar sitokinler olarak adlandırılırlar (7, 9). TNF- α ve IL-8 kuvvetli medyatörler olup, nötrofillerin kemotaksisine ve aktivasyonuna neden olur (7). IL-6, enfeksiyonlara ve doku hasarına yanıt olarak üretilip, AFR'nin uyarılması, hematopoez ve bağışıklık reaksiyonları yoluyla konak savunmasına katkıda bulunur (117).

İnterlökin-1

Birçok fonksiyonu TNF ile benzer olan IL-1, toksik olmaması ile TNF'den ayrılır. IL-1'in, IL-1 α , IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonisti olmak üzere aynı reseptör üzerinde etkili üç tipi vardır (118, 119). IL-1 α ve IL-1 β 'nin olgun formları yaklaşık 17 kd moleköl ağırlığında olup, daha büyük prekürsör polipeptidlerden ayrılır (120).

İnterlökin-1, monositler, makrofajlar, langerhans hücreleri, dendritik hücreler, endotelial hücreler, T lenfositleri, doğal öldürücü hücreler, astrositler ve keratinositler

olmak üzere tüm çekirdekli hücrelerden sentezlenebilir (7). IL- α ve β formları ayırt edilemeyecek kadar benzer biyolojik aktivite gösterir. Sitoplazmada prekürsör formun (proIL-1), proteolitik yıkımı ile olgun IL-1 oluşur. IL-1 sentez ve salınımı, hücrel uyarı sonrasında gerçekleşir. Monositlerin, lipopolisakkarit uyarısından sonra 30 dakika içinde intraselüler, 60 dakika içinde ekstraselüler IL-1 aktivitesi tespit edilir ve üç saat içinde ise, en yüksek düzeye ulaşır (118).

Düşük konsantrasyonlarda lokal inflamasyona aracılık eder, mononükleer fagositler ve endotelial hücrelerden lökosit aktive edici kemokinlerin sentezini sağlar. Yüksek konsantrasyonlarda IL-1 kana geçip, TNF benzeri etki gösterir. Beyin, karaciğer, adrenal bez ve diğer organlarda endokrin bir hormon gibi davranıp, endojen pirojen etkiler gösterir. Ateş, karaciğerden akut faz protein sentezi ve kilo kaybına neden olur. T hücreler üzerine olan etkisi net olmamakla birlikte, hücre siklusunu etkilediği bilinmektedir (118).

Romatoid artrit, septik şok, periodontitis, malignite, asbestoz, tüberküloz ve AIDS'de hastalığın aktivitesi ile ilişkili, akut pankreatitte ise multiorgan yetmezliğinin fizyopatolojisinden sorumlu tutulmaktadır (7).

İnterlökin-1, metalloproteinaz sentez ve sekresyonu ile matriks degradasyonu yaptığı dozun 10-100 kat daha düşük miktarı ile proteoglikan ve tip 2, 9, 11 kollajenlerin sentezini inhibe etmektedir. Bu etkisi değerlendirildiğinde, IL-1 β 'nin, IL-1 α 'dan daha kuvvetli olduğu görülmüştür (7).

Doku kültürlerinde yapılan çalışmalarda IL-1'in kemik ve kırıkta matriksin rezorpsiyonunu indüklediği görülmüş ve bu in vitro etkileri IL-1'in inflamatuvar artritin patogenezinde önemli rolü olduğunu göstermiştir. Artrite neden olabilecek herhangi bir maruziyete bağlı olarak insan sinovyal hücreleri IL-1 üretir, bu da fibroblastların çoğalmasını sağlar (120).

Yapılan çalışmalar doku hasarına yanıtta en önemli etkilerin, IL-1 tarafından oluşturulduğunu göstermiş olup, IL-1'in ateş, dolaşımdaki nötrofillerde artış, yavaş dalga uykusunun indüksiyonu, yüksek insülin düzeyleri ve hipotansiyon gibi etkileri vardır (10).

Tümör nekroz faktör- α

Tümör nekrozis faktör ailesi, yapısal ve fonksiyonel olarak birbiri ile ilişkili iki protein olan, TNF- α ve TNF- β 'yi içerir. TNF- α (kaşektin) monosit ve makrofajlar, TNF- β (lenfokin) ise lenfoid hücreler tarafından sentezlenir. TNF- α ve TNF- β , aynı hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanır ve benzer etki gösterir (121). TNF'nin bulunması, 1800'lerde Coley'in piyojenik bakteri ekstresi ile tedavi edilen hastalarda, tümör karşıtı yanıtın elde edildiğine dair tanımlamalar yapmasına dayanmaktadır (122).

İnterlökin-1 gibi TNF de, immün sistem üzerinde kuvvetli etkiye sahiptir. Bunlar arasında T hücre proliferasyonu, MHC sınıf 1 ve 2 uyarımında artış ve diğer sitokinlerden IL-1, IL-2, IL-6 ve IL-8 sentezinin uyarılması sayılabilir. IL-1 ve TNF'den birisinin fazla miktarda yapılmasının, diğerinin yapımını uyardığı in vitro olarak gösterilmiştir. TNF'nin eklem sıvısı ya da kandaki değerleri, hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermemektedir (122). TNF, nötrofil ve trombositlerin aktivasyonu, makrofaj ve NK hücre öldürme kabiliyetlerinin artırılması ve bağışıklık sisteminin uyarılması yoluyla enfeksiyona direnç gelişimine katkıda bulunurlar (123). TNF- α enfeksiyöz, neoplastik ve otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (124). Hücrelerdeki çeşitli sinyal olaylarından sorumlu olan, nekroz ve apoptoza yol açar (123).

Düşük konsantrasyonda TNF- α 'nın etkilerinin, mikroorganizma ve tümörlere karşı inflamatuvar yanıtta ciddi önemi vardır. Yeterli miktarda TNF- α üretilmez ise, organizma enfeksiyonu baskılamada yetersiz olabilir. Düşük düzeyde TNF- α , endotelial hücrelerden adezyon moleküllerini, mikroorganizma ya da tümör hücrelerine karşı savaşmak için inflamatuvar lökositlerin aktivasyonu, mononükleer fagositler ve diğer hücrelerce sentezinin uyarılması ve virüslere karşı interferon benzeri koruyucu etki göstermektedir (118).

Orta düzeylerdeki konsantrasyonlarda TNF- α , bir endokrin faktör gibi davranarak, dolaşıma geçer. Bu durumda IL-1 ile birlikte endojen bir pirojen gibi davranır. Mononükleer fagositler ve endotelial hücrelerden dolaşıma IL-1 ve IL-6 salgılanmasının uyarılması, IL-1 ve IL-6 ile karaciğerden akut faz proteinlerinin sentezine neden olur, koagülasyon sisteminin aktivasyonu ve TNF ile uyarılan iştah baskılanması gibi etkileri ortaya çıkar (118).

Yüksek TNF- α düzeyleri, kronik parazitik ya da bakteriyel hastalıklara, kansere bağlı kilo kaybına, akut bakteriyel enfeksiyondan kaynaklanan dolaşım bozukluğuna, septik şoka, greft versus host hastalığı gelişimine ve RA'ya neden olmaktadır (124). Enfeksiyonlar sırasında TNF- α 'nın fazla üretilmesi ciddi sistemik toksisiteye, hatta ölüme neden olabilmektedir. Gram negatif bakteriler ile enfeksiyonu takiben septik şok gelişmesinde TNF- α önemli bir faktördür (121).

Tümör nekrozis faktör alfa ve IL-1'in etkileri genellikle benzer olup, insandaki bir dizi enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkta TNF ve CRP düzeyleri arasında ilişki olduğu görülmüştür. Çok yüksek CRP konsantrasyonuna sahip tüm hastalarda TNF düzeyinin de yüksek olduğu; ancak, önemli sayıda hastada, TNF ve CRP düzeyleri arasında bir uyumsuzluk olduğu, bu da TNF'den bağımsız ya da birlikte diğer sitokinlerin etkili olduğunu gösterir (10).

İnterlökin-6

İlk olarak 1986 yılında B hücresi uyarıcı faktör-2 olarak klonlanmıştır. Enfeksiyonlara ve doku hasarına yanıt olarak hızlı bir şekilde üretilen, akut faz yanıtının oluşmasını sağlayan, hematopoez ve bağışıklık reaksiyonlarını uyarıcı bir immünmodülatördür (117, 125). Molekül ağırlığı 26 kd olan, 28 amino asit sinyal peptidi dahil olmak üzere, 212 amino asitten oluşan IL-6, monosit, fibroblast ve endotelial hücrelerinin uyarılması sonucu, sentez edilerek ortama salınmaktadır (117, 122).

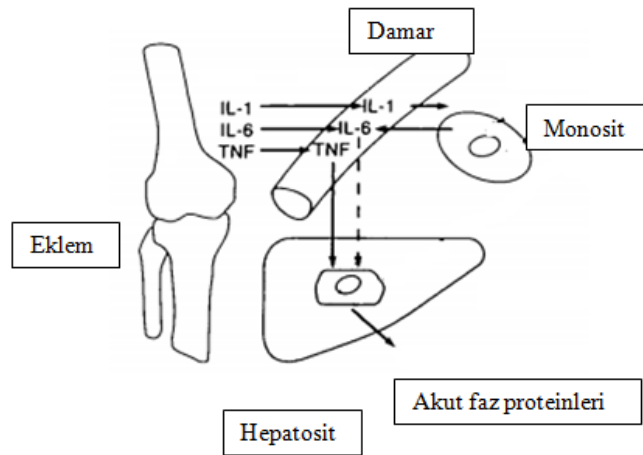
İnterlökin-6 pleiotropik bir sitokin olup, inflamasyonun başlangıç aşamasında, lokal bir lezyonda sentezlendikten sonra, kan dolaşımı yoluyla karaciğere gider ve CRP, serum amiloid A (SAA), fibrinojen, haptoglobin gibi akut faz reaktanlarını artırırken, fibronektin, albümin ve transferrin üretimini azaltır. IL-6 kemik iliğine ulaştığı zaman, megakaryosit olgunlaşmasını uyarır ve trombosit salınımına yol açar. İnflamatuvar şiddetin değerlendirilmesinde, akut faz protein düzeyleri, kırmızı kan hücresi ve trombosit sayılarındaki bu değişiklikler kullanılır (117).

İnterlökin-6, CD4+ T hücrelerinin farklılaşmasını teşvik ederek, immün yanıt oluşumunu sağlar. Son çalışmalar, IL-17 üreten Th17 hücreleri ve düzenleyici T hücreleri (*regulatory T cells-Treg*) arasındaki dengenin düzenlenmesinde, IL-6'nın çok önemli bir role sahip olduğunu göstermiştir ve buna bağlı olarak IL-6'nın Th17/Treg dengesinin

bozulmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle IL-6, otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır (125).

Andus ve ark.'ları, IL-1, IL-6 ve TNF'nin in vitro olarak fare hepatositlerinde, akut faz proteinlerinin sentezi üzerindeki etkilerini incelemiş ve IL-6'nın IL-1'den daha zayıf bir etkiyle akut faz proteini sentezinin ana indükleyicisi olduğunu ve TNF'nin tek başına etkisi olmadığını göstermiştir (126).

Sinovyal sıvıdan salınan makrofaj ve monosit kaynaklı sitokinler (IL-1, TNF ve IL-6), dolaşıma geçerek hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezini sağlar (Şekil 2.). Sinovyal sıvıdaki sitokin düzeylerine bakarak TNF ve IL-1 düzeylerini arttırdığı, izleminde IL-6 düzeylerinde yükselme meydana geldiği görülmüştür. Bu durum, eklemdeki akut inflamasyonun habercisidir (10).



Şekil 2. Eklemdeki inflamasyona sitokin yanıtı (10)

Akut faz proteinleri, üç grupta değerlendirilmiş olup, 1. grup; dinlenme düzeylerinin yaklaşık 1,5 katı kadar yükselen, 2. grup; fibrinojeni içeren ve dinlenme düzeylerinin 2-4 katı kadar yükselen, 3.grup; en bilinen proteinler olan CRP ve SAA'yı içeren, normal serum düzeyinin 1000 katına kadar artabilen proteinlerdir (10).

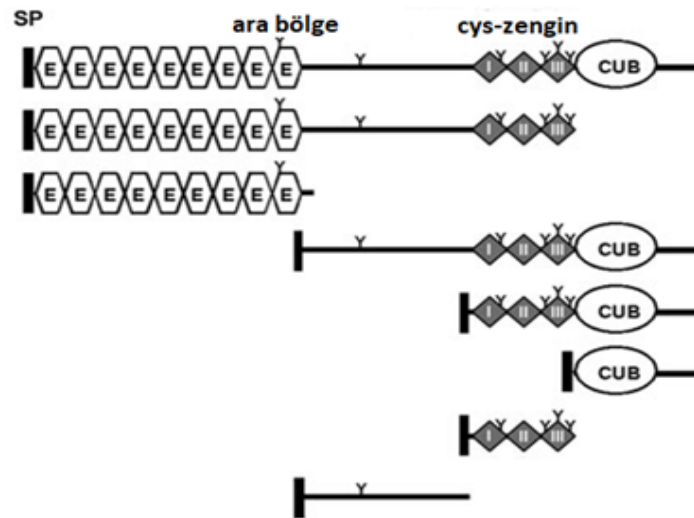
Lökositoz, lökosit sayısının yaşa göre ortalama % 95 standart sapmasının üzerinde olması olarak tanımlanır. Akut inflamatuvar durumda, nötrofiller damar duvarına yönelir ve kemik iliğinden dolaşıma geçen nötrofil sayısında artış olur. Segmente nötrofillerin dolaşıma katılmasına ek olarak, henüz olgunlaşmamış bant ve birkaç metamiyelosit kemik iliğinden dolaşıma geçebilir ve bu durum, sola kayma olarak tanımlanır. Enfeksiyonlar,

hormonal nedenler, stres, metabolik bozukluklar, akut hemoliz, kanama, otoimmün ve inflamatuvar durumlarda nötrofili görülebilir (127).

2.3. *Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, UEGF, and BMP1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE)1 ve SCUBE2*

2.3.1. SCUBE ve Çeşitleri

Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, UEGF, and BMP1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE) gen ailesi SCUBE1, SCUBE2 ve SCUBE3 olmak üzere üç üyeden oluşur ve fare embriyogenezinde, SCUBE'nin özellikle gonadlar, merkezi sinir sistemi, dermomiyotom ve ekstremitte tomurcukları gibi gelişmekte olan dokulardan eksprese olduğu gösterilmiştir. SCUBE1 yeni tanımlanmış, erken embriyogenez esnasında eksprese edilen, glikoprotein yapıda bir hücre yüzey proteinidir (11). Bu protein, 22 aminoasitten oluşmuş, N-terminal sinyal peptid dizisini izleyen, dokuz adet, arka arkaya dizilmiş EGF benzeri tekrarlar, büyük bir N glikolize ara bölge, üç adet sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşur (Şekil 3), (12). Bu genler, beş farklı protein alanları olan, yaklaşık 1000 aminoasit ile organize olmuş polipeptit molekülleri için kodlanmıştır (128).



Şekil 3. SCUBE1'in moleküler analizi (SCUBE1: *Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein*) (12)

Signal peptide-CUB (complement C1r/C1s, Uegf, and Bmp1)-EGF (epidermal growth factor)-like domain-containing protein (SCUBE1)'in embriyonel gelişim aşamasında endotel hücreleri ve trombositlerden salgılandığı tespit edilmiş olup, Tu ve ark.'ları SCUBE1'in trombositlerin alfa granüllerinde depolanarak, trombosit stimülasyonu ve aktivasyonu ile hücre yüzeyine hareket ettiğini göstermiştir (11, 129). Dai ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada ise SCUBE1'in trombositlerde, endotel hücrelerden daha yüksek düzeyde bulunduğu, akut koroner sendrom ve akut iskemik inmede arttığı, altı saat içinde saptanabildiği; ancak kronik iskemik olaylarda artış göstermediği izlenmiştir (130). SCUBE1 birikimi, insanlarda ileri aterosklerotik lezyonların subendotelial matriksinde, immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir (131). Çeşitli hasta gruplarında SCUBE1 fonksiyonu ve düzeyi ile ilgili çalışmalar yapılmış olsa dahi, bunlar sınırlı sayıda ve yetersizdir (11). SCUBE1'i sentezleyen gen fare genomunda 15. kromozomda olup, insan genomunda 22q13 sentetik bölgesinde gösterilmiştir (132).

İnsanlarda, SCUBE1 sadece endotel hücreleri ve trombositlerde tespit edilirken, SCUBE2 ise endotel hücreler ve bunun yanında fibroblastlar, renal mezangial hücreler gibi çok sayıda endotel dışı hücreden de salgınmaktadır (13, 14). Son zamanlarda tanımlanan SCUBE3 ise, özellikle osteoblast ve kemik dokudan salınıp, ek olarak insan umbilikal ven endotel hücrelerinde ve kalpte de görülmüştür (15).

2.3.2. SCUBE ve İnflamasyon

Normal durumlarda salınmayan; ancak inflamasyon ve hipoksi durumlarında, miktarı ve fonksiyonu değişen SCUBE'nin, inflamasyonla ilişkili hastalıklarda önemli rolü olduğu düşünülmektedir. TNF-a ve IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından uyarılan, umbilikal ven endoteli ile yapılmış in vitro çalışmalarda SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinde artış olduğu, izleminde tekrar düştüğü görülmüştür. İn vivo çalışmada ise lipopolisakarit enjeksiyonuna yanıt olarak SCUBE1 ve SCUBE2'nin en düşük düzeylere düştüğü, izleminde ise normal düzeylere geldiği görülmüştür. Bu sonuçlar, SCUBE1 ve SCUBE2 genlerinin, inflamatuvar olaylarla ciddi ilişkisi olduğunu göstermektedir (15).

İnflamatuvar uyarılara verdikleri yanıtlar, trombomodulin ve protein C'ninkine çok benzerdir, bu da SCUBE1 ve SCUBE2'nin sekresyonunun proinflamatuvar sitokinler ve immünoaktif maddeler tarafından kontrol edildiğini gösterir. SCUBE1; ateroskleroz plakları, akut

koroner sendrom, iskemik reperfüzyon hasarı ve akut iskemik inme gibi birçok hipoksik durumda salınır (15).

Çeşitli hastalık gruplarında SCUBE ile ilgili sınırlı sayıda çalışma yapılmış olup, literatürde ilk kez Ulusoy ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada, SCUBE1 düzeyinin, iskemik olay olmaksızın hemodiyaliz hasta grubunda yükseldiği gösterilmiştir (11). Menteşe ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise, Kırım Kongo Kanamalı ateşi (KKKA)'nde, kene kaynaklı bir virüs olan Nairovirüs tarafından mononükleer fagositer sistem ve endotel hücrelerinin hasarı ile, SCUBE1 düzeylerinin KKKA olan hastalarda, daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve yüksek SCUBE1 düzeylerinin KKKA için bir belirteç olabileceği düşünülmüştür (133). Akut mezenter iskemili hastaların erken tanısında çeşitli biyokimyasal belirteçler vardır; fakat hiçbiri net bir şekilde kanıtlanmamıştır. Turkmen ve ark.'nın yaptığı çalışmada, SCUBE1 düzeyi akut mezenter iskemide yükseldiği gösterilmiştir; ancak çalışmada erken tanı konulabileceği kesin olarak belirlenemese de, akut mezenterik iskemide erken dönem hasar belirteci olarak kullanılma potansiyeli olduğu düşünülmüştür (131).

Cheng ve ark.'nın yaptığı çalışmada, SCUBE2'nin normal meme dokusunda genellikle vasküler endotelial ve meme duktal epitelyal hücrelerinde eksprese edildiği anti-SCUBE2 immün boyaması ile gösterilmiştir. Bu çalışmada primer meme tümörlerinin %55'inde SCUBE2 için pozitif boyanma gözlenmiş ve SCUBE2 protein eksprese eden tümörleri olan hastaların, SCUBE2 geni olmayanlara göre daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda SCUBE2 protein ekspresyonunun, hastalısız sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olabileceği düşünülmüştür (14). Mide kanserli hastalarda Menteşe ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada ise, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında mide kanseri olan grupta SCUBE1 düzeyi yüksek bulunmuş ve bu durum mide kanseri için SCUBE1 düzeyinin önemli bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür (134).

2.3.3. Romatolojik Hastalıklarda SCUBE'nin Rolü

Normal durumlarda salınmayan SCUBE; anjiogenezis, inflamasyon, kanser metastazı ve vasküler hastalıklar gibi çeşitli patofizyolojik süreçlere dinamik yanıt verir. Kanlanması fazla olan dokularda, osteoblast ve kemiklerde yüksek oranda eksprese olur ve hipoksi, inflamasyon gibi anjiogenez ilişkili durumlarda 'up' regüle olabilir (15).

Yapılan çalışmalarda, sinovyal anjiyogenez ile ilişkisi olan; embriyonik dönemde birçok organın büyümesini ve gelişimini düzenleyen hedgehog (Hh) yolağı, kemik büyümesi düzenleyici protein (*bone morphogenetic protein 2-BMP2*), TGF- β ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (*platelet derived growth factor-D-PDGF-D*) ile SCUBE'nin bağlantısı olduğu düşünülmektedir. Sinovyal anjiyogenez, RA gibi birçok romatizmal hastalıkta önemli bir süreçtir. RA, çok faktörlü etyolojiye sahip, kronik, ilerleyici ve inflamatuvar bir hastalıktır. Bu hastalık, sinovyal hiperplazi ve anjiyogenez ile karakterize olup, kıkırdak ve kemik yıkımı ile seyredebilir. Yang ve ark.'nın hipotezine göre, RA'de görülen anjiyogenezis ilişkili hipoksik ve inflamatuvar durumlar, tedavinin hedefinde yer alabilir. Bu teoriye göre, SCUBE'nin inflamatuvar anjiyogenezde rol oynadığı ve RA'nın anti-romatizmal tedavisinde, sitokinler gibi vasküler hedef olabileceği düşünülmüştür (15).

Orem ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada inflamasyon, trombosit aktivasyonu ve endotel hasarı ile seyreden Behçet Hastalığı'nda ESH, CRP gibi SCUBE1'in de spesifik olmayan bir biyobelirteç olmakla birlikte, ESH ve CRP'ye göre, hastalık aktivitesini belirlemede daha önemli olduğu gösterilmiştir (135).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine Ocak 2016 ve Mayıs 2017 tarihleri arasında başvurup, ILAR tanı ölçütlerine göre JİA tanısı alan hastalar çalışmaya alındı (6). Son üç ay içinde steroid ya da SOAİİ kullanımı olan hastalar ise çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların başvuru anındaki yaş (desimal yaş olarak), cinsiyet, klinik bulguları ve laboratuvar bulguları (ESH, CRP, beyaz küre ve trombosit sayısı) kaydedildi. Etik kurul onayı alındıktan sonra, hastanemiz Çocuk Romatolojisi Polikliniği'ne atak anında başvuran, 1-17 yaş arası, başvuru öncesinde SOAİİ ya da steroid tedavisi kullanmamış olan, 25 hastadan (akut dönemde ve hastalığın akut evresi sonlandıktan yaklaşık üç ay sonra) ve kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyeti uyumlu, aile öyküsünde romatolojik hastalık bulunmayan, Sağlam Çocuk Polikliniği'ne başvuran, sağlıklı, 25 çocuktan birer adet sarı kapaklı jelli tüpe kan alındı. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun ailelerinden yazılı onam alındı (Ek 1). Çalışmaya katılma için rıza göstermeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Oligoartiküler JİA olan hastalar birinci grup, oligoartiküler dışı JİA olan hastalar ise ikinci grup olarak belirlendi.

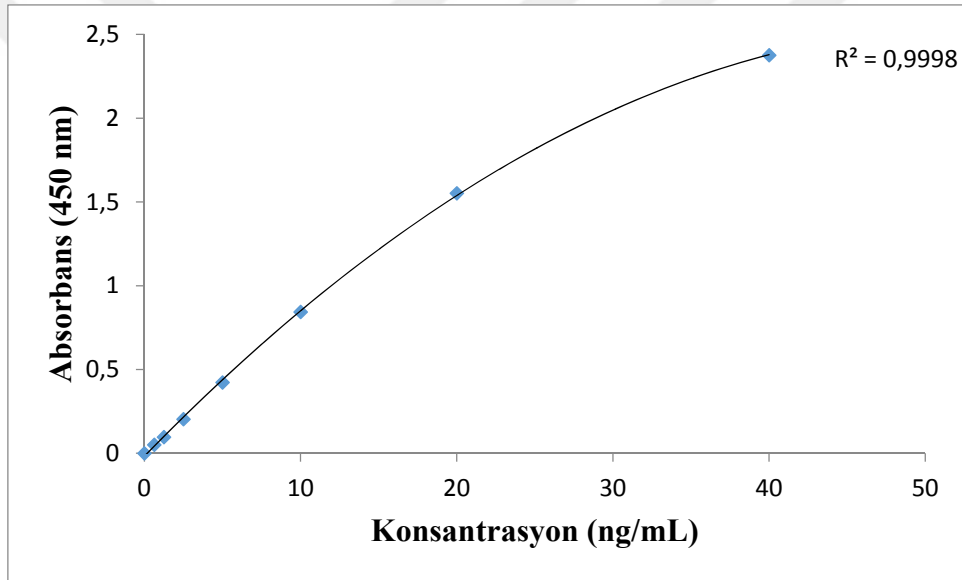
İnterlökin-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 ölçümleri için jelli 'vacutainer' biyokimya tüplerine 5-6 mL kan örneği alındıktan sonra, oda sıcaklığında 20 dakika bekletilerek pıhtılaşmaları sağlandı. Kan örnekleri Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda 1800 \times g'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası serum kısımları dikkatlice kapaklı küçük tüplere aktarıldı ve çalışılncaya kadar -80°C'de saklandı. Analizlerde *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA)* yöntemine göre ölçüm yapan kitler kullanıldı.

Hastalar başvuru dönemindeki laboratuvar bulgularında beyaz küre sayısının yaşa göre normal değerin üzerinde olması lökositoz olarak değerlendirildi (136). ESH için 30 mm/sa'nin ve CRP düzeyi için 0,5 mg/dL'in üzerindeki değerler, yüksek olarak kabul edilirken, trombosit sayısının 400.000/ μ L üzerindeki değerleri, trombositoz olarak kabul edildi.

3.2. Laboratuvar Çalışmaları

SCUBE1 düzeylerinin belirlenmesi

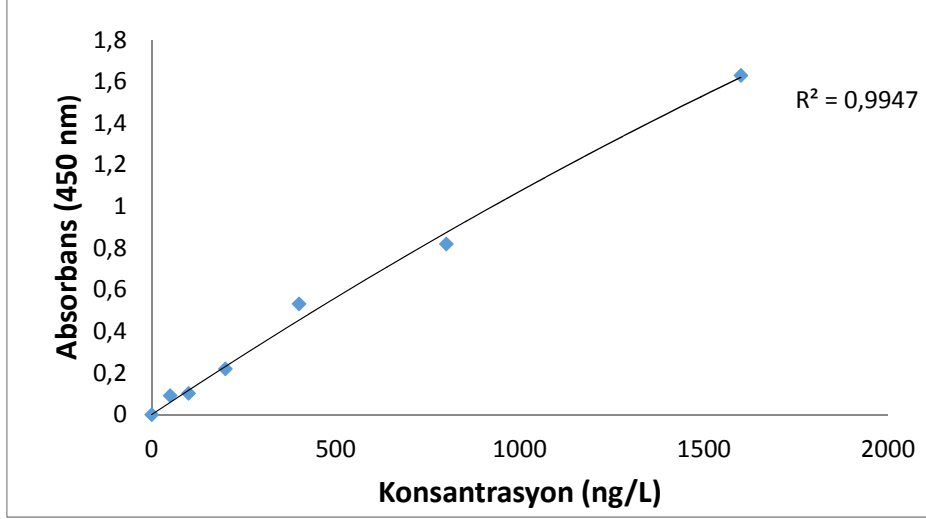
Serum örneklerindeki SCUBE1 düzeyleri, üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA kiti (Elabscience, Cat No: E-EL-H5405, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Bunun için sırasıyla aşağıdaki işlemler gerçekleştirildi: Örnek ve standart absorbanları mikroplyet okuyucu spektrofotometrede (*Versamax, Molecular Devices, California, USA*) 450nm dalga boyunda okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorban değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 4). Örneklerdeki SCUBE1 düzeyleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.



Şekil 4. SCUBE1 ölçümünde kullanılan standart grafiği

SCUBE2 düzeylerinin belirlenmesi

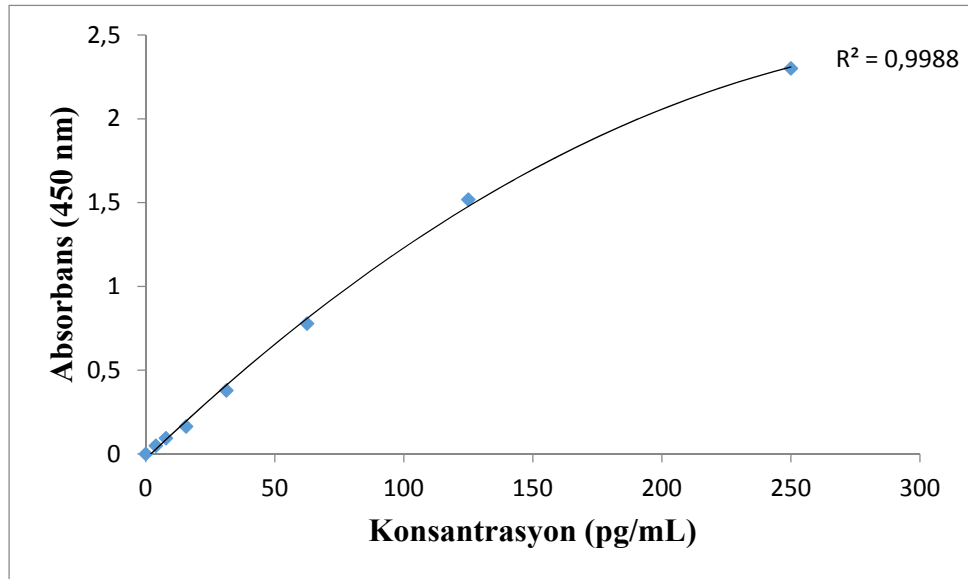
Serum örneklerinde SCUBE2 düzeyi, üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA kiti (YLBiont, Cat:YLA3733HU, Shanghai, China) kullanılarak belirlendi. Örnek ve standart absorbanları mikroplyet okuyucu spektrofotometrede (*Versamax, Molecular Devices, California, USA*) 450nm dalga boyunda okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorban değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 5). Örneklerdeki SCUBE2 düzeyleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/L cinsinden verildi.



Şekil 5. SCUBE2 ölçümünde kullanılan standart grafiği

İnterlökin-1 düzeylerinin belirlenmesi

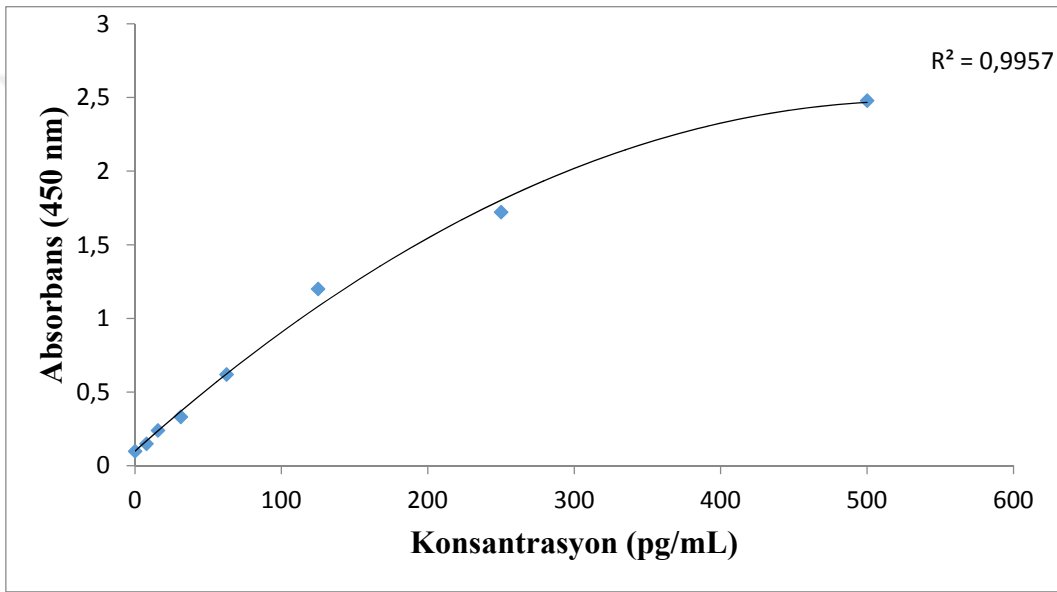
Serum örneklerindeki IL-1 düzeyleri, üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA kiti (Elabsience, Cat No: E-EL-H0088, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Örnek ve standart absorbansları mikroyokuyucu spektrofotometrede (*Versamax, Molecular Devices, California, USA*) 450nm dalga boyunda okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 6). Örneklerdeki IL-1 düzeyleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.



Şekil 6. IL-1 ölçümünde kullanılan standart grafiği

İnterlökin-6 düzeylerinin belirlenmesi

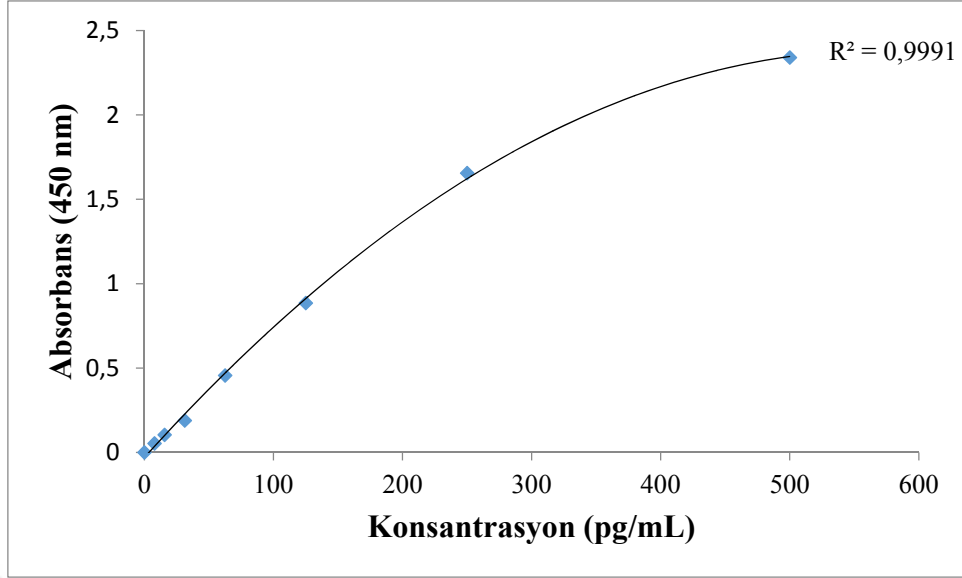
Serum örneklerindeki IL-6 düzeyleri, üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA kiti (Elabsience, Cat No: E-EL-H0102, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Örnek ve standart absorbansları mikroyet okuyucu spektrofotometrede (*Versamax, Molecular Devices, California, USA*) 450nm dalga boyunda okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 7). Örneklerdeki IL-6 düzeyleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.



Şekil 7. IL-6 ölçümünde kullanılan standart grafiği

Tümör nekrozis faktör alfa düzeylerinin belirlenmesi

Serum örneklerindeki TNF- α düzeyleri, üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA kiti (Elabsience, Cat No: E-EL-H0109, Wuhan, China) kullanılarak belirlendi. Örnek ve standart absorbansları mikroyet okuyucu spektrofotometrede (*Versamax, Molecular Devices, California, USA*) 450nm dalga boyunda okundu. Standart konsantrasyonlarına karşı elde edilen absorbans değerleri kullanılarak standart eğri oluşturuldu (Şekil 8). Örneklerdeki TNF- α düzeyleri bu standart eğri kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar pg/mL cinsinden verildi.



Şekil 8. TNF-α ölçümünde kullanılan standart grafiği

3.3. İstatiksel Yöntem

İstatistiksel analizler, sosyal bilimler için istatistik paket programı (*Statistical Package for the Social Sciences-SPSS, IBM, 23. sürüm, Şikago, ABD*) kullanılarak yapıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, en düşük ve en yüksek değerler (sınırlar) olarak verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılımları ‘*Shapiro-Wilk*’ testi ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılıma uymadığı bağımsız gruplar arasında ölçümsel değişkenlerin karşılaştırmalarında ‘*Mann Whitney U*’ testi, bağımlı gruplar arasında ölçümsel değişkenlerin karşılaştırmalarında ‘*Wilcoxon*’ işaretli sıra testi kullanıldı. Elde edilen p değerinin 0,05’in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmamız, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Onay no: 2015-192) alındıktan sonra, Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak, üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP No: 5664) desteği ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya, JİA tanısı alan, yaşları iki ile 17 yıl arasında değişen, 11 (%45,8)'i erkek, 13 (%54,2)'ü kız olmak üzere, toplam 24 hasta alındı. Yaş ve cinsiyeti hasta grubu ile uyumlu olan, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $11,1 \pm 4,8$ yıl idi. Hastaların 15 (%62,5)'i oligoartiküler JİA, sekiz (%33,3)'i poliartiküler JİA ve bir (%4,2)'i sistemik JİA tanısı ile izlendi. Hastaların sınıflaması, demografik bilgileri ve laboratuvar bulguları Tablo 2'de özetlendi. Aktif dönemdeki laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; 14 (%58)'ünde CRP pozitifliği, 11 (%45)'inde ESH yüksekliği, beş (%20)'inde lökositoz ve yedi (%29)'sinde trombositoz görüldü.

Tablo 2. JİA hastalarının demografik bilgileri ve laboratuvar bulguları

Demografik özellikler	Hasta sayısı n (%)
Yaş (yıl, Ort. \pm SD)	11,0 \pm 4,6
Erkek	11 (45,8)
Kız	13 (54,2)
Sınıflama	
Oligoartiküler JİA	15 (62,5)
Poliartiküler JİA	8 (33,3)
Sistemik JİA	1 (4,2)
Laboratuvar bulguları	
Beyaz küre ($\times 10^3/\mu\text{L}$, Ort. \pm SD)	10,8 \pm 3,1
Trombosit sayısı ($\times 10^3/\mu\text{L}$, Ort. \pm SD)	394,5 \pm 166,0
CRP (mg/dL, ortanca, sınırlar)	1,07 (0,02-12,82)
ESH (mm/sa, ortanca, sınırlar)	21 (2-102)

Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon, n=Hasta sayısı, JİA: Juvenil idyopatik artrit, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Oligoartiküler JİA olan hastalar (1. grup) ile oligoartiküler olmayan JİA hastaları (2. grup) arasında CRP, ESH, beyaz küre ve trombosit sayısı Tablo 3'de karşılaştırıldı. Beyaz küre ve trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırası ile p değerleri $p=0,18$, $p=0,53$). ESH ve CRP düzeyleri 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırası ile $p=0,031$, $p=0,001$).

Tablo 3. JİA hastalarında, 1. ve 2. grubun laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	1. grup (n=15)	2. grup (n=9)	p
	Ort.±SD (Sınırlar)	Ort.±SD (Sınırlar)	değeri
Beyaz küre (x10 ³ /µl)	10,02±2,43 (6,90-15,50)	12,17±3,85 (7,87-18,18)	0,18
CRP (mg/dL)	1,05±1,71 (0,02-6,44)	8,41± 4,20 (0,10-12,82)	0,001
ESH (mm/sa)	19,0±15,0 (2-48)	45,1±32,3 (2-102)	0,031
Trombosit sayısı (x10 ³ /µl)	373,9±139,6 (206-648)	428,9±207,6 (177-766)	0,53

JİA: Juvenil idyopatik artrit, n=Hasta sayısı, Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

Juvenil idyopatik artrit hastalarının, aktif dönemde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, 1. grup ve 2. grup ile karşılaştırılması Tablo 4’de gösterildi. IL-1 ve IL-6 düzeyleri, aktif dönemde 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (sırası ile p=0,01; P=0,004); ancak SCUBE1, SCUBE2 ve TNF- α düzeyleri ile 1. ve 2. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (sırası ile p=0,53; p=0,16; p=0,61).

Tablo 4. JİA hastalarının aktif döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, 1. ve 2. grup ile karşılaştırılması

	1. grup (n=15)	2. grup (n=9)	p değeri
	Ort.±SD (Sınırlar)	Ort.±SD (Sınırlar)	
IL-1	29,52±21,44 (11,37-78,09)	67,36±31,28 (9,34-115,20)	0,01
IL-6	21,90±16,20 (10,09-59,84)	62,96±29,57 (10,32-101,44)	0,004
TNF- α	31,31±15,57 (17,05-65,50)	29,10±15,33 (17,17-64,67)	0,61
SCUBE1	3,99±1,71 (1,13-6,92)	3,63±1,64 (1,76-6,44)	0,53
SCUBE2	324,80±249,00 (100,81-980,66)	380,11±166,93 (193,22-769,33)	0,16

JİA: Juvenil idyopatik artrit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: *Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein*, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Hastalığın aktif ve iyileşme dönemindeki IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 5). TNF- α ve SCUBE1 düzeyi, hastalığın iyileşme döneminde, aktif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken (sırası ile p=0,03; p=0,01), IL-1, IL-6 ve SCUBE2 düzeyleri yönünden, hastalığın aktif ve iyileşme dönemleri arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (sırasıyla p=0,09; p=0,36; p=0,45).

Tablo 5. JİA hastalarının aktif dönem ve iyileşme dönemindeki IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması

	Aktif dönem (n=24) Ort. \pm SD (Sınırlar)	İyileşme dönemi (n=24) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	43,71 \pm 31,15 (9,34-115,20)	38,11 \pm 53,89 (8,70-189,72)	0,09
IL-6	37,30 \pm 29,60 (10,09-101,44)	35,72 \pm 48,79 (8,84-194,39)	0,36
TNF- α	30,49 \pm 15,18 (17,05-65,50)	41,09 \pm 26,10 (15,11-94,59)	0,03
SCUBE1	3,86 \pm 1,65 (1,13-6,92)	4,85 \pm 2,61 (1,45-10,29)	0,01
SCUBE2	345,54 \pm 219,50 (100,81-980,66)	293,32 \pm 167,39 (64,21-672,65)	0,45

JİA: Juvenil idyopatik artrit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: *Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein*, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Juvenil idyopatik artrit hastalarının aktif dönemi ile sağlıklı kontrol grubu arasında IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 6). TNF- α düzeyi hastalığın aktif olduğu dönemde, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p=0,02). SCUBE1 düzeyinin ise sağlıklı kontrol grubunda, hastalığın aktif dönemine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (p=0,009). IL-1, IL-6 ve SCUBE2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (sırası ile p=0,11; p=0,24; p=0,98).

Tablo 6. JİA hastalarının aktif dönemi ve sağlıklı kontrol grubunda IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması

	Aktif dönem (n=24) Ort. \pm SD (Sınırlar)	Sağlıklı kontrol (n=24) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	43,71 \pm 31,15 (9,34-115,2)	36,72 \pm 35,77 (8,48-107,35)	0,11
IL-6	37,3 \pm 29,60 (10,09-101-44)	30,15 \pm 28,78 (9,23-126,73)	0,24
TNF- α	30,49 \pm 15,18 (17,05-65,50)	26,94 \pm 18,29 (15,73-91,47)	0,02
SCUBE1	3,86 \pm 1,65 (1,13-6,92)	6,11 \pm 3,27 (2,18-15,83)	0,009
SCUBE2	345,54 \pm 219,50 (100,81-980,66)	346,43 \pm 233,49 (47,05-882,16)	0,98

JİA: Juvenil idyopatik artrit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: *Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein*, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Juvenil idyopatik artrit hastalarının, iyileşme dönemi ve sağlıklı kontrol grubu arasında, IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 7). TNF- α düzeyinin, hastalığın iyileşme döneminde, sağlıklı kontrol grubuna göre

istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu izlendi (p=0,004). IL-1, IL-6, SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, hastalığın iyileşme dönemi ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (sırası ile p=0,48; p=0,85; p=0,20; p=0,53).

Tablo 7. JİA hastalarının iyileşme dönemi ve sağlıklı kontrol grubunda IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması

	İyileşme dönemi (n=24) Ort. \pm SD (Sınırlar)	Sağlıklı kontrol (n=24) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	38,11 \pm 53,89 (8,7-189,7)	36,72 \pm 35,77 (8,48-107,35)	0,48
IL-6	35,72 \pm 48,79 (8,84-194,39)	30,15 \pm 28,78 (9,23-126,73)	0,85
TNF- α	41,09 \pm 26,10 (15,11-94,59)	26,94 \pm 18,29 (15,73-91,47)	0,004
SCUBE1	4,85 \pm 2,61 (1,45-10,29)	6,11 \pm 3,27 (2,18-15,83)	0,20
SCUBE2	293,32 \pm 167,39 (64,21-672,65)	346,43 \pm 233,49 (2,18-15,83)	0,53

JİA: Juvenil idyopatik artrit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: *Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein*, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Aktif ve iyileşme dönemindeki IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri gruplara göre yeniden değerlendirildi. Birinci grup verileri Tablo 8, 2. grup verileri ise Tablo 9'da karşılaştırıldı. Birinci grupta IL-1, IL-6 ve SCUBE2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü (sırası ile p=0,46; p=0,57; p=0,53). SCUBE1 ve TNF- α düzeyi ise hastalığın iyileşme döneminde daha yüksek bulundu ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi (sırası ile p=0,02; p=0,03). İkinci grupta IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri yönünden aktif ve iyileşme dönemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla p=0,139; p= 0,139; p=0,678; p=0,374; p=0,594).

Tablo 8. Birinci grup JİA hastalarının aktif ve iyileşme döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması

	Aktif dönem (n=15) Ort. \pm SD (Sınırlar)	İyileşme dönemi (n=15) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	29,52 \pm 21,44 (11,37-78,09)	39,24 \pm 57,64 (9,18-189,72)	0,46
IL-6	21,90 \pm 16,20 (10,09-59,84)	37,66 \pm 53,65 (8,84-194,39)	0,57
TNF- α	31,31 \pm 15,57 (17,05-65,50)	47,98 \pm 29,40 (17,95-94,59)	0,03
SCUBE1	3,99 \pm 1,71 (1,13-6,92)	5,17 \pm 2,67 (1,45-10,28)	0,02
SCUBE2	324,80 \pm 249,00 (100,81-980,66)	274,73 \pm 178,33 (64,21-672,65)	0,53

JİA: Juvenil idyopatik artrit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: *Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein*, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Tablo 9. İkinci grup JİA hastalarının aktif ve iyileşme döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin karşılaştırılması

	Aktif dönem (n=9) Ort. \pm SD (Sınırlar)	İyileşme dönemi (n=9) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	67,36 \pm 31,28 (9,34-115,20)	36,23 \pm 50,30 (8,70-158,51)	0,13
IL-6	62,96 \pm 29,57 (10,32-101,44)	32,50 \pm 42,29 (9,34-141,53)	0,13
TNF- α	29,10 \pm 15,33 (17,17-64,67)	29,61 \pm 14,44 (15,11-61,79)	0,67
SCUBE1	3,63 \pm 1,64 (1,76-6,44)	4,33 \pm 2,58 (1,80-10,29)	0,37
SCUBE2	380,11 \pm 166,93 (193,22-769,33)	324,31 \pm 152,25 (120,72-586,38)	0,59

JİA: Juvenil idyopatik artrit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: *Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein*, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Hastaların, aktif dönemdeki IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri ile CRP düzeyi karşılaştırıldı (Tablo 10). IL-1 ve IL-6 düzeyleri CRP düzeyi yüksek olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile p=0,08; p=0,01). SCUBE1, SCUBE2 ve TNF- α açısından CRP değeri yüksek olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (sırası ile p=0,69; p=0,12; p=0,16).

Tablo 10. JİA hastalarının aktif döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, CRP ile karşılaştırılması

	CRP yüksek olan (n=15) Ort. \pm SD (Sınırlar)	CRP normal olan (n=9) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	58,25 \pm 31,09 (14,40-115,20)	19,48 \pm 6,44 (9,34-29,09)	0,008
IL-6	50,30 \pm 30,73 (10,09-101,44)	15,64 \pm 4,70 (10,2-23,23)	0,01
TNF- α	28,76 \pm 15,38 (17,05-64,67)	33,36 \pm 15,28 (18,15-65,50)	0,16
SCUBE1	3,77 \pm 1,60 (1,76-6,92)	3,99 \pm 1,83 (1,13-6,57)	0,69
SCUBE2	367,68 \pm 182,68 (105,87-769,33)	308,64 \pm 278,68 (100,81-980,66)	0,12

JİA: Juvenil idyopatik artrit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: *Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein*, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Hastaların aktif dönemdeki IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri, ESH yüksekliğine göre değerlendirildi (Tablo 11). Bu değerler yönünden ESH yüksek olan ve normal olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırası ile p=0,14; p=0,09; p=0,19; p=0,75; p=0,54).

Tablo 11. JİA hastalarının aktif döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, ESH ile karşılaştırması

	ESH yüksek olan (n=11) Ort. \pm SD (Sınırlar)	ESH normal olan (n=13) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	59,86 \pm 30,56 (11,37-95,54)	32,56 \pm 28,06 (9,34-115,20)	0,14
IL-6	52,38 \pm 31,58 (10,09-101,44)	24,55 \pm 21,53 (10,32-89,36)	0,09
TNF- α	27,33 \pm 14,33 (17,17-64,67)	33,16 \pm 15,92 (17,05-65,50)	0,19
SCUBE1	3,92 \pm 1,47 (2,23-6,92)	3,80 \pm 1,86 (1,13-6,57)	0,75
SCUBE2	352,24 \pm 195,45 (104,82-769,33)	340,72 \pm 245,87 (100,81-980,66)	0,54

JİA: Juvenil idyopatik artrit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: *Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein*, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

Hastaların aktif döneminde, trombositozu olan ve olmayan hastalar arasında IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri karşılaştırıldı (Tablo 12). SCUBE2 düzeyinin, trombositozu olan hastalarda, olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (p=0,01). IL-1, IL-6, TNF- α ve SCUBE1 açısından trombositozu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi (sırası ile p=0,35; p=0,17; p=0,39; p=0,32).

Tablo 12. JİA hastalarının aktif dönemde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin, trombosit sayısı ile karşılaştırması

	Trombositozu olan (n=7) Ort. \pm SD (Sınırlar)	Trombositozu olmayan (n=17) Ort. \pm SD (Sınırlar)	p değeri
IL-1	53,42 \pm 29,41 (14,40-86,00)	39,7 \pm 31,81 (9,34-115,2)	0,35
IL-6	50,00 \pm 30,30 (12-88,62)	32,07 \pm 28,55 (10,09-101,44)	0,17
TNF- α	24,95 \pm 8,78 (17,05-42,63)	32,76 \pm 16,83 (17,17-65,50)	0,39
SCUBE1	3,5 \pm 1,79 (1,99-6,92)	4,00 \pm 1,63 (1,13-6,57)	0,32
SCUBE2	480,15 \pm 192,08 (233,14-769,33)	290,12 \pm 210,31 (100,81-980,66)	0,01

JİA: Juvenil idyopatik artrit, IL: İnterlökin, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , SCUBE: *Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein*, n=hasta sayısı, Ort.: Ortalama, SD: Standart deviasyon

5. TARTIŞMA

Jüvenil idyopatik artrit, çocukluk çağının en sık görülen, etyolojisi bilinmeyen ve periferik artrit ile seyreden kronik romatolojik hastalığıdır. On altı yaşın altındaki hastalarda tanımlanan, en az altı haftadır süren ve nedeni bulunamayan artritleri kapsayan, birden fazla klinik tablonun bir arada görülebileceği bir hastalıktır. Demografik özellikler, klinik özellikler, tedavi yöntemleri ve prognoza göre çeşitli alt gruplara ayrılır (1, 2).

Jüvenil idyopatik artrit, farklı alt grupları farklı yaşlarda görülmekle birlikte, altı ayın altında nadir görülmektedir. Dünyanın farklı bölgelerinde, hastalığın tiplerinin farklı dağılım göstermesinden dolayı, gelişmiş ülkelerde kızlarda erkeklerden iki kat daha sık görülmekle birlikte, gelişmekte olan ülkelerde kız erkek oranı eşit, hatta erkeklerde daha sık izlenebilir (6). Acoglu ve ark.'nın ülkemizde yaptığı bir çalışmada JİA hastalarının yaş ortalaması $10,9 \pm 4.4$ yıl olup, 16'sı erkek ve 18'i kızdır (137). Batu ve ark.'nın yaptığı bir başka çalışmada ise, hasta yaş ortalaması 66 ay olup, %66'sını kızların oluşturduğu görülmüştür (138). Çalışmamızda ise, hastaların yaş ortalaması 11 yıl olup, kız/erkek oranı 1,18'dir. Bu veriler literatür bilgisi ile uyumludur.

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA alt tipi oligoartiküler JİA'dır (6). Güneş ve ark.'nın, 115 JİA hastası ile yaptığı bir çalışmada, en sık görülen alt tipin oligoartiküler JİA (60 hasta, %52,2) olduğu görülmüştür (139). Ülkemizin Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde Şen ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada ise oligoartiküler JİA 79 (%37,1), seropozitif poliartiküler JİA 23 (%10,8), seronegatif poliartiküler JİA 67 (%31,5), sistemik artrit 19 (%8,9), entezit ilişkili artrit 23 (%10,8) ve JpSA iki (%0,9) hastada saptanmıştır (140). Çalışmamızda ise oligoartiküler JİA en sık olup, hastaların %62,5'ini oluşturmaktadır. Bu sonuçlar literatür bilgisi ile uyumlu bulunmuştur.

Hastalığın etyopatogenezi halen net olarak bilinmemektedir; ancak enfeksiyonlar, stres, travma gibi çevresel faktörler ve genetik nedenlere bağlı olarak, immün yanıtın oluşması ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Başlıca T lenfositler ve sitokinler eklem hasarının oluşmasına öncülük eder. Salgılanan mediatörler tarafından uyarılan makrofajlar; IL-1, IL-6 ve TNF-a gibi proinflamatuvar sitokinleri üreterek, eklem hasarı ile beraber, ESH ve CRP düzeylerinde yükselmeye neden olur (1). Ayrıca proinflamatuvar sitokinler megakaryosit stimülasyonu yapar ve inflamasyona yanıt olarak trombosit sayısında artışa

neden olur (141). İnflamasyonu belirlemek için birçok laboratuvar testi kullanılmakta olup, lökositoz, trombositoz, ESH ve CRP yüksekliği akut faz yanıtının göstergeleridir. JİA'nın değerlendirilmesinde ESH ve CRP'nin üstünlüğü konusunda herhangi bir fikir birliği yoktur. JİA tanısı için laboratuvar bulguları destek olsa da, kesin JİA tanısı koyduracak laboratuvar testi bulunmamaktadır (6). Spârchez ve ark.'nın Doppler US ile gösterilmiş aktif sinoviti olan JİA hastalarında yaptıkları bir çalışmada, serum ESH ve CRP düzeyleri karşılaştırılmış, aktif hastalık durumunda ESH düzeyinin, CRP değerinden daha duyarlı bir belirteç olduğu görülmüştür (142). Şen ve ark.'nın 213 hasta ile yaptığı bir çalışmada ise, hastaların %73,2'sinde ESH ve %69,4'ünde CRP pozitifliği görülmüştür (140). Alberdi-Saugstrup ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada sistemik JİA hastaları çalışmaya katılmamış olup, 1997-2000 yılları arasında yeni tanı alan JİA hastalarının, sekiz yıllık izleminde normal aralıktaki CRP düzeyinin, hastalık aktivitesi üzerine herhangi bir etkisi olmadığını, CRP pozitifliğinin ise, kötü sonuçları öngördüğünü göstermiştir. Aynı çalışmada, JİA'nın aktif döneminde, hastaların %75'inden fazlasında başlangıç CRP düzeyinin normal aralıkta olduğu bildirilmiştir (143). Çalışmamızda hastalığın aktif döneminde, CRP pozitifliği 14 (%58), ESH yüksekliği 11 (%45) hastada belirlendi. Bu sonuçların, mevcut çalışmalar ile uyumlu olduğu saptandı. Lökositoz ise, beş (%20) hastada görülmüş olup, bu durumun nedeni lökosit değerlerinin, yaşa göre beyaz küre sayısının normal aralıkları ile değerlendirme yapılmasından kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Güneş ve ark.'nın JİA hastalarında yaptığı bir çalışmada, hastalığın aktif ve remisyondaki dönemleri arasında lökosit değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (139). Şen ve ark.'nın yaptıkları başka bir çalışmada ise, 212 JİA hastasının %25,4'ünde, 19 sistemik JİA hastasının da %42'sinde lökositoz görülmüştür (140). Çalışmamızda 1. grup ve 2. grup arasında lökosit sayısı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar, çalışmamıza katılan hastaların daha çok oligoartiküler JİA olması ve yalnızca bir hastada sistemik JİA olmasına bağlı olabileceğini ve lökosit değerlerinin inflamasyonun derecesini göstermede etkin olmadığını düşündürdü.

Oligoartiküler JİA'da, ESH ve CRP düzeylerinde hafif ve orta derecede yükselme görülebilmesine karşın, laboratuvar bulguları tamamen normal olabilir (1). Çalışmamızda 1. grup ve 2. grup JİA hastaları arasında trombositoz ve lökositoz açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup, 2. grupta ESH ve CRP düzeyleri daha yüksekti ve

istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırası ile $p=0,03$, $p=0,001$). Bu durum, 2. grupta bulunan hastaların (sistemik JİA, poliartritiküler JİA), oligoartiküler JİA hastalarına göre daha ağır klinik bulgulara sahip olmasına bağlandı.

Karaciğerde, sistemik inflamasyona yanıt olarak üretilen proinflamatuvar sitokinlerin etkilerinden biri, megakaryosit stimülasyonu ve buna bağlı olarak trombosit sayısında artıştır. Trombositler, inflamatuvar kan damarlarında, endotel hücreleri ve lökositlere bağlanarak, sinovyal perfüzyon bozukluğu, eklem hasarı ve tromboza neden olmaktadır. Trombositlerin RA'da sinovyal sıvıya geçtiğine dair kanıtlar bulunmaktadır. Bu bulgular trombositlerin JİA'nın patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Vakili ve ark.'nın 55 JİA hastası ile yaptıkları bir çalışmada, hastaların 27 (%49,1)'si oligoartritiküler, 19 (%34,5)'u poliartritiküler ve dokuzu (%16,4) sistemik JİA olup, ortalama trombosit sayısının poliartritiküler ve sistemik JİA'da yüksekken, oligoartiküler JİA'da normal olduğu görülmüştür (141). Şen ve ark.'nın JİA hastaları ile yaptığı başka bir çalışmada ise, %25,4'ünde lökositoz, %48,8'inde trombositoz olup, sistemik JİA olanlarda, %42'sinde lökositoz, %63,1'inde trombositoz saptanmıştır. Bu çalışma da diğer birçok çalışma gibi, sistemik JİA'da lökositoz ve trombositoz görüldüğünü desteklemektedir (140). Çalışmamızda yedi (%29) hastada trombositoz mevcut olup, 1. grup ile 2. grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu durumun, çalışmamıza katılan hastaların daha çok oligoartiküler JİA olması ve yalnızca bir hastada sistemik JİA olmasından kaynaklandığını düşündük.

İnterlökin-1 doku savunması ve yeniden şekillendirilmesinde birçok role sahip olan, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda rol oynayan bir sitokindir (10). Sinovyal hücrelerden prostaglandinler, proteolitik enzimler ve reaktif oksijen molekülleri gibi doku hasarına neden olabilecek mediyatörler ve vazoaaktif ajanların salınmasını sağlar. Aynı zamanda kemik ve kıkırdak hasarının güçlü uyarıcı olup, ateş oluşumu ve akut faz yanıtına neden olur (144). Kronik artrit ve inflamasyonda önemli rol oynar (20). RA'lı 51 hasta ile sağlıklı 21 hastanın kan IL-1 düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hasta grupta, IL-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (144). Çalışmamızda, hastalığın aktif olduğu dönemde 1. grup ve 2. grup arasında değerlendirme yapıldığında IL-1 düzeyi, 2. grupta daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,013$). Yılmaz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada da, bizim çalışmamızı destekler şekilde, sistemik JİA'da aktif dönemde IL-1 düzeyi, poliartritiküler ve oligoartiküler JİA'ya kıyasla anlamlı yüksek

bulunmuştur (20). Çalışmamızın sonucunda, IL-1 literatürle uyumlu olarak oligoartiküler dışı JİA hastalarında daha yüksek idi.

İmmün yanıt, inflamasyon ve hemopoezde görev alan ve proinflamatuvar sitokinlerden biri olan IL-6'nın, çeşitli otoimmün hastalıklarda kan düzeyinde artış görülmektedir (10). IL-6'nın kan ve sinovyal sıvı düzeyleri, JİA'lı hastalarda belirgin olarak yükselir ve bu durum hastalık aktivitesinin laboratuvar ve klinik bulguları ile ilişkili olduğu düşünülür (145). Yıldırım ve ark.'nın 64 JİA hastası ile yaptıkları bir çalışmada, altı ay aralarla ESH, CRP ve IL-6 düzeyleri bakılmış ve aktif hastalık döneminde bu değerler anlamlı yüksek bulunmuştur. Hastalık alt tiplerine göre değerlendirme yapıldığında ise, başlangıçta ve altıncı ayda poliartiküler JİA'da, IL-6 düzeyleri daha yüksek saptanmış; ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (146). Souza ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise, yüksek IL-6 düzeylerinin JİA'nın poliartiküler ve sistemik alt tipi ile anlamlı olarak bağlantılı bulunmuş olup, çalışmaya dahil edilen hastaların %75,6'sının poliartiküler tipte olduğu görülmüştür (145). Yılmaz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hastalığın aktif ve inaktif döneminde IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve TNF- α düzeyleri değerlendirilmiştir. Sistemik JİA hastalarında, IL-1 ve IL-6 düzeylerinin aktif dönemde, iyileşme dönemine göre daha yüksek olduğu görülmüş olup, oligoartiküler JİA'da ise, sadece IL-12 düzeyi aktif dönemde yüksek bulunmuştur (20). Çalışmamızda hastalığın aktif döneminde 1. ve 2. grup, IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında, 2. grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Bu durum mevcut çalışmalardaki IL-6 düzeyinin poliartiküler ve sistemik JİA'da yüksek olmasını destekler nitelikteydi. Çalışmamızda hastalığın aktif ve iyileşme döneminde IL-1 ve IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durumun hastaların %62'sinin oligoartiküler JİA grubundan olması, poliartiküler ve sistemik JİA hastalarının sayısının daha az olmasından kaynaklandığını düşündük.

Tümör nekrozis faktör, makrofajlardan salınarak kendisi ya da IL-1'i uyararak proinflamatuvar sitokinlerin salınımını tetiklemekte ve inflamasyonda önemli rol oynamaktadır. Prahalad ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada, JİA'lı hastalarda TNF- α ve diğer bazı sitokinlerin serum düzeylerini ölçülmüş, TNF- α 'nın serum ve sinovyal sıvı düzeyinin, JİA gruplarında yüksek olduğu ve TNF- α 'nın sinovyal doku hücrelerinden salındığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, TNF- α 'nın JİA patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (147). Yapılan bir çalışmada, 41 JİA hastasının, 11'i

poliartiküler JİA, 10'u oligoartiküler JİA ve 20'si entezit ilişkili artrit olup, sağlıklı kontrol grubu ve JİA hastaları IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α ve IFN- γ düzeyleri açısından değerlendirilmiştir. Sistemik JİA dışı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunda TNF- α ve IL-10 düzeyinin azaldığı görülmüştür (148). Çalışmamızda hastalığın aktif olduğu dönem ve iyileşme dönemi karşılaştırıldığında, iyileşme döneminde, TNF- α düzeyi istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p=0,03$). Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, hastalığın aktif olduğu dönemde, TNF düzeyinin yavaş yükseldiği ve normal düzeye gelmesinin üç aydan daha uzun süre gerektirebileceğini düşündük.

Yeni tanımlanan sekretuar, hücre yüzey proteini olan, SCUBE1 esas olarak böbrek, karaciğer, akciğer, dalak ve beyin gibi yüksek derecede vaskülarize organlar ve dokularda bulunup, in situ hibridizasyon ile endotel hücrelerinden, endojen olarak eksprese edilebilir. SCUBE1'in trombosit kökenli bir protein olduğu düşünülmektedir ve inflamatuvar durumlarda, trombositlerin alfa granüllerinden hücre yüzeyine salgılanmaktadır. SCUBE2 daha çok kronik inflamasyon ve kanser ile ilgilidir. SCUBE1'e benzer şekilde, SCUBE2'de yüksek derecede vaskülarize organ ve dokularda bulunup, endotelyal, renal mezangial ve fibroblast hücrelerinde tespit edilebilir (15).

İn vitro, kültürlenmiş umbilikal ven endotel hücrelerinde yapılan çalışmada, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler ile sitümlasyon sonucu, SCUBE1 ve SCUBE2 düzeylerinin önce yükselip, sonra düştüğü görülmüştür. İn vivo yapılan çalışmada ise, SCUBE1 ve SCUBE2'nin lipopolisakarit enjeksiyonuna bağlı, erken düşüşle en düşük düzeye indiği ve izleminde normal düzeye geri dönerek yanıt verdiğini gösterilmiştir. Bu sonuçlar, SCUBE1 ve SCUBE2 genlerinin, inflamatuvar olaylarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir (149). Çalışmamızda JİA hastalığının aktif olduğu dönem ile, iyileşme dönemi ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldı. Sonuçlar SCUBE1 açısından istatistiksel olarak anlamlı olup, kontrol grubunda ve iyileşme döneminde SCUBE1 düzeyi hastalığın aktif olduğu dönemden daha yüksek bulundu (sırası ile $p=0,034, p=0.009$). Bu sonuçlar, SCUBE1 düzeyinin hastalığın aktif döneminde inflamasyonun erken evresinde yükselip, hızla düşüş gösterdiği ve izleminde tekrar yükseldiği görüşünü destekledi. Hastalığın aktif döneminde SCUBE düzeylerini yüksek bulamayışımızın muhtemel sebebinin, hastaların semptomlar başladığında erken dönemde kliniğe başvurmaması ya da kliniğe ulaşmak için geçen süre olabileceğini düşündük. SCUBE2 düzeyi açısından karşılaştırıldığında ise, hastalığın aktif dönemi ile, iyileşme dönemi ve sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel

olarak anlamlı sonuç tespit edilmedi. Bu sonuçlar ile, SCUBE2'nin daha geç dönemde yükselen bir belirteç olabileceğini düşündük.

Yirmi iki oligoartiküler JİA hastası ile yapılan bir çalışmada, hastalar bir yıllık süre ile izlenmiş olup, kontrol grubuna kıyasla hasta grubunda TNF- α düzeyinin yüksek olduğu görülmüştür (150). Çalışmamızda da benzer şekilde JİA hastalarının aktif dönemi ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, TNF-a düzeyinin hastalığın aktif olduğu grupta, istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu ($p=0,02$).

İyileşme dönemi ve sağlıklı kontrol grubu TNF- α düzeyleri karşılaştırıldığında, iyileşme döneminde TNF- α düzeyi daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,004$). Birinci grup JİA hastalarının aktif ve iyileşme dönemi arasında karşılaştırma yapıldığında ise, TNF- α düzeyi hastalığın iyileşme döneminde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ($p=0,03$). Bu sonuçlar, hastalığın aktif olduğu dönemde, TNF düzeyinin yavaş yükseldiği ve normal düzeye gelmesinin üç aydan daha uzun süre gerektirdiği düşüncesini destekledi.

Çalışmamızda 1. grup JİA hastalarının aktif ve iyileşme dönemlerinde SCUBE1 düzeyi açısından karşılaştırma yapıldı. SCUBE1 düzeyi hastalığın iyileşme döneminde daha yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,02$). Yang ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde SCUBE1 düzeyinin erken dönemde hızla yükselip, izleminde düşüş göstererek zamanla normal düzeye geldiği görüşünü destekledi (149). Aynı zamanda SCUBE'nin erken belirteç olmamakla birlikte, iyileşme döneminde yüksek değerlere ulaştığından JİA patolojisinde rolü olabileceği kanısına vardık. Bu konuda daha fazla sayıda hastanın katıldığı çalışmalara gereksinim vardır.

Çalışmamızda 2. grup JİA hastalarının aktif ve iyileşme dönemlerinde IL-1, IL-6, TNF-a, SCUBE1, SCUBE2 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bu durumun 2. gruptaki hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceğini düşündük.

Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP, JİA'da hastalık aktivitesini değerlendirmede kullanılacak yararlı belirteçlerdendir; ancak hastalık aktivitesinin klinik bulgularına rağmen hastaların büyük bir kısmında bu değerler normal aralıkta bulunabilmektedir. Şen ve ark.'nın 213 JİA hastası ile yaptıkları bir çalışmada, hastaların %73,2'sinde ESH

yüksekliği ve %69,4'ünde CRP pozitifliği saptanmış olup, akut faz belirteçlerinin ortalama değerleri, JİA alt grupları arasında farklılık göstermemiştir (140). Yılmaz ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada ise JİA hastalarında IL-1 β 'nin CRP ve ESH ile, IL-6'nın, CRP ile ilişki gösterdiği görülmüştür (20). Çalışmamız, mevcut literatür bilgisi ile uyumlu olup, hastalığın aktif döneminde, CRP düzeyi yüksek olan hastalarda, IL-1 ve IL-6 düzeyleri daha yüksek bulundu ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi (sırası ile p=0,008; p=0,016).

Çok sayıda enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıkta, TNF ve CRP düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Çok yüksek CRP değerine sahip hastaların büyük bir kısmında artmış TNF düzeyi olduğu görülmüş; ancak önemli sayıda hastada da, TNF ve CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır. Bu durum, diğer sitokinlerin birbirinden bağımsız ya da TNF ile beraber etkilerine bağlı olabileceğini düşündürmüştür (10). Çalışmamızda aktif dönem JİA hastalarında TNF- α ve CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı (p=0,161). Bu durum hastaların büyük bir kısmının daha hafif klinik bulgular ile seyreden oligoartiküler JİA grubundan olmasına bağlandı.

Eritrosit sedimentasyon hızı kanda geç yükselip, uzun dönemde normale dönen bir belirteç olmasına karşın, CRP hızlı yükselir ve erken dönemde normale döner (127). Çalışmamızda aktif dönem JİA hastalarında, ESH düzeyi ile IL-1, IL-6, TNF-a, SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri karşılaştırılmış olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (sırası ile p=0,14; p=0,09; p=0,19; p=0,75; p=0,54). Bu durumun aktif dönem JİA hastalarında alınan kanların, ESH'de yükselme olmadığı, erken dönemde alınmasına bağlı olabileceğini düşündürdü.

İn situ hibridizasyon kullanılarak, incelenen tüm organların arter, ven ve kılcal damar endotelinde SCUBE1'in ekspresyonu gösterilmiştir (147). Buna karşın, inaktif trombositlerde depolanmış halde bulunan SCUBE'nin, trombositlerin trombin tarafından aktivasyonu ile hücre yüzeyine ilerleyip, küçük ve çözünür parçacıklar halinde trombüse dahil edildiği düşünülmektedir. Akut koroner sendrom ve akut iskemik inmede iskemik komplikasyonlardan, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sorumlu tutulmaktadır (131). Dai ve ark.'nın yaptığı çalışmada akut koroner sendrom ve akut iskemik inmeli hastalarda, SCUBE1 düzeylerinin anlamlı olarak yüksek iken, kronik koroner arter hastalarında normal olduğu gösterilmiş olup, SCUBE1'in en yüksek düzeyine altıncı saatte ulaştığı, en

fazla 84'üncü saatte kanda ölçülebildiği tespit edilmiştir. Kronik arter hastalıklarında, SCUBE1 düzeyinde değişme olmamasını plakların istikrarlı olması, daha az inflamasyon, daha az plak rüptürü ve kalın fibröz kapaklar tarafından kaplı olmasına bağlamıştır. Bu durum SCUBE1'in akut trombotik hastalıklarda iyi bir belirteç olduğunu ve trombositlerde endotel hücrelerinden daha fazla bulunduğunu düşündürmüştür (130). Tu ve ark. SCUBE1'in trombositlerin alfa granüllerinde depolandığını ve trombosit stimülasyonu ve aktivasyonu ile hücre yüzeyine doğru hareket ettiğini göstermiştir (12). Ulusoy ve ark.'nın hemodiyaliz hastalarında yaptığı çalışmada, SCUBE1 düzeyleri, sağlıklı bireylere kıyasla, diyaliz öncesi ve sonrası dönemde daha yüksek bulunmuştur. İskemik olay yokluğunda dahi, trombotik komplikasyonlara yatkın olduğu bilinen hemodiyaliz hastalarında, bu durum kronik inflamasyona bağlanmıştır. Aynı çalışmada SCUBE 1 düzeyi ve trombosit sayısı arasında ilişki saptanmamıştır (11). Çalışmamızda, benzer şekilde aktif dönem JİA hastalarında, trombosit sayısı ile SCUBE1 düzeyi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulgu saptanmadı ($p=0,325$). Trombosit yüksekliği ile SCUBE2 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bulgular saptandı ve trombositozu olan hastalarda SCUBE2 düzeyi daha yüksek bulundu ($p=0,014$). Bu sonuçlar bize, SCUBE2'nin trombosit granüllerinde daha fazla depolanmış olabileceğini ya da SCUBE2'nin SCUBE1'e kıyasla dolaşımda daha uzun süre kalmasına bağlı olabileceğini düşündürdü.

Sonuç olarak, çalışmamızda etyopatogenezi net olarak aydınlatılamamış kronik, inflamatuvar ve heterojen bir hastalık olan JİA'da, yeni tanımlanan ve inflamasyonla ilişkisi olduğu düşünülen SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. JİA hastalığının aktif döneminde trombosit sayısı ile SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyi karşılaştırıldığında ise, trombositozu olan grupta SCUBE2 düzeyini yüksek bulduk ve istatistiksel olarak anlamlı idi. SCUBE1 düzeyinin ise, trombositozla anlamlı ilişkisi olmadığı saptandı. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde, SCUBE2'nin SCUBE1'e kıyasla trombositlerde daha fazla depolanmış olabileceğini ya da SCUBE2'nin kanda daha uzun süre kalabileceğini düşündük.

Aktif dönem JİA hastaları ile sağlıklı kontrol grubu ve iyileşme dönemi karşılaştırıldığında, kontrol grubunda ve iyileşme dönemindeki hastalarda SCUBE1 düzeyi yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı iken, SCUBE2 düzeyi ile arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Oligoartiküler JİA hastalarında aktif ve iyileşme dönemi karşılaştırıldığında da, benzer şekilde iyileşme döneminde SCUBE1 düzeyini yüksek

saptadık. Bu bulgular sonucunda, JİA hastalığının aktif döneminde, erken evrede SCUBE1 düzeylerinin yükselmiş olabileceğini, izleminde düşüp, tekrar normal düzeye geldiğini düşündük; ancak hastaların erken dönemde kliniğe başvurmaması nedeni ile bizim aldığımız kanlarda bu yüksekliği tespit edemedik. Aynı zamanda SCUBE'nin erken belirteç olamayacağı ve iyileşme döneminde yüksek değerlere ulaştığından JİA patolojisinde rolü olabileceği kanısına vardık. Bu konuda daha fazla sayıda hastanın katıldığı çalışmalara gereksinim vardır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Jüvenil idyopatik artrit olan hastalarda, hastalığın aktif ve iyileşme dönemlerinde SCUBE1 ve SCUBE2 ile JİA arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmamızda;

1. Yaşları iki ile 17 yıl arasında değişen, yaş ortalaması 11 olan, 11 (%45,8)'i erkek, 13 (%54,2)'ü kız olmak üzere, toplam 24 hasta incelendi. Oligoartiküler JİA 15 (%62,5), poliartiküler JİA sekiz (%33,3) ve sistemik JİA bir (%4,2) hastada saptandı.
2. Oligoartiküler JİA olan hastalar (1. grup) ile oligoartiküler olmayan JİA hastaları (2. grup) arasında değerlendirme yapıldığında, ESH ve CRP düzeyleri 2. grup hastalarda daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı idi (sırası ile $p=0,031$, $p=0,001$). Beyaz küre ve trombosit sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.
3. Hastalığın aktif döneminde 1. ve 2. grup karşılaştırıldığında, IL-1 ve IL-6 düzeyleri, 2. grupta yüksek idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırası ile $p=0,01$; $P=0,004$). SCUBE1, SCUBE2 ve TNF- α düzeyleri açısından 1. ve 2. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi.
4. Hastalığın aktif ve iyileşme dönemleri karşılaştırıldığında, TNF- α ve SCUBE1 düzeyleri, hastalığın iyileşme döneminde, aktif dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile $p=0,03$; $p=0,01$). IL-1, IL-6 ve SCUBE2 düzeylerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü.
5. Jüvenil idyopatik artrit hastalığının, aktif dönemi ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, TNF-a düzeyi hastalığın aktif olduğu dönemde, kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,02$). Sağlıklı kontrol grubunda SCUBE1 düzeyi, hastalığın aktif dönemine kıyasla yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,009$). IL-1, IL-6 ve SCUBE2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.

6. Hastalığın iyileşme dönemi ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında, TNF- α düzeyinin, hastalığın iyileşme döneminde, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek olduğu izlendi ($p=0,004$). IL-1, IL-6, SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi.
7. Oligoartiküler JİA'lı hastaların aktif ve iyileşme döneminde IL-1, IL-6 ve SCUBE2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.
8. Birinci grup hastalarda hastalığın aktif ve iyileşme dönemi karşılaştırıldığında, SCUBE1 ve TNF- α düzeyleri, hastalığın iyileşme döneminde istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile $p=0,02$; $p=0,03$). Birinci grup hastaların aktif ve iyileşme döneminde IL-1, IL-6 ve SCUBE2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü.
9. İkinci grup hastaların, aktif ve iyileşme döneminde IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.
10. Hastalığın aktif döneminde IL-1 ve IL-6 düzeyleri, CRP si yüksek olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırası ile $p=0,08$; $p=0,01$). SCUBE1, SCUBE2 ve TNF- α açısından CRP değeri yüksek olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi.
11. Hastalığın aktif dönemindeki IL-1, IL-6, TNF- α , SCUBE1 ve SCUBE2 düzeyleri ile ESH yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.
12. Hastalığın aktif döneminde trombositozu olan hastalarla, olmayan hastalar karşılaştırıldığında, SCUBE2 düzeyi, trombositozu olan hastalarda, istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0,01$). IL-1, IL-6, TNF- α ve SCUBE1 açısından anlamlı fark görülmedi.
13. SCUBE2 ile JİA hastalarındaki trombositoz arasında anlamlı ilişki saptanmış olup, SCUBE2'nin SCUBE1'e kıyasla trombositlerde daha fazla depolanan bir belirteç olabileceğini düşündük

14. Çalışmaya dahil edilen JİA hastalarında, SCUBE1 düzeyi hastalığın iyileşme döneminde ve sağlıklı kontrol grubunda, aktif döneme kıyasla yüksek bulundu. Oligoartiküler JİA hastalığında da, aktif dönem ve iyileşme dönemi SCUBE1 düzeyleri karşılaştırıldığında, iyileşme döneminde yüksek saptandı. Bu sonuçlar neticesinde, JİA hastalığının aktif döneminde, erken evrede SCUBE1 düzeylerinin yükselmiş olabileceğini, izleminde düşüp, tekrar normal düzeye geldiğini düşündük; ancak hastaların erken dönemde kliniğe başvurmaması nedeni ile bizim aldığımız kanlarda bu yüksekliği tespit edemedik. Aynı zamanda SCUBE'nin erken belirteç olmamakla birlikte, iyileşme döneminde yüksek değerlere ulaştığından JİA patolojisinde rolü olabileceği kanısına vardık. Bu konuda daha fazla hastanın alındığı çalışmalara gereksinim vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile idiopathic arthritis. *Balkan Med J.* 2017; 34(2): 90-101.
2. Makay B, Unsal E, Kasapçopur O. Juvenile idiopathic arthritis. *World J Rheumatol.* 2013; 3(3): 16-24.
3. Duffy CM, Colbert RA, Laxer RM, Schanberg LE, Bowyer SL. Nomenclature and classification in chronic childhood arthritis: time for a change? *Arthritis Rheum.* 2005; 52(2): 382-5.
4. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol.* 1998; 25(12): 2445-9.
5. Makay BB, Sözeri B, Ozen S, Kasapçopur Ö. Jüvenil idyopatik artrit: tedavi uzlaşısı rehberi. Editörler Balahan Bora Makay, Betül Sözeri, Seza Özen, Özgür Kasapçopur. İstanbul: Çocuk Romatoloji Derneği Yayınları; 2013.
6. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Chronic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR editors. *Textbook Of Pediatric Rheumatology.* 7th ed. China: Elsevier Saunders Company; 2016. p. 188-273.
7. Kuralay F, Çavdar Z. İnflamatuvar medyatörlere toplu bir bakış. *Genel Tıp Derg.* 2006; 16(3): 143-52.
8. Feghali CA, Wright TM. Cytokines in acute and chronic inflammation. *Front Biosci.* 1997; 2(1): 12-26.
9. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999; 340(6): 448-54.
10. Emery P, Luqmani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol.* 1993; 32(3): 3-8.
11. Ulusoy S, Ozkan G, Mentеше A, Yavuz A, Karahan SC, Sümer AU. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) level in hemodialysis patients and parameters affecting that level. *Clin Biochem.* 2012; 45(17): 1444-9.
12. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai MT, Cheng CJ, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. *J Biol Chem.* 2008; 283(18): 12478-88.
13. Ali H, Emoto N, Yagi K, Vignon-Zellweger N, Nakayama K, Hatakeyama K, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein, SCUBE2, in the development and progression of atherosclerosis. *Kobe J Med Sci.* 2013; 59(4): 122-31.

14. Cheng CJ, Lin YC, Tsai MT, Chen CS, Hsieh MC, Chen CL, et al. SCUBE2 suppresses breast tumor cell proliferation and confers a favorable prognosis in invasive breast cancer. *Cancer Res.* 2009; 69(8): 3634-41.
15. Yang M, Guo M, Hu Y, Jiang Y. Scube regulates synovial angiogenesis-related signaling. *Med Hypotheses.* 2013; 81(5): 948-53.
16. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007; 369(9563): 767-78.
17. Kasapcopur O, Barut K. Treatment in juvenile rheumatoid arthritis and new treatment options. *Turk Pediatri Ars.* 2015; 50(1): 1-10.
18. Lipnick RN, Tsokos GC, Magilavy DB. Immune abnormalities in the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1991; 17(4): 843-57.
19. De Benedetti F, Robbioni P, Massa M, Viola S, Albani S, Martini A. Serum interleukin-6 levels and joint involvement in polyarticular and pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1992; 10(5): 493-8.
20. Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas D, Bingöl G, Antmen B. Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2001; 20(1): 30-5.
21. Kesen MR, Setlur V, Goldstein DA. Juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Int Ophthalmol Clin.* 2008; 48(3): 21-38.
22. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007; 33(3): 441-70.
23. Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(11): 2485-91.
24. Berntson L, Fasth A, Andersson-Gäre B, Kristinsson J, Lahdenne P, Marhaug G, et al. Nordic Study Group. Construct validity of ILAR and EULAR criteria in juvenile idiopathic arthritis: a population based incidence study from the Nordic countries. International League of Associations for Rheumatology. European League Against Rheumatism. *J Rheumatol.* 2001; 28(12): 2737-43.
25. Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. International League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol.* 2000; 27(4): 1069-72.
26. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum.* 1999; 42(11): 2261-8.
27. Graham TB, Glass DN. Juvenile rheumatoid arthritis: ethnic differences in diagnostic types. *J Rheumatol.* 1997; 24 (9): 1677-9.

28. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol.* 1995; 22(8): 1566-9.
29. Merino R, De Inocencio J, García-Consuegra J. Evaluation of ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children. *J Rheumatol.* 2001; 28(12): 2731-6.
30. Fujikawa S, Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. *Acta Paediatr Jpn.* 1997; 39(2): 242-4.
31. Aslan M, Kasapcopur O, Yasar H, Polat E, Saribas S, Cakan H, et al. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatol Int.* 2011; 31(2): 215-20.
32. Hyrich KL, Inman RD. Infectious agents in chronic rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2001; 13(4): 300-4.
33. Massa M, Mazzoli F, Pignatti P, De Benedetti F, Passalia M, Viola S, et al. Proinflammatory responses to self HLA epitopes are triggered by molecular mimicry to Epstein-Barr virus proteins in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(10): 2721-9.
34. Berman A, Cahn P, Perez H, Spindler A, Lucero E, Paz S, et al. Human immunodeficiency virus infection associated arthritis: clinical characteristics. *J Rheumatol.* 1999; 26(5): 1158-62
35. Howson CP, Katz M, Johnston RB Jr, Fineberg HV. Chronic arthritis after rubella vaccination. *Clin Infect Dis.* 1992; 15(2): 307-12.
36. Pope JE, Stevens A, Howson W, Bell DA. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. *J Rheumatol.* 1998; 25(9): 1687-93.
37. Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, Thompson SD, Glass DN, Giannini EH. Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(11): 2611-2.
38. Moroldo MB, Tague BL, Shear ES, Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis in affected sibpairs. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(11): 1962-6.
39. Schaller JG. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WE, Arvin AM, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 15th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p. 657-70.
40. Førre O, Smerdel A. Genetic epidemiology of juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2002; 31(3): 123-8.
41. Angeles-Han S, Prahalad S. The genetics of juvenile idiopathic arthritis: what is new in 2010? *Curr Rheumatol Rep.* 2010; 12(2): 87-93.

42. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet*. 1973; 1(7809): 904-7.
43. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1978; 298(16): 869-71.
44. Albert E, Ansell BM. Immunogenetics of juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1987; 66(1): 85-91.
45. Hollenbach JA, Thompson SD, Bugawan TL, Ryan M, Sudman M, Marion M, et al. Juvenile idiopathic arthritis and HLA class I and class II interactions and age-at-onset effects. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(6): 1781-91.
46. Miller ML, Cassidy JT. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, Stanton BF editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1001-11.
47. Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, Prahalad S, Passo MH, Giannini EH, et al. Age-specific effects of juvenile rheumatoid arthritis-associated HLA alleles. *Arthritis Rheum*. 1999; 42(9): 1843-53.
48. Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16(5): 588-94.
49. Rachelefsky GS, Terasaki PI, Katz R, Stiehm ER. Increased prevalence of W27 in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1974; 290(16): 892-3.
50. Ploski R, Vinje O, Rønningen KS, Spurkland A, Sørskaar D, Vartdal F, et al. HLA class II alleles and heterogeneity of juvenile rheumatoid arthritis. DRB1*0101 may define a novel subset of the disease. *Arthritis Rheum*. 1993; 36(4): 465-72.
51. Prahalad S, Glass DN. A comprehensive review of the genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008; 11(6): 1-16.
52. Donn R, Alourfi Z, De Benedetti F, Meazza C, Zeggini E, Lunt M, et al; British Paediatric Rheumatology Study Group. Mutation screening of the macrophage migration inhibitory factor gene: positive association of a functional polymorphism of macrophage migration inhibitory factor with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002; 46(9): 2402-9.
53. Donn R, Alourfi Z, Zeggini E, Lamb R, Jury F, Lunt M, et al; British Paediatric Rheumatology Study Group. A functional promoter haplotype of macrophage migration inhibitory factor is linked and associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004; 50(5): 1604-10.
54. De Benedetti F, Meazza C, Vivarelli M, Rossi F, Pistorio A, Lamb R, et al; British Paediatric Rheumatology Study Group. Functional and prognostic relevance of the -173 polymorphism of the macrophage migration inhibitory factor gene in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003; 48(5): 1398-407.

55. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest.* 1998; 102(7): 1369-76.
56. Sullivan KE. Inflammation in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am.* 2005; 52(2): 335-57.
57. Shiroishi M, Ito Y, Shimokawa K, Lee JM, Kusakabe T, Ueda T. Structure-function analyses of a stereotypic rheumatoid factor unravel the structural basis for germline-encoded antibody autoreactivity. *J Biol Chem.* 2018; 1(1): 8581-812.
58. Romagnani S. Type 1 T helper and type 2 T helper cells: functions, regulation and role in protection and disease. *Int J Clin Lab Res.* 1991; 21(2): 152-8.
59. Donnelly RP, Freeman SL, Hayes MP. Inhibition of IL-10 expression by IFN-gamma up-regulates transcription of TNF-alpha in human monocytes. *J Immunol.* 1995; 155(3): 1420-7.
60. Borghaei RC, Rawlings PL Jr, Mochan E. Interleukin-4 suppression of interleukin-1-induced transcription of collagenase (MMP-1) and stromelysin 1 (MMP-3) in human synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(8): 1398-406.
61. Lee SW, Hong YS, Chun CM, Moon JD, Kim SJ, Jung IC, et al. Anti-inflammatory effects of IL-4 and IL-10 on human polymorphonuclear leukocytes. *J Korean Med Sci.* 2002; 17(1): 7-14.
62. Muzaffer MA, Dayer JM, Feldman BM, Pruzanski W, Roux-Lombard P, Schneider R, et al. Differences in the profiles of circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors and interleukin 1 receptor antagonist reflect the heterogeneity of the subgroups of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002; 29(5): 1071-8.
63. Lepore L, Pennesi M, Saletta S, Perticarari S, Presani G, Prodan M. Study of IL-2, IL-6, TNF alpha, IFN gamma and beta in the serum and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1994; 12(5): 561-5.
64. De Benedetti F, Massa M, Pignatti P, Kelley M, Faltynek CR, Martini A. Elevated circulating interleukin-7 levels in patients with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995; 22(8): 1581-5.
65. Foell D, Roth J. Proinflammatory S100 proteins in arthritis and autoimmune disease. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(12): 3762-71.

66. Donn R, Alourfi Z, De Benedetti F, Meazza C, Zeggini E, Lunt M, et al; British Paediatric Rheumatology Study Group. Mutation screening of the macrophage migration inhibitory factor gene: positive association of a functional polymorphism of macrophage migration inhibitory factor with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(9): 2402-9.
67. Petty RE, Cassidy TJ. Chronic arthritis. In: Cassidy TJ, Petty RE editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company; 2005. p. 206-341.
68. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *J Pediatr.* 1999; 134(1): 53-7.
69. Kuis W, Heijnen CJ, Hogeweg JA, Sinnema G, Helders PJ. How painful is juvenile chronic arthritis? *Arch Dis Child.* 1997; 77(5): 451-3.
70. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20(2): 279-300.
71. Ross AC, Edgar MA, Swann M, Ansell BM. Scoliosis in juvenile chronic arthritis. *J Bone Joint Surg Br.* 1987; 69(2): 175-8.
72. Kanski JJ. Uveitis in juvenile chronic arthritis: incidence, clinical features and prognosis. *Eye (Lond).* 1988; 2(6): 641-45.
73. Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA, Bittar B, Rose CD, Ostrov BE, et al. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1997; 24(10): 2031-4.
74. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmology.* 2001; 108(11): 2071-5.
75. Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Power WJ, Foster CS. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology.* 1996; 103(3): 375-83.
76. Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(8): 1858-65.
77. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N; Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63(7): 929-36.
78. Marvillet I, Terrada C, Quartier P, Quoc EB, Bodaghi B, Prieur AM. Ocular threat in juvenile idiopathic arthritis. *Joint Bone Spine.* 2009; 76(4): 383-8.

79. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011; 377(9783): 2138-49.
80. Häfner R, Michels H. Psoriatic arthritis in children. *Curr Opin Rheumatol*. 1996; 8(5): 467-72.
81. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, Delgado EA, Hunt DW, Wood B, et al. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum*. 1989; 32(8): 1007-13.
82. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long-term followup study. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(2): 647-57.
83. Ambrósio C, Abreu P, Alexandre M, Malcata A. Lymphoedema in systemic juvenile arthritis: a rare extraarticular feature. *Acta Reumatol Port*. 2008; 33(4): 457-9.
84. Athreya BH, Ostrov BE, Eichenfield AH, Goldsmith DP. Lymphedema associated with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1989; 16(10): 1338-40.
85. Bardare M, Falcini F, Hertzberger-ten Cate R, Savolainen A, Cimaz R. Idiopathic limb edema in children with chronic arthritis: a multicenter report of 12 cases. *J Rheumatol*. 1997; 24(2): 384-8.
86. Vostrejs M, Hollister JR. Muscle atrophy and leg length discrepancies in pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Dis Child*. 1988; 142(3): 343-5.
87. Goldenberg J, Ferraz MB, Pessoa AP, Fonseca AS, Carvalho AC, Hilario MO, Atra E. Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *Int J Cardiol*. 1992; 34(1): 57-62.
88. Baszis KW, Singh G, White A, Thatayatikom A. Recurrent cardiac tamponade in a child with newly diagnosed systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2012; 18(6): 304-6.
89. Jenkins EA, Hull RG, Gray RE, Hall MA, Ansell BM. Diabetes mellitus and myasthenia gravis in a patient with systemic onset juvenile chronic arthritis. *J R Soc Med*. 1989; 82(6): 368-9.
90. Dhib M, Prieur AM, Courville S, Niaudet P, Francois A, Godin M, et al. Crescentic glomerulonephritis in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol*. 1996; 23(9): 1636-40.
91. Rubin RN, Walker BK, Ballas SK, Travis SF. Erythroid aplasia in juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Dis Child*. 1978; 132(8): 760-2.
92. Hussein A, Stein J, Ehrich JH. C-reactive protein in the assessment of disease activity in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *Scand J Rheumatol*. 1987; 16(2): 101-5.

93. Jarvis JN, Pousak T, Krenz M, Iobidze M, Taylor H. Complement activation and immune complexes in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993; 20(1): 114-7.
94. Jiang K, Chen Y, Xu CS, Jarvis JN. T cell activation by soluble C1q-bearing immune complexes: implications for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol.* 2003; 131(1): 61-7.
95. Rossen RD, Brewer EJ, Person DA, Templeton JW, Lidsky MD. Circulating immune complexes and antinuclear antibodies in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1977; 20(8): 1485-90.
96. Southwood T. Juvenile idiopathic arthritis: clinically relevant imaging in diagnosis and monitoring. *Pediatr Radiol.* 2008; 38(3): 395-402.
97. Konttinen YT, Bergroth V, Kunnamo I, Haapasaari J. The value of biopsy in patients with monarticular juvenile rheumatoid arthritis of recent onset. *Arthritis Rheum.* 1986; 29(1): 47-53.
98. Cabral DA, Oen KG, Petty RE. SEA syndrome revisited: a longterm followup of children with a syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy. *J Rheumatol.* 1992; 19(8): 1282-5.
99. Al Saadi MM, Al Zamil FA, Bokhary NA, Al Shamsan LA, Al Alola SA, Al Eissa YS. Acute septic arthritis in children. *Pediatr Int.* 2009; 51(3): 377-80.
100. Petty RE, Becker ML, Lovel D, Leeder SJ, Ilowite NT, Laxer RM et al. Basic concept. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR editors. *Textbook Of Pediatric Rheumatology.* 7th ed. China: Elsevier Saunders Company; 2016. p. 1-187.
101. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014; 12(13): 1-10.
102. Van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM. Prediction of methotrexate efficacy and adverse events in patients with juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2014; 12(51): 1-8.
103. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(9): 3096-106.
104. Kessler EA, Becker ML. Therapeutic advancements in juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014; 28(2): 293-313.
105. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Semikina EL, Isaeva KB, Lisitsyn AO, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2011; 30(9): 1163-72.

106. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Jüvenil idyopatik artrit derleme. Türk Pediatri Arşivi. 2003; 38(1): 8-19.
107. Resnick CM, Pedersen TK, Abramowicz S, Twilt M, Stoustrup PB. Time to reconsider management of the temporomandibular joint in juvenile idiopathic arthritis. J Oral Maxillofac Surg. 2018.
108. Frid P, Nordal E, Bovis F, Giancane G, Larheim TA, Rygg M, et al; paediatric rheumatology international trials organisation. Temporomandibular joint involvement in association with quality of life, disability, and high disease activity in juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017; 69(5): 677-86.
109. Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. Clin Exp Rheumatol. 2004; 22(3): 271-5.
110. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Rheum. 2005; 52(11): 3554-62.
111. Aggarwal A, Misra DP. Enthesitis-related arthritis. Clin Rheumatol. 2015; 34(11): 1839-46.
112. Memari AH, Chamanara E, Ziaee V, Kordi R, Raeeskarami SR. Behavioral problems in juvenile idiopathic arthritis: a controlled study to examine the risk of psychopathology in a chronic pediatric disorder. Int J Chronic Dis. 2016.
113. Koca B, Sahin S, Adrovic A, Barut K, Kasapcopur O. Cardiac involvement in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2017; 37(1): 137-42.
114. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell. 2010; 140(6): 805-20.
115. Kushner I. The acute phase response: an overview. Methods Enzymol. 1988; 163: 373-83.
116. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P, Baumann H. Interferon beta 2/B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1987; 84(20): 7251-5.
117. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2014; 6(10): 1-16.
118. Carl A. Burtis and David E. Bruns: Tietz fundamentals of clinical chemistry and molecular diagnostics. Ind J Clin Biochem. 2015; 30(2): 243-7.
119. Feldmann M, Steinman L. Design of effective immunotherapy for human autoimmunity. Nature. 2005; 435(7042): 612-9.

120. Duff GW. Arthritis and interleukins. *Br J Rheumatol.* 1988; 27(1): 2-5.
121. Vilcek J, Lee TH. Tumor necrosis factor. New insights into the molecular mechanisms of its multiple actions. *J Biol Chem.* 1991; 266(12) :7313-6.
122. Özoran K, Tülek N, Düzgün N. Romatoid Artrit (Ra) Ve Sitokinler: İnterlökin-1 (Il-1), İnterlökin-6 (Il-6), Tümör Nekrozis Faktör Alfa (Tnf-A) Ve İnterferon Gama (Ifn-Y). *Ankara Tıp Mecmuası (Tıp Fakültesi Dergisi).* 1994; 47: 495-504.
123. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microsc Res Tech.* 2000; 50(3): 184-95.
124. Knight DM, Trinh H, Le J, Siegel S, Shealy D, McDonough M, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol.* 1993; 30(16): 1443-53.
125. Kimura A, Kishimoto T. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance. *Eur J Immunol.*2010; 40(7): 1830-5.
126. Andus T, Geiger T, Hirano T, Kishimoto T, Tran-Thi TA, Decker K, et al. Regulation of synthesis and secretion of major rat acute-phase proteins by recombinant human interleukin-6 (BSF-2/IL-6) in hepatocyte primary cultures. *Eur J Biochem.* 1988; 173(2): 287-93.
127. Hatipoğlu H, Erkal S, Türkmen S, Engerek N, Kurt K, Şiranece R. Enfeksiyon hastalıklarının tanısında laboratuvar bulguları. *JOPP Derg.* 2011; 3: 5-11.
128. Lin YC, Roffler SR, Yan YT, Yang RB. Disruption of Scube2 impairs endochondral bone formation. *J Bone Miner Res.* 2015;30(7): 1255-67.
129. Tu CF, Su YH, Huang YN, Tsai MT, Li LT, Chen YL, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovasc Res.* 2006; 71(3): 486-95.
130. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(22): 2173-80.
131. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, Saglam K, Yulug E, et al. The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med.* 2013; 20(3): 257-64.
132. Grimmond S, Larder R, Van Hateren N, Siggers P, Hulsebos TJ, Arkell R, et al. Cloning, mapping, and expression analysis of a gene encoding a novel mammalian EGF-related protein (SCUBE1). *Genomics.* 2000; 70(1): 74-81.

133. Mentese A, Yilmaz G, Sümer A, Arslan M, Karahan SC, Köksal I. The diagnostic and prognostic significance of SCUBE1 levels in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Infect Dis.* 2013; 17(11): 1042-5.
134. Mentese A, Fidan E, Sumer AU, Karahan SC, Sonmez M, Altay DU, et al. Is SCUBE 1 a new biomarker for gastric cancer? *Cancer Biomark.* 2012; 11(5): 191-5.
135. Orem A, Arıca DA, Mentese A, Yaman SO, Ural ZK, Bahadır S. Platelet-endothelial molecule SCUBE1 levels in patients with Behcet's disease: A preliminary study. *Clin Chim Acta.* 2017; 473: 157-59.
136. Lanzkowsky P. Hematological Reference Values. In: Lanzkowsk P, editor. *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology.* 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2011. p. 969-92.
137. Altinel Acoglu E, Erel O, Yazilitas F, Bulbul M, Oguz MM, Yucel H, et al. Changes in thiol/disulfide homeostasis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Int.* 2018.
138. Batu ED, Sönmez HE, Gülhan B, Arıcı ZS, Topaloğlu R, Bilginer Y. Predictors of methotrexate response in Turkish children with oligoarticular and polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Turk J Pediatr.* 2017; 59(1): 6-12.
139. Güneş A, Ece A, Şen V, Uluca Ü, Aktar F, Tan İ, et al. Correlation of mean platelet volume, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(7): 11337-41.
140. Şen V, Ece A, Uluca Ü, Güneş A, Yel S, Tan I, et al. Evaluation of children with juvenile idiopathic arthritis in southeastern Turkey: a single center experience. *Hippokratia.* 2015; 19(1): 63-8.
141. Vakili M, Ziaee V, Moradinejad MH, Raeeskarami SR, Kompani F, Rahamooz T. Changes of platelet indices in juvenile idiopathic arthritis in acute phase and after two months treatment. *Iran J Pediatr.* 2016; 26(3): 5006-7.
142. Spârchez M, Fodor D, Miu N. The role of power Doppler ultrasonography in comparison with biological markers in the evaluation of disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Med Ultrason.* 2010; 12(2): 97-103.
143. Alberdi-Saugstrup M, Zak M, Nielsen S, Herlin T, Nordal E, Berntson L, et al; Nordic Study Group of Pediatric Rheumatology (NoSPeR). High-sensitive CRP as a predictive marker of long-term outcome in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2017;37(5): 695-703.
144. Eastgate JA, Symons JA, Wood NC, Grinlinton FM, di Giovine FS, Duff GW. Correlation of plasma interleukin 1 levels with disease activity in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1988; 2(8613): 706-9.

145. Souza LS, Machado SH, Brenol CV, Brenol JC, Xavier RM. Growth velocity and interleukin 6 concentrations in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2008; 35(11): 2265-71.
146. Yıldırım GK, Çakar N, Kızılgün M, Uncu N, Acar B. Jüvenil idiyopatik artritli hastalarda serum interlökin-6 seviyesi ve büyüme hızı. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2015; 24(4): 131-7.
147. Prahalad S, Martins TB, Tebo AE, Whiting A, Clifford B, Zeff AS, et al. Elevated serum levels of soluble CD154 in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008; 6(8): 1-8.
148. Lijiao J, Meiping LU, Li G, Jianqiang WU, Lixia Z, Yiping XU. Serum levels of Th1/Th2 cytokines in children with non-systemic juvenile idiopathic arthritis. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2016; 45(3): 281-6.
149. Yang RB, Ng CK, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, et al. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium. *J Biol Chem*. 2002; 277(48): 46364-73.
150. Kaminiarczyk-Pyzalka D, Adamczak K, Mikos H, Klimecka I, Moczko J, Niedziela M. Serum TNF- α levels and indicators of disease activity in children with oligoarticular juvenile idiopathic arthritis (oJIA) in the first year of the disease. *Clin Lab*. 2014; 60(5): 799-807.

8. EKLER

8.1. Ek-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

(hasta için)

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı juvenil idyopatik artritli hastalarda inflamatuvar durumlarda SCUBE1 ve SCUBE2'nin patogenezdaki rolünün belirlenmesi'dir.

Bu araştırmanın amacı juvenil idyopatik artrit olan (sizin çocuğunuzun hastalığı) hastaların kanında, SCUBE1 ve SCUBE2 adı verilen maddelerin hastalıkla ilişkili olup olmadığını araştırmaktır. Hastalığın alevli dönemi ve düzeldiği dönemde kan alınacaktır. Bu araştırmada size yeni bir tedavi yöntemi ya da ilaç uygulanmayacak olup, sadece alınan kan örneğinde çalışma yapılacaktır. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre yaklaşık 3 ay olup, araştırmaya 25'er hasta ve gönüllü alınacaktır.

Bu araştırma ile ilgili olarak kontrol randevularınıza düzenli gelmek sizin sorumluluğunuzdur.

Bu araştırmada hasta için araştırma kaynaklı herhangi bir risk ya da rahatsızlık söz konusu değildir. Ancak hasta için beklenen olası bir yarar da bulunmamaktadır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0541 711 63 89 no.lu telefonda Dr. Duygu Selimoğlu'na başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Karadeniz Teknik Üniversitesi tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz. Bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararınıza engel bir duruma yol aēmayacaktır. Araştırıcı, bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi Őemasının gereklerini yerine getirmemeniz, ēalıřma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak gibi nedenlerle sizi araştırmadan ēıkarabilir. Araştırmanın sonuēları bilimsel amaēla kullanılacaktır. ēalıřmadan ēekilmeniz ya da araştırıcı tarafından ēıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaēla kullanılabilir.

Size ait tđm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

ēalıřmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve szlv olarak dinledim. Aklıma gelen tđm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve szlv olarak bana yapılan tđm aēıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. ēalıřmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem iēin bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geēirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiēbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük iēerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

ēocuđumdan alınan kanın, başka bilimsel amaēlı ēalıřmalar iēin kullanılmasını onaylıyorum.

Hastanın veli veya vasisinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tamkık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: