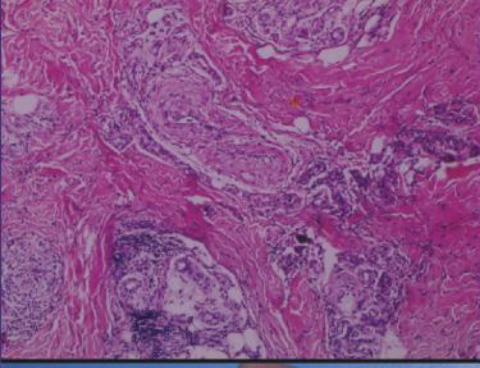




ÇOCUK ROMATOLOJİ KİTABI

Editörler

Prof. Dr. M. Hakan POYRAZOĞLU

Doç. Dr. Betül SÖZERİ



GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ



ÇOCUK ROMATOLOJİ KİTABI

EDİTÖRLER

M. Hakan POYRAZOĞLU

Betül SÖZERİ

BÖLÜM EDİTÖRLERİ

Erkan DEMİRKAYA

M. Hakan POYRAZOĞLU

Erbil ÜNSAL

Özgür KASAPÇOPUR

Seza ÖZEN

Balahan MAKAY

Betül SÖZERİ

Nuray AKTAY AYAZ

Yelda BİLGİNER

Zübeyde GÜNDÜZ

Sema SAVCI



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ



ÇOCUK ROMATOLOJİ KİTABI

Copyright © 2018

Bu Kitabın her türlü yayın hakkı **Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.**'ne aittir. Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez; fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

ISBN: 978-975-277-716-3

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Dizgi - Düzenleme: Ümit Saçı

Kapak Tasarımı: İhsan Ağın

Baskı: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.
İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770 Sok. No: 105-A
Ostim/ANKARA
Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94
Sertifika No: 13987

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir. Bölümlerin içerik ve bilimsel sorumluluğu yazarlarına aittir.

GENEL DAĞITIM GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ vii
İÇİNDEKİLER ix

BÖLÜM 1

ÇOCUK ROMATOLOJİSİNDE TEMEL BİLİMLER

Bölüm Editörü: Erkan DEMİRKAYA

- KONU 1: YÜZEYSEL KAS VE EKLEM ANATOMİSİ.....3
Sedat DEVELİ
- KONU 2: ÇOCUK ROMATOLOJİSİNDE İMMÜNOLOJİK
MEKANİZMALAR VE İNFLAMASYON11
Özlem CAVKAYTAR, İlhan TEZCAN
- KONU 3: ÇOCUK ROMATOLOJİSİNDE
GENETİĞİN YERİ35
*Eda TAHİR TURANLI, Elif EVEREST,
Ayşe BALAMİR, İlker KARACAN,
Aslı KİREÇTEPE AYDIN, Selin ALTIN*

BÖLÜM 2

ÇOCUK ROMATOLOJİSİNDE TANISAL ARAÇLAR

Bölüm Editörü: M. Hakan POYRAZOĞLU

- KONU 4: ÇOCUK ROMATOLOJİSİNDE HİKAYE VE FİZİK
MUAYENE49
M. Hakan POYRAZOĞLU, Ruhan DÜŞÜNSEL
- KONU 5: ÇOCUK ROMATOLOJİSİNDE LABORATUVAR
TESTLERİ59
M. Hakan POYRAZOĞLU, Ruhan DÜŞÜNSEL
- KONU 6: ÇOCUK ROMATOLOJİSİNDE KULLANILAN
RADYOLOJİK TETKİKLER69
Mehmet Sait DOĞAN, Selim DOĞANAY
- KONU 7: ÇOCUK ROMATOLOJİSİNDE KULLANILAN
KALİTE ÖLÇEKLERİ83
Berna EREN FİDANCI, Erkan DEMİRKAYA

BÖLÜM 3

JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT

Bölüm Editörü: Ş. Erbil ÜNSAL, Özgür KASAPÇOPUR

- KONU 8: JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT.....95
*Balahan MAKAY, Ş. Erbil ÜNSAL,
Özgür KASAPÇOPUR*

BÖLÜM 4

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Bölüm Editörü: Seza ÖZEN

- KONU 9: SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS
ETİYOPATOGENEZ, KLİNİK, TANI 119
*Hafize Emine SÖNMEZ,
Yelda BİLGİNER, Seza ÖZEN*
- KONU 10: SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS
TEDAVİSİ..... 137
Ezgi Deniz BATU, Yelda BİLGİNER, Seza ÖZEN
- KONU 11: ANTİFOSFOLİPİD SENDROM 149
Zehra Serap ARICI, Seza ÖZEN

BÖLÜM 5

SKLERODERMA

Bölüm Editörü: Özgür KASAPÇOPUR

- KONU 12: JUVENİL SKLERODERMA 159
Amra ADROVİÇ, Özgür KASAPÇOPUR

BÖLÜM 6

DİĞER OTOİMMUN ROMATİZMAL HASTALIKLAR

Bölüm Editörü: Balahan MAKAY

- KONU 13: JUVENİL İDİOPATİK İNFLAMATUAR
MİYÖZİTLER 167
Balahan MAKAY
- KONU 14: MİKST BAĞ DOKUSU HASTALIĞI 187
Balahan MAKAY

BÖLÜM 7

VASKÜLİTLER

Bölüm Editörü: Betül SÖZERİ, Nuray AKTAY AYAZ

- KONU 15: HENOCH SCHÖNLEİN PURPURASI (IgA
VASKÜLİTİ) VE DİĞER LÖKOSİTOKLASTİK
VASKÜLİTLER 195
Yılmaz TABEL

KONU 16:	POLİARTERİTİS NODOZA VE KÜTANÖZ POLİARTERİTİS NODOZA 203 <i>Selçuk YÜKSEL, Havva EVRENGÜL</i>
KONU 17:	ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLER 215 <i>Betül SÖZERİ</i>
KONU 18:	TAKAYASU ARTERİTİ 227 <i>Ayşenur KISAARSLAN, Betül SÖZERİ</i>
KONU 19:	KAWASAKİ HASTALIĞI 233 <i>Nuray AKTAY AYAZ, Mustafa ÇAKAN</i>
KONU 20:	SARKOİDOZ 243 <i>Nuray AKTAY AYAZ, Mustafa ÇAKAN</i>
KONU 21:	BEHÇET HASTALIĞI 249 <i>Nuray AKTAY AYAZ, Mustafa ÇAKAN</i>

BÖLÜM 8

PERİYODİK ATEŞ SENDROMLARI VE OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR

Bölüm Editörü: Erkan DEMİRKAYA

KONU 22:	AİLESEL AKDENİZ ATEŞİ 261 <i>Doğan ŞİMŞEK, C. Fırat ÖZKEÇECİ, Erkan DEMİRKAYA</i>
KONU 23:	TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR RESEPTÖRÜ İLE İLİŞKİLİ PERİYODİK SENDROM 269 <i>Doğan ŞİMŞEK, Erkan DEMİRKAYA</i>
KONU 24:	MVK EKSİKLİĞİ/HİPERİMMUNGLOBULİN D SENDROMU 275 <i>Doğan ŞİMŞEK, Erkan DEMİRKAYA</i>
KONU 25:	PAPA SENDROMU 281 <i>Erkan DEMİRKAYA</i>
KONU 26:	DİRA SENDROMU 285 <i>Erkan DEMİRKAYA</i>
KONU 27:	DİTRA SENDROMU 287 <i>Erkan DEMİRKAYA</i>
KONU 28:	KRİYOPİRİNOPATİLER Kriyopirin ilişkili Periyodik Sendromlar (CAPS; Cryopyrine Associated Periodic Syndromes) 289 <i>Celal SAĞLAM, Erkan DEMİRKAYA</i>

KONU 29:	PROTEAZOM İLİŞKİLİ OTOİNFLAMATUAR SENDROMLAR (PRAAS)/CANDLE 293 <i>Erkan DEMİRKAYA</i>
KONU 30:	DİĞER OTOİNFLAMATUAR HASTALIKLAR 297 <i>Erkan DEMİRKAYA</i>
KONU 31:	PERİYODİK ATEŞ, AFTÖZ STOMATİT, FARENJİT VE SERVİKAL LENFADENİT SENDROMU (PFAPA) 301 <i>Ayşenur KISAARSLAN</i>

BÖLÜM 9

ENFEKSİYON İLİŞKİLİ ARTRİTLER

Bölüm Editörü: Yelda BİLGİNER

KONU 32:	AKUT ROMATİZMAL ATEŞ 307 <i>Ezgi Deniz BATU, Yelda BİLGİNER</i>
KONU 33:	POSTSTREPTOKOKAL REAKTİF ARTRİT 315 <i>Ezgi Deniz BATU, Yelda BİLGİNER</i>
KONU 34:	REAKTİF ARTRİT 319 <i>Ezgi Deniz BATU, Yelda BİLGİNER</i>
KONU 35:	SEPTİK ARTRİT 325 <i>Yasemin ÖZSÜREKÇİ, Yelda BİLGİNER</i>
KONU 36:	LYME HASTALIĞI 331 <i>Hafize Emine SÖNMEZ, Yelda BİLGİNER</i>

BÖLÜM 10

KAS-İSKELET SİSTEMİNİN NONİNFLAMATUAR AĞRILARI

Bölüm Editörü: M. Hakan POYRAZOĞLU

KONU 37:	İNFLAMATUAR OLMAYAN KAS-İSKELET AĞRILARI 343 <i>M. Hakan POYRAZOĞLU</i>
KONU 38:	AĞRI AMPLİFİKASYON SENDROMLARI ... 355 <i>M. Hakan POYRAZOĞLU</i>
KONU 39:	BÜYÜME AĞRISI VE OSTEOKONDROZLAR 363 <i>Metin Kaya GÜRGÖZE</i>

BÖLÜM 11**ÇOCUKLUK ÇAĞI ROMATİZMAL HASTALIKLARINDA
DİĞER ORGAN TUTULUMLARI****Bölüm Editörü: Zübeyde GÜNDÜZ**

- KONU 40: ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA BÖBREK
TUTULUMU 371**
İsmail DURSUN, Sibel YEL
- KONU 41: ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA CİLT
TUTULUMU 387**
Mukaddes KALYONCU
- KONU 42: ÇOCUK ROMATOLOJİSİNDE
GÖZ HASTALIĞI..... 401**
Zübeyde GÜNDÜZ
- KONU 43: ROMATOLOJİK HASTALIKLAR
VE KEMİK 421**
Zelal EKİNCİ, Kübra ÖZTÜRK

BÖLÜM 12**ÇOCUKLUK ÇAĞI ROMATİZMAL HASTALIKLARINDA
TEDAVİ VE İZLEM****Bölüm Editörü: Erbil ÜNSAL**

- KONU 44: ÇOCUKLUK ÇAĞI İDİOPATİK ARTRİTİNDE
KULLANILAN İLAÇLAR 435**
Özge ALTUĞ GÜCENMEZ, Ş. Erbil ÜNSAL

- KONU 45: ROMATOLOJİNİN PSİKİYATRİK
YÖNLERİ 441**
Yusuf ÖZTÜRK, Aynur Pekcanlar AKAY

- KONU 46: ÇOCUK ROMATOLOJİ HASTALARINDA
BESLENME, BÜYÜME VE GELİŞMENİN
İZLEMİ..... 449**
Nur ARSLAN

- KONU 47: ÇOCUK VE ERGENLERDE SİSTEMİK LUPUS
ERİTEMATOSUS'UN NÖROPSİKİYATRİK
GÖRÜNÜMLERİ..... 459**
F. Neslihan İNAL-EMİROĞLU, Sevay ALŞEN

BÖLÜM 13**ÇOCUK ROMATOLOJİSİNDE FİZYOTERAPİ VE
ORTOPEDİ****Bölüm Editörü: Sema SAVCI**

- KONU 48: PEDİYATRİK ROMATOLOJİK SORUNLARDA
FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON..... 467**
*Gamze ARIN, Saime Nilay ARMAN, Deniz BAYRAKTAR,
Barış GÜRPINAR, Nursen İLÇİN, Pınar KISACIK,
Sema SAVCI, Ela TARAKÇI, Edibe ÜNAL*
- KONU 49: ÇOCUK ROMATOLOJİSİNDE ORTOPEDİ VE
CERRAHİ YAKLAŞIMLARIN YERİ 509**
Can KOŞAY
- İNDEKS: 517**

ÖNSÖZ

Çocukluk romatizmal hastalıkları özellikle kas-iskelet sistemi (eklemler ve kaslar), damarlar ve cildin akut ve kronik inflamasyonu ile karakterize multisistem hastalıklardır. Ülkemizde birinci basamak sağlık kuruluşuna başvuran her 5 hastadan biri çocuk olup, bunların yarısında da kas-iskelet yakınmaları görülmektedir. Saha çalışmasında ülkemizde Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) 1/1000, Juvenil Romatoid Artrit (çocuk çağı romatoid artriti) 6/10.000 sıklığında görülmektedir. Burada ayrıca sorumlu olan çocuk doktorlarının benzer yakınmaları olan hastalara yaklaşımı ve ayırıcı tanıyı bilmeleri romatolojik hastalık süresini kısaltacak ve ileride oluşabilecek işgücü kaybını en aza indirerek ülke ekonomisine katkı sağlayacaktır.

Romatizmal hastalıkların içinde olan Sistemik Lupus Eritematozus, Henoch Schönlerin Purpurası, Poliarteritis Nodosa ve Takayasu Arteriti ülkemizde, kesin epidemiyolojik veriler olmamakla birlikte, batı ülkelerinden daha çok görülmektedir. Bu hastalıklarda tanı konulmasında gecikme, tedavi ve izlem dönemlerindeki mevcut yetersizlikler ve yanlış tedavi, kalıcı eklem bozuklukları, cerrahi gereksinimler, sekonder amiloidoz, kronik böbrek yetmezliği, körlük, yaşam kalitesinde bozulma (dolaylı olarak iş gücü kaybı, ruhsal ve sosyal sorunlar, ayrıca aile dinamiğinin bozulması) ve ölüme neden olmaktadır. Bu sorunlar hem aileye ve erişkin hayatta çocuğa manevi yük hem de devlete ciddi maddi yüke yol açmaktadır.

Çocukluk çağındaki romatolojik hastalıkların tanı ve tedavisi erişkin çağından farklılıklar göstermektedir. Bu hastaların birçoğunda kas ve eklem bulgularına ek olarak sistemik bulgular da ortaya çıkmaktadır. Bu hastalıkların tedavi ve izlemleri ekip çalışmasını gerektirir; çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlığı üzerine romatolojik hastalıklarda uzmanlaşmış hekim (çocuk romatoloji uzmanı), fizik tedavi ve rehabilitasyon uzmanı, fizyoterapist, sosyal çalışma uzmanı, hemşire ekibin parçalarıdır. Gerekğinde başvurulacak hekimler oftalmologlar, ortopedistler, dermatologlardır.

Çocuk romatolojisi “UEMS”de ayrı bir ihtisas olarak yer almaktadır. Ülkemizdeki iki önemli dernek olan “Türk Pediatri Kurumu” ve “Türkiye Milli Pediatri Derneği” Bakan-

lığa “pediatrik romatoloji”nin ayrı bir ihtisas olması konusundaki onaylarını ve desteklerini belirtmişlerdir. Ülkemizde de doğan gereksinim nedeniyle 4 Kasım 2003 tarihinde “Çocuk Romatoloji Derneği” kurulmuştur. Derneğimizin amaçlarından biri; Çocuk Romatolojisi alanında hasta-hekim, hekim-hekim iletişimini kolaylaştırmak, bir diğeri; bu alanda ülkemizdeki Türkçe kaynak kitap eksikliğini gidermektir. İletişimi kolaylaştırmak için yeni web sitesi “cocukromatoloji.org” kurulmuştur. Burada hem hekimlerimize genel çocuk romatolojisi bilgileri verilmekte, hem de hastalarımız kendisine en yakın hekimi rahatlıkla bulabilmektedir. Tüm hastalarımızın iletişim kurabileceği “facebook” sayfamız site ile bağlantılıdır. Çocuk Romatolojisi yan dal uzmanları bizim geleceğimizdir. Onlar için ayrı bir bölüm açılmıştır, “slayt arşivi”, “tanınız nedir?”, “zor olgular” gibi bölümlerle deneyimimizi onlarla paylaşmaya başlıyoruz.

Çocuk Romatolojisi’nin temel konularını içeren kitabımız bu alanda ülkemizde ilk olma özelliğine sahiptir, umarım gelecek kaynaklara iyi bir yol gösterici olacaktır. Kitapta romatolojik yakınmalarda tanı, ayırıcı tanı ve hastalıklara özel multidisipliner tedavi yaklaşımı dikkat çekicidir. Fizyoterapistlerin tedavide tanıdan itibaren büyük katkıları olmaktadır, olmalıdır da. Kitapta ayrıca Çocuk Romatolojisiyle ilgili tüm temel konuları bulacaksınız. Şurası bilinmelidir ki, günümüzde bilgiye ulaşmada doğru adres çok önemlidir. Kitabımız bunu sağlamada önemli bir rol üstlenmiştir. Ancak, bilgi çağında temelimizi kuvvetli tutup üzerine güncel bilgiyi eklemek kaçınılmazdır. Bunu için de web sitemizdeki bilgiler ve kaynaklar yol gösterici olacaktır.

Çocuk Romatolojisi alanında yazılmış olan bu kitabın konuyla ilgilenen tüm hekim arkadaşlarıma yararlı olmasını dilerim.

*Prof. Dr. Ş. Erbil Ünsal
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı Başkanı
Çocuk Romatoloji Derneği Başkanı*

YAZARLAR

Amra ADROVİÇ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Aynur Pekcanlar AKAY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Nuray AKTAY AYAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman
SUAM, Çocuk Romatoloji Kliniği

Sevay ALŞEN

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Çocuk İzlem Merkezi

Selin ALTIN

İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Dr. Orhan Öcalgıray
Moleküler Biyoloji Genetik ve Biyoteknoloji Araştırma
Merkezi (MOBGAM)

Özge ALTUĞ GÜCENMEZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı

Zehra Serap ARICI

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Gamze ARIN

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Saime Nilay ARMAN

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Nur ARSLAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Ayşe BALAMİR

İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Dr. Orhan Öcalgıray
Moleküler Biyoloji Genetik ve Biyoteknoloji Araştırma
Merkezi (MOBGAM)

Ezgi Deniz BATU

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Deniz BAYRAKTAR

Dokuz Eylül Üniversitesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu

Yelda BİLGİNER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Özlem CAVKAYTAR

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastalıkları
Çocuk Allerji ve İmmünoloji Bölümü

Mustafa ÇAKAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman
SUAM, Çocuk Romatoloji Kliniği

Erkan DEMİRKAYA

Özel Antalya Yaşam Hastanesi

Sedat DEVELİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Mehmet Sait DOĞAN

Sultan 1. Murat Devlet Hastanesi

Selim DOĞANAY

Çocuk Radyoloji Uzmanı

İsmail DURSUN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Nefroloji Bilim Dalı

Ruhan DÜŞÜNSEL

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı

Zelal EKİNCİ

Çocuk Romatoloji Uzmanı

Berna EREN FİDANCI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Gülhane Hemşirelik Yüksek Okulu

Elif EVEREST

İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Dr. Orhan Öcalgıray
Moleküler Biyoloji Genetik ve Biyoteknoloji Araştırma
Merkezi (MOBGAM)

Havva EVRENGÜL

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Zübeyde GÜNDÜZ

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Romatoloji ve Nefroloji Bilim Dalları

Metin Kaya GÜRGÖZE

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Romatoloji Departmanı

Barış GÜRPINAR

Dokuz Eylül Üniversitesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu

Nursen İLÇİN

Dokuz Eylül Üniversitesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu

F. Neslihan İNAL-EMİROĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Mukaddes KALYONCU

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

İlker KARACAN

İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Dr. Orhan Öcalgıray
Moleküler Biyoloji Genetik ve Biyoteknoloji Araştırma
Merkezi (MOBGAM)

Özgür KASAPÇOPUR

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Aslı KİREÇTEPE AYDIN

İTÜ Fen Bilimleri Enstitüsü Dr. Orhan Öcalgıray
Moleküler Biyoloji Genetik ve Biyoteknoloji Araştırma
Merkezi (MOBGAM)

Ayşenur KISAARSLAN

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Romatoloji Kliniği

Pınar KISACIK

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Can KOŞAY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Balahan MAKAY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Seza ÖZEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

C. Fırat ÖZKEÇECİ

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Yasemin ÖZSÜREKÇİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Kübra ÖZTÜRK

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Yusuf ÖZTÜRK

Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Polikliniği

M. Hakan POYRAZOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Bilim Dalı

Celal SAĞLAM

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Sema SAVCI

Dokuz Eylül Üniversitesi
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu

Hafize Emine SÖNMEZ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Betül SÖZERİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Ümraniye
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Romatoloji Kliniği

Doğan ŞİMŞEK

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Yılmaz TABEL

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eda TAHİR TURANLI

İTÜ Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji
ve Genetik Bölümü

Ela TARAKÇI

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

İlhan TEZCAN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk İmmünoloji Bilim Dalı

Edibe ÜNAL

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü

Ş. Erbil ÜNSAL

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı

Sibel YEL

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Çocuk Nefroloji Kliniği

Selçuk YÜKSEL

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı

Tablo 2. Otoinflamatuvar hastalıklarda genetik defekt ve klinik özellikler

Otoinflamatuvar Hastalık	Etkilenen Gen	Etkilenen Protein	Kalıtım Şekli	Klinik özellikler
Kriyopirin-ilişkili periyodik sendromlar				
FCAS	<i>NLRP3 (1q44)</i>	Kriyopirin: NOD-benzeri reseptör ailesi üyesi, inflammasom komponenti	OD	Ateş, soğukla ortaya çıkan döküntü, konjunktivit, artralji, yorgunluk
MWS	<i>NLRP3 (1q44)</i>	Kriyopirin	OD	Ateş, ürtiker benzeri döküntü, konjunktivit, artralji, sensorinöral sağırılık, amiloidoz
CINCAAs	<i>NLRP3 (1q44)</i>	Kriyopirin	OD	Ateş, ürtiker benzeri döküntü, üveit, papilödem, büyük eklemleri tutan deforme edici artrit, sensorinöral sağırılık, aseptik kronik meningoepidürit, amiloidoz
DIRA	<i>IL-1RN</i>	IL-1 reseptör antagonisti	OR	Püstüller döküntü, osteopeni, prematürite, respiratuvar distress, çoklu litik kemik lezyonları
Ailevi Akdeniz Ateşi	<i>MEFV (16p13.3)</i>	Pirin	OR	Ateş, serozit, artrit, artralji, döküntü, amiloidoz
PAPA	<i>PSTPIP1 (15q24-q25.1)</i>	CD2BP1	OD	Pausiartiküler piyojenik artrit, osteokartilajenöz eklem erozyonu, kistik akne, piyojenik abse
FCAS tip 2	<i>NLRP12</i>	NLRP12	OD	Soğukla ortaya çıkan ürtikeryal döküntü, olası sensorinöral işitme kaybı, hafif derecede inflamasyon
Blau Sendromu	<i>NOD2 (CARD15) (16q12.1-13)</i>	NOD2 (CARD-15)	OD	Aralıklı ateş, iktiyozis benzeri değişikliklerle seyreden granümatöz dermatit, simetrik granümatöz poliartrit, rekürren ciddi granümatöz panüveit
CARD-14 ilişkili püstüler psoriasis	<i>CARD-14 (17q25)</i>	CARD-14	OR	Püstüler psoriasis
TRAPS	<i>TNFRSF1A (12p13)</i>	P55 Tümör nekrozis faktör reseptör tip 1	OD	Şiddetli migratuvar kas ve eklem ağrısı, artrit, konjunktivit, periorbital ödem, sakroileit, serozit, amiloidoz
Mevalonat kinaz eksikliği (Hiper Ig D Sendromu)	<i>MVK (12q24)</i>	Mevalonat kinaz	OR	Ateş, yaygın polimorfik döküntü, artralji, karın ağrısı, ishal, oral aft, lenf nodu büyümesi
IL-36 reseptör antagonist eksikliği	<i>IL36RN</i>	IL-36 reseptör antagonisti	OR	Yaygın püstüler psoriasis
CANDLE	<i>PSMB8</i>	Proteazom komponenti	OR	Erken başlangıçlı rekürren ateş, döküntü, lipodistrofi
Majeed Sendromu	<i>LPIN2 (18p11.31)</i>	Lipin 2	OR	Rekürren multifokal osteomyelit, konjenital diseritropoietik anemi, kronik dermatoz

CANDLE: Yüksek ateş ve lipodistrofi ile seyreden kronik atipik nötrofilik dermatoz DIRA: İnterlökin-1 reseptör antagonist eksikliği CINCAAs: FCAS: Ailesel soğuk otoinflamatuvar sendrom MWS: Muckle-wells sendromu OD: Otozomal dominant OR: Otozomal resesif PAPA: Piyojenik steril artrit-piyoderma gangrenozum- akne sendromu SSS: Santral sinir sistemi TRAPS: Tümör nekrozis faktör reseptör asosiyasyon periyodik sendrom

VASKÜLİTLER

Çocukluk çağında vaskülitler multisistem tutulumun ön planda olduğu romatoloji, dermatoloji, kardiyoloji, nefroloji, nöroloji ve gastroenteroloji gibi birçok uzmanlık dalının birlikte bakımını gerektiren karmaşık bir grup hastalığı içermektedir. Damar tutulumunun yeri ve etkilenen damarın büyüklüğü, vasküler zedelenmenin boyutu ve altta yatan patoloji hastalık fenotipini ve şiddetini belirler. Vaskülitler enfeksiyon, malignensi, ilaç kullanımı veya SLE ya da juvenil DM gibi diğer romatolojik hastalıklara sekonder olabilir ya da herhangi bir nedene bağlı olmadan primer (idiopatik) olabilir. Bu bölümde çocukluk çağında görülen büyük damar vaskülitlerinden Takayasu arteriti, orta ve küçük boy arterleri etkileyen poliarteritis nodosa, orta boy ve küçük damarları etkileyen Wegener granülomatosisi patogenezi üzerinde durulacaktır.

Takayasu Arteriti

Takayasu arteriti (TA) aorta ve ana dallarını etkileyen granümatöz bir vaskülit olup, çocukluk çağında en çok adolesan döneminde görülür. Çocuklarda en sık etkilenen damarlar aorta, renal, subklavyen ve karotid arterlerdir. Nedeni bilinmemekle birlikte biyopsi ve otopsi örneklerinden patogeneze primer olarak T hücre ilişkili mekanizmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir. Patolojik olarak lezyonlarda dev hücreli arterit ve temporal arteritle benzer şekilde vasküler bölgede adventisyadan media tabakasına doğru ilerleyen granümatöz değişiklikler olur.

Genetik olarak TA ile ilişkili olduğu bilinen en iyi bölge HLA-B52'nin kodlandığı bölgedir. HLA genlerinin TA'ya yatkınlık yaratması patogeneze büyük damarlarda HLA yoluyla antijen tanıma sonrasında inflamasyonun başladığını düşündürmektedir. HLA-B*52:01 ile TA arasındaki ilişki farklı popülasyonlarda gösterilmiştir. Yakın zamanda yapılan tüm genom asosiyasyon çalışmasında TA ile HLA-DQB1/DRB1 lokusu arasında bağımsız bir ilişki olduğu bulunmuştur. HLA-B51 bölgesinde bulunan aminoasid zinciri büyük oranda HLA-B*52:01 ile aynı diziyeye sahip olmasına rağmen TA ile HLA-B51 ve Behçet hastalığı arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu durum bu iki genetik lokustaki sadece belirli bölgelerdeki aminoasitlerin lokalizasyonunun (67. ve 171. aminoasit) her iki hastalığa yatkınlığı belirlemede ayırıcı olmasından kaynaklanmaktadır. Yakın zamandaki tüm genom asosiyasyon çalışmalarının sonuçlarına göre Th1 hücrelerin aktivasyon ve proliferasyonu için önemli bir sitokin olan IL-12 ve otoimmün hastalıklarda önemli rolü olan Th17 hücrelerin gelişiminde görevli olan IL-23'ün ortak alt ünitesi olan IL12/23p40 proteinini kodlayan *IL12B* gen

bölgesinin TA'nın ortaya çıkışı ve ilerleyişinde anahtar rolü olduğunu ortaya koymaktadır. Th1 ve Th17 hücrelerin TA patogeneziinde önemli rolü vardır. Takayasu arteriti olan hastaların serumunda sağlıklı kontrollere göre IL-12p40 düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bazı enfeksiyöz etkenler TA'ya yatkınlık yaratmaktadır. Takayasu arteriti ortaya çıkışı ile *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu arasında ya da Hepatit B enfeksiyonu ile bir ilişki olduğunu genetik ve patolojik olarak gösteren çalışmalar vardır.

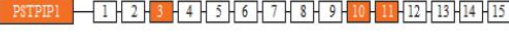
Takayasu arteritinde altta yatan esas patolojik mekanizma hala tam bilinmemekle birlikte yakın zamandaki gelişmeler hastalığın patofizyolojik boyutunun anlaşılmasında ilerleme sağlamıştır. Aortada temel tutulum adventisy media tabakasıdır ve bu tabakanın vasa vasorum kısmında inflamatuvar lezyonlar bulunur. Bu yüzden TA'nın patogeneziinde vasa vasorumda bulunan endotel hücrelerin aktivasyonundan sonra lenfositlerin inflamasyon bölgesinde toplandığı düşünülmektedir. Adventisy mediayı infiltre eden hücreler arasında doğal öldürücü (NK) hücreler, CD4⁺T hücreleri, CD8⁺T hücreleri, makrofaj ve nötrofiller bulunmaktadır. NK hücre ve cdT hücreler perforin ve hücre öldürücü lektin benzeri reseptör alt ailesi K (NKG2D) salgılayarak endotel hücrelerin apoptozuna neden olur. CD4⁺ hücre çeşidi olan ve IFN-γ salgılayan Th1 hücre de TA'nın patogeneziinde önemli rolü vardır. Çünkü IFN-γ granümatöz lezyon ve dev hücre oluşumunu sağlar. Takayasu aretriti olan hastalardan alınan periferik kan örneklerinde CD4⁺/CD8⁺ T hücre oranı artmıştır. Endotel hücrelerinde ve NK hücrelerde apoptotik sinyal molekülleri yüksek düzeyde eksprese olur. Takayasu arteriti olan hastaların aortasında adventisy media kısmında yüksek düzeyde MHC-I ve MHC-II'nin ve intraselüler adezyon moleküllerinin bulunduğu gösterilmiştir.

Takayasu arteriti olan hastalarda anti-epitel hücre antikor ve anti-aorta antikor bulunmasına rağmen, patogeneze bu antikorların işlevi net değildir. Ayrıca hastalarda antifosfolipid antikor varlığı da bildirilmiş olmasına rağmen bu otoantikorların TA olan hastalarda fonksiyonu net olarak bilinmemektedir. Takayasu arteritiinin patogeneziinde muhtemelen enfeksiyonların HLA molekülüne benzerlik göstermesi nedeniyle damar duvarında inflamasyonu tetiklediği sonrasında da kişinin kendi T hücrelerinin ve diğer inflamatuvar hücrelerin aktif hale geldiği ve otoantikorların da bu inflamasyonda rol aldığı düşünülmektedir.

Poliarteritis Nodosa

Poliarteritis nodosa (PAN) tipik olarak özellikle visseral, renal ve yumuşak dokuda bulunan orta boy ve küçük müküler arterlerin etkilendiği sistemik nekrotizan

Tablo 1. Tek-genli kalıtsal otoenflamatuvar hastalıklardan sorumlu genler ve sık görülen mutasyonlar (Devamı)

NLRP1 2AD		3	D142N, T260M, R284X, D294E, H304Y, P319R, R352C, F402L						
HIDS		2	delEx 2, L6fs, H20N /Q	3	delEx3, L29fs, L39P	4	E93fs, Y114fs, I119M	5	DelEx5, V132I, S135L, G140fs, A141fs, A147T, A148T, Y149X, L168fs, G171R
		6	W188 X, Q190f s, V203f s/A, N205 D, T209 A	7	G211A/ E R215Q	8	T237S, L246P, V250I	9	L265R, I268T, S272F, R277C/ H, P288L, V293M
		10	G309 S, T322 S, G326 R, S329 N/R, G336 S			1 1	D366F/ S, C367S, G376V, V377I, S378P, H380R, D386N, R388X		
PAPAs		3	R52Q	10	A23 OT	1 1	E250Q, E250K, D266N		
DIRA		2	N52KfsX25, Q54X	3	p.Asp72_Ile76de l, E77X, C91F			4	Q119X
MS		4	T180fs		7	A33 1S, P348 L, K38	9	p.Ser4 39, Trpfs* 15	

Yine göz muayenesi ve dört ekstremitede de nabız değerlendirilmesi kas-iskelet sistemi değerlendirilen bir çocuğun rutin fizik muayenesinin vazgeçilmez bir parçası olmalıdır.

Kas-iskelet sisteminin taranması amacıyla çocuğa değişik hareketler ve aktiviteler yaptırılarak kas-iskelet sistemi fonksiyonel olarak değerlendirilebilir. Fonksiyonel kas-iskelet muayenesi sırasında hangi hareketle hangi eklem değerlendirileceğine dair özet bilgiler Tablo 6'da verilmiştir.

Kas-iskelet sistem taramasını standardize etmek amacıyla pGALS adında (Paediatric Gait, Arms, Legs and Spine) genel fizik muayene tarama yöntemi önerilmiştir. pGALS tarama yöntemi öğrenmesi ve uygulaması kolay bir fizik muayene sistemidir. Çocuğa yapacağı hareketler gösterildiğinde oldukça kullanışlı bir yöntemdir. Okul çağı çocuklar için geçerliliği kabul edilmiştir ama bebekler ve küçük çocuklar için bazı komutların yerine getirilmesinde zorluklar vardır. Tablo 7'de pGALS tarama sistemi özetlenmiş olup, detaylı bilgi <http://www.pGALS.org> sitesinden elde edilebilir.

Fonksiyonel kas-iskelet muayenesi veya pGALS gibi kas-iskelet sistemi taramasında çocuk "tepeden tırnağa" gözden geçirilmiş olur. Bu muayeneler sırasında ağrı, asimetri, şişlik, hareket kısıtlılığı vs. gibi herhangi bir anormal bulgu belirlendiğinde o bölge daha detaylı bir şekilde muayene edilmelidir.

Eklem Değerlendirmesi

Eklem muayenesinde "bak, dokun ve hisset, hareket ettir, test et" prensibi uygulanır. Öncelikle istirahat durumunda eklem pozisyonu gözlenir, inspeksiyon eklem muayenesinin ilk adımıdır. Eklem yüzeyinin anatomik görünümü, sınırları, rengi, skar dokusu, büyüklüğü, kas kütlesi ve ekstremiteler uzunlukları inspeksiyonla değerlendirilir. Karşı eklemle kıyaslanarak boyut ve şekil farklılığı, asimetri varlığı araştırılır. Çocuğun istirahatte iken eklemi hangi pozisyonda tuttuğuna dikkat edilir.

İkinci basamakta cilt ısı, eklem şişliği ve hassasiyet açısından değerlendirmek için palpasyon yapılır. Eklem yüzeyine dokunularak ısı farklılığı var mı araştırılır. Diğer eklemle kıyasla ısı artışı varlığı enfeksiyon veya romatolojik bir hastalığa bağlı inflamasyonun göstergesidir. Aksine kompleks bölgesel ağrı sendromunda etkilenmiş ekstremiteler bölgesi etkilenmemiş bölgelere nazaran palpasyonla soğuk hissedilebilir. Şişme eklem normal yüzey belirteçlerinde değişikliğe yol açan eklem büyüklüğündeki her türlü artışı ifade eder. Şişme eklem içi sıvı birikimi, periartiküler sıvı varlığı, yumuşak doku değişiklikleri veya kemik hipertrofiğine bağlı olabilir. Şişme varsa karakteri belirlenmeye çalışılmalıdır. Sıvı varlığına işaret eden kistik veya akıcı bir şişlik daha çok eklem effüzyonu, ganglion, menisk kisti, bursal şişme veya abse varlığını düşündürür. Hamur ya da lastik kıvamında bir şişme sinovyal kalınlığa, sert, kemik hissi veren bir şişlik

Tablo 6. Fonksiyonel kas-iskelet muayenesi

Pozisyon veya Hareket	Değerlendirilecek Olan Özellik
Bağdaş kurup oturma	Kalça abduksiyon, eksternal rotasyon ve fleksiyonu ile diz fleksiyonu
Düz bir pozisyonda dizler üzerinde ayağa kalkma	Bacak ekstansiyonu, sırt ekstansiyonu, alt ekstremiteler kas gücü
Öne eğilme	Ön spinal kurvatur, skolyoz
Ayakkabı ve çorap çıkarma	Kalça ve diz fleksiyonu, el ve el bileği fonksiyonu
Elleri yükseğe kaldırma	Omuz ve dirsek hareket aralığı
Normal yürüme	Yürüme fazları: Topuk teması, basma, topuğun ayrılması, parmak ucunun ayrılması, salınım fazları
Parmak ucunda yürüme	Ayak baş parmağı ekstansiyonu, ayak bileği plantar fleksiyonu, kas gücü
Topukta yürüme	Ayak bileği dorsifleksiyonu, diz ekstansiyonu, entezde ağrı
Eller pronasyonda, kollar ekstansiyonda uzatma	Dirsek ekstansiyonu, omuz kas gücü
Yumruk yapma	Parmak fleksiyonu
Dua pozisyonu	El bileği ekstansiyonu, dirsek fleksiyonu, parmak ekstansiyonu
Başın üzerinden kolları uzatma	Omuz fleksiyonu
Omuzların üzerinden geriye doğru bakma	Servikal vertebra rotasyonu

Tablo 8. Herditer periyodik ateş sendromlarının klinik özellikleri ve genetik anormallikleri

Sendrom	Gen	Ayrııcı klinik özellik
AAA	MEFV	Artrit, peritonit, erizipel benzeri döküntü
TRAPS	TNFRS1A	Maküler gezici eritem, miyalji
HIDS	MVK	Eritematöz maküller, oral ve vajinal ülserler
FCAS	CIAS1	Soğukla tetiklenen belirtiler, ürtikeryal döküntü
MWS	CIAS1	Ürtikeryal döküntü, sensorinöral işitme kaybı
NOMID	CIAS1	Ürtikeryal döküntü, menenjit, kemik anormallikleri
CH	ELA2	MNS <200 mikrolitre, tekrarlayan oral enfeksiyonlar
PAPA	PSTPIP1/CD2BP1	Tekrarlayan artrit, pyoderma gangrenosum, akne

AAA: Ailesel akdeniz ateşi, TRAPS: Tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, HIDS: Hiper immunglobulin D sendromu, FCAS: Familial cold autoinflammatory syndrome, MWS: Muckle-Wells sendromu, NOMID: Neonatal-onset multisystem inflammatory disorder, CH: Cyclic hematopoiesis, PAPA: pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne syndrome, MNS: Mutlak nötrofil sayısı,

jüvenil spondiloartropatili hastalarda HLA-B27 varlığı tanımlanabilir bir hastalık için değerlendirmeye işaret eder. Ancak, normal toplumun %5-10'unda HLA-B27'nin pozitif olabileceği unutulmamalıdır. Genel popülasyonda HLA-B27 pozitif hastaların %1.3'ünde ankilozan spondilit gelişir.

Hereditör Periyodik Ateş Sendromları İçin Genetik Testler

Periyodik ateş sendromları kaynağı başka bir hastalıkla açıklanamayan, altı aylık bir periyotta en az üç veya daha fazla olan ve aralarında en az yedi gün süre olan ateş durumu olarak tanımlanır. Klinik özellikleri ve genetik anormallikleri ile ayrılabilen hereditör periyodik ateş sendromları Tablo 8'de verilmiştir.

KAYNAKLAR

- Mehta J. Laboratory testing in Pediatric Rheumatology. *Pediatr Clin N Am* 2012; 59: 263-84.
- Koulaouzidis A, Said E, Cottier R, Saeed AA. Soluble transferrin receptors and iron deficiency, a step beyond ferritin. A systematic review. *J Gastrointest Liver Dis* 2009; 18(3): 345-52.
- Akikusa J, Choo S. Laboratory investigations. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR (eds) *Textbook of Pediatric Rheumatology* (7th edition) Elsevier, Philadelphia, 2016, p 117-28.
- Fincher RM, Page MI. Clinical significance of extreme elevation of the erythrocyte sedimentation rate. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1581-83.
- Vila LM, Alarcon GS, McGwin G Jr et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort (LUMINA): XXIX. Elevation of erythrocyte sedimentation rate is associated with disease activity and damage accrual. *J Rheumatol* 2005; 32: 2150-5.
- Moore Jr C, Ormseth M, Fuchs H. Causes and significance of markedly elevated serum ferritin levels in an academic medical center. *J Clin Rheumatol* 2013; 19(6): 324-8.
- Uhlir CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem* 1999; 265(2): 501-23.
- Nigrovic PA, Fuhlbrigge RC, Sundel RP. Raynaud's phenomenon in children: a retrospective review of 123 patients. *Pediatrics* 2003; 111: 715-21.
- Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM et al. Prevalence, risk factors and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: a long term followup study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 647-57.
- Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology* 2007; 46: 1015-9.
- American Academy of Pediatrics Section on Rheumatology and Section on Ophthalmology: Guidelines for ophthalmologic examinations in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 1993; 92: 295-6.
- Craig WY, Ledue TB, Johnson AM, Ritchie RF. The distribution of antinuclear antibody titers in "normal" children and adults. *J Rheumatol* 1999; 26(4): 914-9.
- Linnik MD, Hu JZ, Heilbrunn KR, Strand V, Hurley FL, Joh T. Relationship between anti-double-stranded DNA antibodies and exacerbation of renal disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1129-37.
- Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1974-84.
- Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology* 2002; 41: 1428-35.
- 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: 3554-62.

Tablo 1. Jüvenil idiyopatik artrit ILAR sınıflaması**Sistemik başlangıçlı JİA**

Tanım: En az 2 hafta devam eden ve en az 3 gün intermitan vasıfta olduğu dökümanate edilen ateşin eşlik ettiği bir ya da daha çok eklemde artrit ve aşağıdakilerden en az bir tanesinin varlığı:

1. Gelip geçici (sabit olmayan) eritematöz döküntü
2. Yaygın lenfadenopati
3. Hepatomegali ve/veya splenomegali
4. Serozit

**Dışlama:* 1, 2, 3, 4

Oligoartiküler JİA

Tanım: İlk 6 ay içinde 4 ve daha az eklemi etkileyen hastalık. İki alt grubu tanımlanmıştır:

Persistan oligoartrit: Tüm hastalık seyri boyunca 4'ten fazla eklemi tutmayan

Uzamış oligoartrit: İlk 6 aylık oligoartiküler gidişten sonra 4'ten çok eklemi etkileyen hastalık

**Dışlama:* 1, 2, 3, 4, 5

RF negatif poliartiküler JİA

Tanım: Hastalığın ilk 6 aylık seyri içinde 5 veya daha fazla eklemi etkileyen artrit; RF testinin negatif olması

Dışlama: 1, 2, 3, 4, 5

RF pozitif poliartiküler JİA

Tanım: Hastalığın ilk 6 aylık seyri içinde 5 veya daha fazla eklemi etkileyen artrit; en az 3 ay ara ile tekrarlanan 2 veya daha fazla RF testinin pozitif olması

**Dışlama:* 1, 2, 3, 5

Psöriatik artrit

Tanım: Artrit ve psöriazis, veya artrit ve aşağıdakilerden en az bir tanesinin varlığı:

1. Daktilit
2. Tırnaklarda noktanma veya onikolizis
3. Birinci derece akrabada psöriazis

**Dışlama:* 2, 3, 4, 5

Entezit ilişkili artrit

Tanım: Artrit ve entezit veya aşağıdakilerden en az ikisinin varlığında artrit veya entezit:

1. Sakoiliak eklem duyarlılığı ve/veya inflamatuvar spinal ağrı
2. HLA B27 pozitifliği
3. > 6 yaş erkek
4. Akut ön üveit (genellikle ağrı, kızarıklık ve fotofobinin eşlik ettiği)
5. Birinci derece akrabada ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, sakroiliitin eşlik ettiği İnflamatuvar barsak hastalığı, Reiter sendromu veya akut ön üveit

**Dışlama:* 1, 4, 5

Sınıflandırılmayan JİA

Tanım: Yukarıdaki hiçbir tanımlamaya uymayan veya birden çok tanımlamaya uyan artrit

***Dışlama ölçütleri**

1. Psöriazis veya birinci derece akrabada psöriazis öyküsü
2. 6 yaşından büyük HLA-B27 pozitif erkek hastada artrit
3. Birinci derece akrabada ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, sakroiliitin eşlik ettiği İnflamatuvar barsak hastalığı, Reiter sendromu veya akut ön üveit
4. En az 3 ay ara ile tekrarlanan 2 veya daha fazla RF IgM testinin pozitif olması
5. Sistemik JİA bulgularının varlığı

RF negatiftir. Yüksek sedimantasyon hızı ve süregelen inflamasyonun diğer bulguları eşliğindeki düşük ve hatta normal trombosit sayısı lösemi veya sepsis gibi farklı bir tanıyı ya da tüketim koagülopatisi ile komplike olmuş JİA'yı düşündürmelidir. Sistemik artriti olanlarda orta şiddette koagülopati görünürde sıktır. Ancak hastaların küçük bir kısmında hastalığın erken döneminde makrofaj aktivasyon sendromu (MAS ya da Hemofagositik sendrom) gelişebilir. MAS yaşamı tehdit edici bir hastalıktır. Bu hastalarda tipik olarak; orta/ağır dissemine intravasküler koagülasyon (trombositopeni, artmış fibrin yıkım ürünleri, artmış fibrin d-dimer, azalmış fibrinojen, uzamış protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı) vardır. MAS'lı hastalarda ayrıca belirgin olarak azalmış eritrosit sedimantasyon hızı, ağır anemi, lökopeni, karaciğer fonksiyon bozuklukları (düşük albumin ve artmış transaminaz düzeyleri) ve hiponatremi görülür. MAS poliartritli hastalarda da bildirilmiş ve özellikle EBV gibi viral enfeksiyonlar, NSAİD gibi ilaçlar, biyolojik ilaçlar, intramusküler altın preparatları ve sülfasalazin'e bağlı olarak gelişebileceği öne sürülmüştür. MAS'ın görülmesi için hastaların tipik sistemik başlangıçlı dönemde olmasına gerek yoktur. Hastalarda süregen ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve ensefalopati vardır. Kesin tanı için kemik iliği aspirasyonu ve doku biopsilerinde hemofagositozun gösterilmesi yardımcı ise de artık bir koşul olarak sayılmamaktadır (Resim 6). Yakın zamanda PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization), CARRA (Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance) ve PRCS (Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group) işbirliği ile gerçekleştirilen bir çalışmada MAS ile komplike olan ve olmayan 428 sistemik JİA hastasının verileri gözden geçirilmiş ve çok basamaklı değerlendirmeler sonucu MAS sınıflandırma

Tablo 4. Sistemik JİA'da MAS sınıflandırma ölçütleri

Sistemik JİA olduğu bilinen veya şüphelenilen ateşli bir hasta aşağıdaki ölçütleri karşılıyorsa ise MAS tablosunda olarak sınıflandırılır:

Ferritin > 684 ng/ml

ve

Aşağıdakilerden herhangi ikisi†:

Trombositler $\leq 181 \times 10^9 /L$

AST > 48 u/L

Trigliserid > 156 mg/dL

Fibrinojen ≤ 360 mg/DI

†Laboratuvar anormalliklerini açıklayacak eşlik eden immün aracılı immuntrombositopeni, infeksiyöz hepatit, visseral leishmaniazis veya ailesel hiperlipidemi gibi durumlar olmamalıdır!

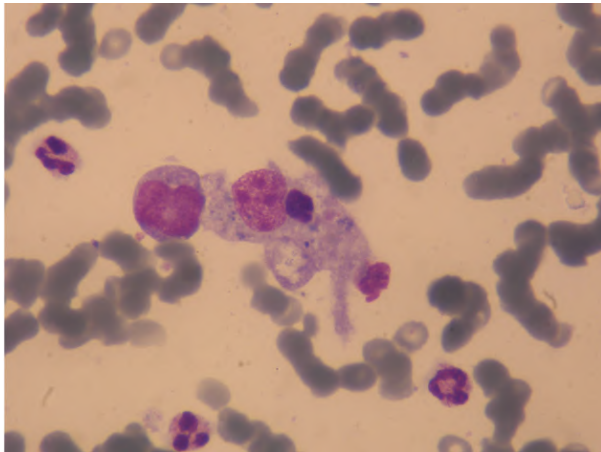
ölçütleri belirlenmiştir. Buna göre en belirleyici ölçüt yüksek ferritin düzeyi olup ayrıca trombosit ve fibrinojen değerlerinde düşüş ile AST ve trigliserid değerlerinde yükselme parametrelerinden herhangi ikisinin daha varlığı hastanın MAS tablosunda olduğunu göstermeye yeterli bulunmuştur. Bu parametreler içinde dikkati çekmesi gereken nokta hastanın henüz trombositopeniye girmeden trombosit sayısındaki rölatif düşüşün MAS için önemli bir uyarıcı olduğudur (Tablo 4).

Sistemik başlangıçlı JİA'lı hastalarda genellikle üveit görülmez. JİA'ya ikincil olarak gelişen AA tipi amiloidoz hastalığın önemli komplikasyonlarından biri idi. Biyolojik ilaçların kullanılması ile birlikte amiloidoz görülme sıklığı nerede ise kaybolmuştur.

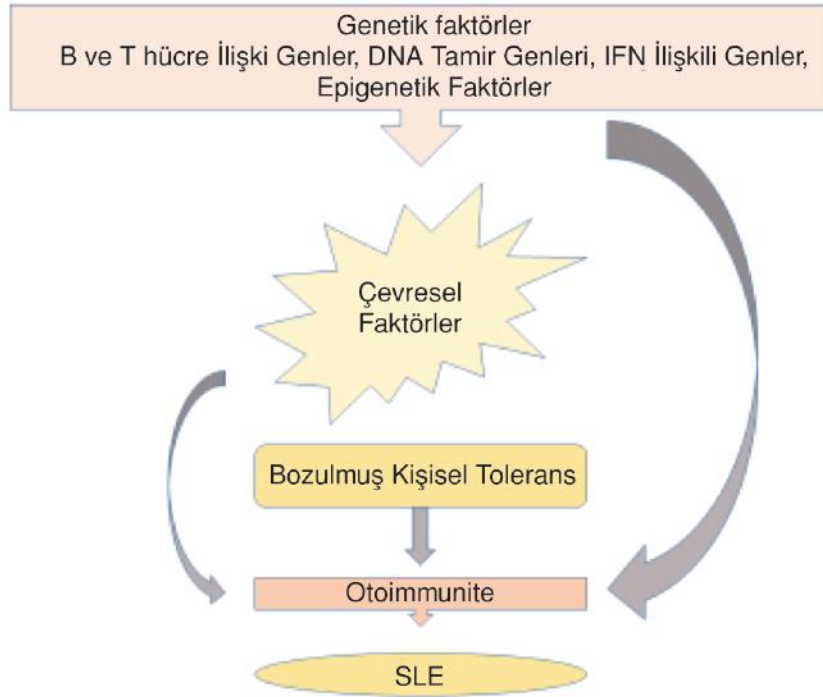
Bu hastalarda büyüme-gelişme geriliği sıklıkla görülür. Bu durum aktif hastalık, yetersiz beslenme ve kullanılan kortikosteroidlere bağlı olabilir. Ancak aktif hastalığın kontrol altına alınması ve remisyona ile birlikte normal büyüme yakalanabilir. Juvenil idiyopatik artritisli hastalarda mortalite oranı Amerika'da %1'in altındadır. Ancak sistemik JİA'lılarda 15 yıllık yaşam %86'yı geçmemektedir.

Entezit ilişkili Artrit

Bu grupta yer alan hastalar özellikle son 20 yıldan bu yana pediatrik romatolojinin önemli tartışma konularından birisini oluşturmaktadır. Çünkü bu çocuklar hem JİA özelliklerini hem de juvenil spondilartropati özelliklerini taşımaktadır. Bu grupta yer alan hastaların tanımlanması amacı ile bugüne dek *Tip II oligoartiküler JRA*, *geç başlangıçlı juvenil kronik artrit*, *SEA (seronegativite entezopati ve artropati) sendromu*, *HLA B27 ile birlikte olan*



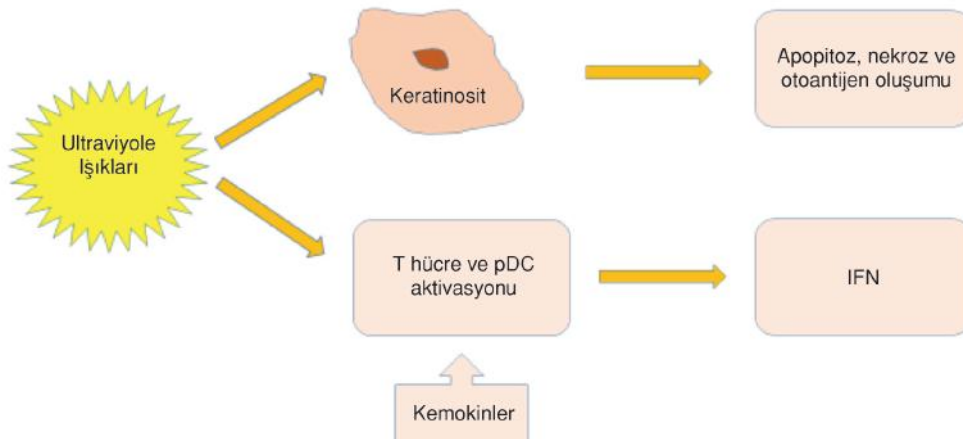
Resim 6 • Sistemik Juvenil idiyopatik artritisli 9 yaşındaki bir erkek olguda oluşan makrofaj aktivasyon sendromunun kemik iliği aspirasyonu görüntüsü.



Şekil 2 • Genetik faktörler ve epigenetik faktörler ile çevresel faktörlerin etkileşimiyle bağışıklık sisteminde anormal yanıt gözlenir. Bu yanıt kişinin kendi antijenlerine karşı antikor üretmesi ve otoimmünite ile sonuçlanır.

fotosensitivite, döküntü, sistemik hastalık aktivasyonu arasında ilişki gösterilmiştir. UV-B ışınları keratosit hasarına yol açarak, reaktif oksijen radikallerinin oluşumuna ve nükleer antijenlerin otoantijen gibi davranmasına yol açar. Oluşan bu reaktif oksijen radikallerinin temizlenmesinde glutatyon-S-transferaz enzim ailesinin üyesi olan glutatyon-S-transferaz-M1 (GSTM1) görevlidir. Bu enzimin homozigot mutasyonunun beyaz ırkda artmış lupus riski ile ilişkisi gösterilmiştir. Bilindiği gibi fotosensitivite lupusun tanı kriterleri arasındadır. Fotosensitivitenin nedeni UV ışınlarına bağlı keratosit apoptozuna ve ciltte artmış inflamatuvar hücre infiltrasyonuna

bağlanmaktadır. Cilt lezyonları histopatolojik olarak incelendiğinde CD4 T hücrelerin ve plazmositik dendritik hücrelerin arttığı gözlenir. Artan plazmositik dendritik hücrelerden salınan interferon-alfa lupusun patogenezinde sorumlu tutulmaktadır. Yapılan son çalışmalarda UV hasar sonucunda bazı kemokinlerin üretildiği (CXCL9, CXCL10, CXCL11 gibi) gösterilmiş ve bu kemokinlerin de T hücre ve plazma dendritik hücreleri aktive ederek interferon salınımını ve interferon (IFN) ilişkili gen ekspresyonunu artırttığı gösterilmiştir. Ayrıca CCL5, CCL20 ve CCL27 kemokinlerinin de inflamasyonda sorumlu tutulmaktadır (Şekil 3).



Şekil 3 • Ultraviyole ışınları bir yandan apoptoz, nekroz, otoantijen oluşumuna yol açarken bir yandan da immün hücreleri aktive ederek interferon üretimini sağlar.



Resim 1 • Malar raş lezyonu olan erkek çocuğu.

Subakut kütanöz lupus lezyonlarına erişkin yaş grubunda daha sık rastlanır. Anüler lezyon ve papülosukalmöz/psörisiform lezyon olmak üzere iki formu vardır. Genelde yüzde ve üst ekstremitelerde bulunur ve skar bırakmadan iyileşir. İlaça bağlı subakut kütanöz lupus lezyonları bildirilmiştir. Subakut kütanöz lupus bulguları olan hastalarda anti-Ro/SSA tespit edilebilir.

Kronik kütanöz lupus eritematozus diskoid lezyon olarak karşımıza çıkar. Erişkin yaş grubuna göre daha az oranda görülür. Çocukluk yaş grubunda sistemik semptomlar olmadan diskoid lupusun görülmesi nadirdir. Genelde yüz, skalp veya kulak yerleşimlidir (Resim 2). Skalptaki lezyonlara saç kaybı eşlik eder. Diskoid lezyonlar atrofi, skar ve pigmentasyon değişikliği ile iyileşen, çeşitli büyüklüklerde, eritematöz lezyonlardır. Lupus pannikülit, 'chilblain' lupus kronik kütanöz lupus eritematozusun nadir formlarıdır.

Nonspesifik cilt lezyonları (kütanöz vaskülit, fotosensitivite, oral ve nazal ülserler, alopesi, livedo retikularis, Raynoud fenomeni) lupus dışında diğer inflamatuvar hastalıklarda da görülebilir.

Fotosensitivite yüz, ekstremiteler ve boyun gibi güneş gören yerlerdeki lezyonların güneş ile daha kötü hal alması olarak tanımlanır. Lupus dışında dermatomyozitte de gözlemlenebilir.

Kutanöz vaskülit genelde küçük damarları tutan lökostatik vaskülit şeklindedir. Yüzde, ayak tabanı, avuç içinde peteşi veya palpal purpura olarak kendini gösterir. Oral ve nazal ülserler genelde hastalığın aktif döneminde görülür. Genelde ağrısız, çok sayıda olup, yanak mukozası, dudak ve nazal septuma yerleşirler ve kanama eğilimi gösterirler. Skar bırakmayan alopesi lupusta sık



Resim 2 • Çenede diskoid lezyonu olan kız çocuğu

görülür ama lupus için tipik olmayan bir cilt bulgusudur. Livedo retikularis antifosfolipid sendromu olan hastalarda sıklıkla görülür. Alt ekstremitelerde eritemli, siyanotik renk değişikliği olarak kendini gösterir. Raynoud fenomeni ise özellikle parmaklarda görülen, duygusal stres veya soğukla olan üç fazlı renk değişikliği olup (solukluk, siyanoz, hiperemi), hastalık aktivitesi ile ilişkisi bilinmemektedir. Ayrıca lupus hastalarında büllöz lezyonlar, akantozis nigricans, ürtikeryal vaskülit görülebilir.

Cilt lezyonlarının tanısı için dikkatli bir fizik muayene gerekmektedir. Tanı için histopatolojik incelemeler yardımcı olabilir. Akut cilt lezyonlarında dermal-epidermal birleşme bölgesinde ödem, damar ve follikül çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu ve kronik lezyonlarda ise hiperkeratoz folliküler tıkaçlar ve cilt eklerinde atrofi gözlemlenebilir. İmmunofloresan incelemede dermo-epidermal bileşkede bant şeklinde IgG, IgM, C3 birikimi saptanabilir (lupus bant testi).

Kas-İskelet Sistemi

Kas iskelet tutulumu hastalığın kendi doğasında olsa da kullanılan tedavilerin yan etkisi olarak da karşımıza çıkabilir. Artralji, artrit, tenosinovit en sık görülen bulgulardır. Artrit %80 oranında görülür. Simetrik, poliartiküler tipte olup, büyük ve küçük eklemleri bir arada etkileyebilir. Artrite genellikle sabah sertliği eşlik eder ve deformite bırakmadan iyileşir. İlerleyen yıllarda ise steroid tedavisine bağlı avasküler nekroz, osteoporoz, steroid miyopatisi gibi kas iskelet patolojileri karşımıza çıkabilir.

Renal Bulgular

Renal tutulum ciddi morbidite ve mortalite nedenidir. Pediatrik lupus hastalarının %50-75'inde renal tutulum görülür ve genelde tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde bulgu

çalışmada Raynaud fenomeni olan çocukların yaklaşık %30'unda aFLa pozitif bulunmuştur.

Antifosfolipid sendromuna bağlı tipik nörolojik bulgu iskemik inme ve serebral ven trombozudur. Çeşitli hareket bozuklukları, epilepsi, migren, psodotümör serebri, kognitif defektler, psikiyatrik hastalık, transvers myelit, multiple skleroz benzeri hastalık, sensörinöral işitme kaybı ve Guillain-Barre sendromu aFLa varlığıyla ilişkili olarak bildirilmiştir. Bu semptomlar muhtemelen trombotik olmayan immün aracılı mekanizmalarla gelişmektedir. Antifosfolipid sendromlu çocuklarda en sık görülen trombotik olmayan nörolojik belirtiler migren tipi baş ağsı (%7), kore (%4) ve nöbettir (%3). Sistemik lupus eritematosuslu hastalarda aFLa varlığıyla kore arasında ilişki gösterilmiştir, ancak diğer nöropsikiyatrik bulgularla ilişki net değildir. Sistemik lupus eritematosus hastalarında görülen kognitif bozuklukla aFLa arasındaki ilişkide net tanımlanamamıştır. aFLa nörolojik hastalıklar içinde tedavi edilebilir bir neden olmasından dolayı açıklanamayan nörolojik bulgusu olan hastalarda aFLa bakılması önerilir.

Antifosfolipid sendromlu yetişkin hastalarda kardiyak sorunlar siktir ancak çocuklarda bu konuda yeterli veri yoktur. En sık kardiyak sorunlar kapak hastalığı, koroner arter hastalığı, kardiyomyopati ve intrakardiyak trombüstür. Non-bakteriyel intrakardiyak vejetasyonlu, miyokard infarktüsü çocuk olgular bildirilmiştir.

Antifosfolipid sendromunun en sık akciğer bulgusu pulmoner emboli ve infarktüstür. Pulmoner emboli nedeniyle hematolojik değerlendirme yapılan hastalarda aFLa pozitifliği saptanabilir. Tekrarlayan pulmoner embolizm nadiren pulmoner hipertansiyona (HT) neden olur.

Antifosfolipid sendromu ilişkili böbrek hastalığı hem arterioller hem de glomerüler kapillerleri tutan trombotik bir mikroanjiopatidir. Klinik bulgular hipertansiyon, akut böbrek yetmezliği, proteinüri ve son dönem böbrek yetmezliğidir. Çocuk hastalarda yetişkin hastalardan daha az böbrek tutulumu görölse de, Tayvan'da yapılan bir çalışmada SLE'li çocukların böbrek biyopsilerinin %16'sında AFS'a bağlı böbrek tutulumu gösterilmiştir.

Katastrofik antifosfolipid sendrom (KAFS) nadir görülen, ancak ciddi ölüm riski olan bir AFS kliniğidir. Çoklu organ yetmezliğine yol açan çok sayıda küçük damar tıkanıklığıyla karakterizedir. En sık böbrek, akciğer, santral sinir sistemi, kalp ve cilt tutulur. Bu sendrom en az üç organ ya da doku tutulumu, küçük damar tutulumunun histopatolojik kanıtı ve aFLa varlığının gösterilmesiyle tanınır (Tablo 3). aFLa pozitifliği ve küçük damar tıkanıklığının patolojik kanıtının gösterildiği en az üç organ sistemi ve/veya dokunun tutulduğu

Tablo 3. Katastrofik antifosfolipid sendrom sınıflandırma kriterleri

1. Üç ya da daha fazla organ, sistem ve/veya doku tutulumu
2. Klinik bulguların eş zamanlı ya da bir haftadan daha kısa sürede gelişmesi
3. En az bir organ/dokuda küçük damar tıkanıklığının histopatolojik olarak doğrulanması
4. Laboratuvar yöntemleriyle antifosfolipid antikor varlığının gösterilmesi

Kesin Katastrofik AFS

- Dört kriterin de bulunması

Olası Katastrofik AFS

- Sadece iki organ, sistem ve/veya dokunun katılması dışındaki diğer ölçütlerin hepsinin bulunması
- Katastrofik AFS'ten önce aFLa varlığı hiç test edilmemiş hastanın erken ölümünden dolayı altı hafta arayla laboratuvar doğrulaması olmaksızın diğer ölçütlerin bulunması
- 1, 2 ve 4 ölçütlerin varlığı
- 1, 2 ve 4 ve antikoagülan tedavisine rağmen üçüncü bir olayın bir haftadan fazla fakat bir aydan az bir zamanda gelişmesi

hızlı gelişen bir klinik sendromdur. Sınıflandırma ölçütleri 2002'de tanımlanmış 2010'da gözden geçirilmiştir.

Uluslararası KAFS kayıtlarında yer alan 446 hastanın 45'i (%10) pediatrik hastadır. Bu hastaların büyük çoğunluğu (%87) önceden başka klinik bulgu olmaksızın KAFS kliniğiyle başvurmuştur. Hastaların üçte birinde SLE tespit edilmiştir. Katastrofik antifosfolipid sendromlu çocuk hastaların çoğunda trombositopeni gözlemlenmiştir. Tetik çeken faktörler ise enfeksiyon, malignite, cerrahi girişim ve SLE alevlenmesidir. Pediatrik KAFS hastalarında ölüm riski yetişkin hastalardan yüksek bildirilmiştir.

LABORATUVAR DEĞERLENDİRMESİ

Klinik pratikte bakılabilen aFLa'lar LA, aKLa ve anti-β2GPIa'dır. Tanıda 12 hafta arayla bu antikorların pozitif olması çok önemlidir. aFLa'lar bakılacağı dönemde enfeksiyon geçirmemiş olması tercih edilir. En spesifik olan antikor aKLa'dır ve sıklıkla ELİSA yöntemiyle değerlendirilir. Anti-β2GPIa trombozla daha ilgili bölge olduğu için ölçümü önemlidir, ancak standardizasyon sağlanması güçtür. Hem aKLa hem de anti-β2GPIa'lar için IgG tipi antikorlar IgM'den daha önemlidir. LA ölçümü fonksiyonel değerlendirme gerektirir. LA yüksekliği diğer

Tablo 3. Juvenil idiyopatik inflamatuvar miyozitlerde görülen otoantikörler

Otoantikör	Sıklık	İlişkili JiİM	Kısa Klinik Bilgi
MİYOZİT-SPESİFİK OTOANTİKÖRLER			
Anti-p155/140 (TIF1-f)	%23-30	JDM ve Overlap	Daha kronik seyir gösterirler. Yoğun fotosensitif cilt döküntüleri, periungual kapiller değişiklikler, cilt ülserleri ve yaygın lipodistrofi ile ilişkilidir. Erişkindekinin aksine malignite ile ilişkili değildir.
Anti-MJ (NXP-2)	%20-25	JDM	Sık kas krampları, disfoni, eklem kontraktürleri ve monosiklik seyir. Daha ağır hastalık seyri: kalsinozis, sık kas atrofisi, gastrointestinal ülserasyon
Anti-aminoasıl tRNA sentetaz (Jo1 sentetaz ve non- Jo1 sentetaz)	%2-4	JDM, JPM ve Overlap	JPM (%9) ve overlap miyozitlerinde (%8-13) daha sıktır. İnterstisyel akciğer hastalığı, artrit, Raynaud, ateş ve makinist eli ile birlikte sık görülür. Mortalite ile en sık ilişkili (İnterstisyel akciğer hastalığına bağlı)
Anti-SRP (signal recognition particle)	%1	JPM	JPM'de daha sık (18%). En sık Afrikan-Amerikan JPM'li kızlarda görülür. Ağır proksimal ve distal güçsüzlük, sık düşme atakları, Raynaud, çok yüksek CK değerleri ve kronik hastalık gidişi ile ilişkili. Ayrıca kalp tutulumu ile de ilişkili. Erişkinlerde olduğu gibi bu antikoru taşıyan hastalar pek çok tedaviye cevapsız
Anti-Mi-2 (NuRD)	%2-13	JDM ve Overlap	Klasik cilt bulguları ile giden JDM (Gotttron papülleri, heliotrop döküntü ve malar döküntü). En sık Latin hastalarda görülür. Hafif hastalık ile ilişkili.
Anti-CADM-140 (MDA 5)	Bilinmiyor	JDM	Mortalitesi yüksek olan hızlı progresif interstisyel akciğer hastalığı ve ağır cilt ülserleri ile giden DM ve amiyotik DM ile ilişkilidir!
Anti-SAE	%0.2	JDM	JDM cilt bulguları ile ilişkili. İnterstisyel akciğer hastalığı oranı düşük.
MİYOZİT-İLİŞKİLİ OTOANTİKÖRLER			
Anti-U1RNP	%5-10	JDM, JPM ve Overlap	JPM (%12) ve overlap miyozitte (%20-27) daha sık. Artrit, Raynaud fenomeni ve sklerodaktili ile ilişkili
Anti-Ro	%2-6	JDM, JPM ve Overlap	Overlap miyozitte (%8-15) daha sık. Hakkındaki klinik bilgimiz azdır.
Anti-PM-Scl	%1-4	JDM, JPM ve Overlap	JPM (%6) ve overlap miyozitte (%10-25) daha sık. Erişkinlerde Raynaud, interstisyel akciğer hastalığı, artrit ve özefagus dimotilitesi ile ilişkili
Anti-Ku	%0.2	JDM, JPM ve Overlap	Overlap miyozitte (%2). daha sık. Erişkinlerde Raynaud, artralji, miyalji, disfaji ile ilişkili. İnterstisyel akciğer hastalığı az. Steroide cevap iyi.
Diğer: anti-U2-, U3- veya U-5-RNP; anti-La; anti-Sm; anti-Th	%<1	JDM, JPM ve Overlap	Her bir antikör overlap miyozitte daha fazla (%1-10). Kliniğe katkısı hakkında bilgimiz azdır.
Otoantikör olmayan	%28-57	JDM, JPM ve Overlap	Rölatif olarak daha hafif hastalık

sistem tutulumuna sekonder normokrom normositer anemi gelişebilmektedir.

Radyolojik olarak batin ve üriner sistem ultrasonografisi ile SSS tutulumunda MR ve BT yardımcıdır.

Patoloji

Hem cilt biyopsisinde hem de böbrek biyopsisinde IgA'nın depolanması tipiktir. Tutulum saptanan yerlerden alınan biyopsilerde lökositoklastik küçük damar vaskülit bulguları vardır. HSP/IgAV nefriti lezyonlarının ISKDC'ye (International Study of Kidney Disease in Children) göre sınıflaması Tablo 2'de verilmiştir.

TANI VE AYIRICI TANI

HSP/IgAV tanısında 2008 yılına kadar 1990'da yayımlanan ACR kriterleri kullanılmakta idi (Tablo 3). Bu kriterlere göre dört kriterden iki veya daha fazlasını taşıyan hastalarda HSP tanısında %87.1 duyarlılık ve %87.7 özgüllük bildirilmektedir. Günümüzde artık Ankara 2008 kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 3). Burada ise purpura ana kriter olmak üzere diğer dört kriterden en az birinin varlığı %100 duyarlılık ve %87 özgüllükle HSP/IgAV tanısı koydurmaktadır. Ancak ana kriter olan purpura yok veya tipik değilse, patolojik korelasyon gerekliliği vurgulanmaktadır. IgA vaskülitinde ayırıcı tanı Şekil 2'de verilmiştir.

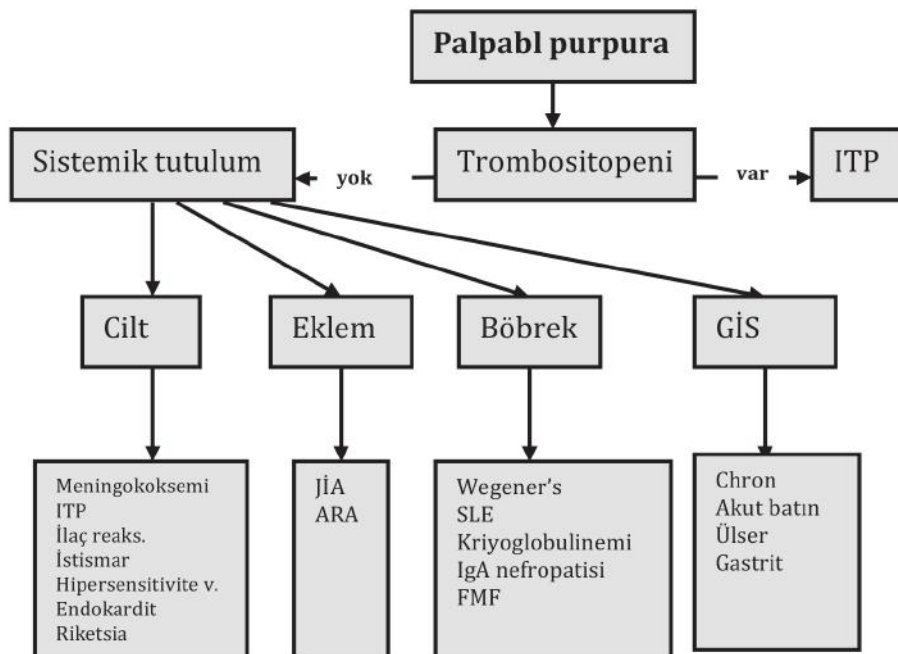
Tablo 3. Henoch Schönlein purpurası tanı kriterleri

EULAR/PRINTO/PRESS (2008)*	ACR (1990)**
Purpura	1. 20 yaş altında başlangıç
1. Karın ağrısı	2. Palpabl purpura
2. Histopatoloji	3. Akut karın ağrısı veya GIS kanaması
3. Artrit/Artralji	4. Cilt biyopsisinde lökositoklastik vaskülit
4. Böbrek tutulumu	

*Purpura ana kriter olmak üzere (purpura tipik değil ise biyopside IgA depolanmasının gösterilmesi gerekir) diğer 4 kriterden en az birisi; **4 kriterden en az üçünün varlığı

TEDAVİ

IgA vaskülitinde (HSP'de) çocuklarda %94, erişkinlerde %89 oranında kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Bu nedenle döküntü ve artrit/artraljide semptomatik tedavi yeterlidir. Semptomatik tedavide hidrasyon, analjezi, kaşıntılı döküntüde antihistaminikler ve yatak istirahati sağlanması yeterlidir. Ancak akut dönemde morbidite ve mortaliteyi belirleyen ağır GIS tutulumunda ve geç dönem sekellerde önemli olan ciddi böbrek tutulumunda başta steroidler olmak üzere immünsupresifler, dapson,



Şekil 2 • HSP/IgAV'de tanı ve ayırıcı tanı yaklaşım.



Resim 2 • Aynı hastanın sol ayağının yandan görünümünde ağrılı purpurik lezyonlar ile birlikte livedo retikularis görünümü.

çok hematüri, proteinüri, hipertansiyon, akut böbrek hasarı, renal-perirenal hematomlar şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Nörolojik tutulum hem merkezi hem periferik tutulum olarak belirlenebilir. Özellikle mononöritis multipleks, fokal defektler, hemipleji, görme kayıpları ve organik psikozlar hastalıkla birlikte olabilen nörolojik bozukluklardır. Diğer sistem tutulumlarında erkek çocuklarda testis tutulumu ve iskemik kalp hastalıklarının ortaya çıkışı, solunum sistemi tutulumu da gelişebilecek klinik durumlardandır.



Resim 3 • Bacakta ağrılı, nodüler ve nekrotik lezyonlar (Doç. Dr. Levent Taşlı arşivinden).

İlk başvuru anındaki semptom ve bulgulara bakıldığında farklı kohort çalışmalarının birbirine yakın sonuçlar verdiği dikkat çekmektedir. Erişkin kohort çalışmaları ile karşılaştırıldığında ise çocuklarda başlangıçta konstitüsyonel semptomlar ile cilt bulgularının daha ön planda olduğu söylenebilir (Tablo 1).

Ayrıcı tanı döküntünün karakteri, organ tutulumunun varlığı ile yakın ilişkilidir. Döküntü karakteri ve lokalizasyonu farklı olsa da IgA vaskülit (HSP) ve sistemik PAN'daki cilt bulguları birbirleri ile karışabilir (Resim 1). Livedoid patern varlığı, ağrılı nodüler lezyonlar, uçlardaki nekrotik lezyonlar PAN'ı diğer vaskülitlerden daha önce akla getirmelidir (Resim 1, 2 ve 3). Bununla birlikte bakteriyel endokarditli hastalarda mikroembolizme bağlı uçlardaki nekrotik lezyonlar ayırıcı tanıda unutulmaması gereken önemli bulgulardandır. Kalp tutulumu gerçekleşmiş bir PAN olgusu Kawasaki hastalığı ile de kolaylıkla karışabilir. Benzer şekilde otoinflamatuvar sendromların PAN'ı taklit edebileceği unutulmamalıdır.

Özen ve arkadaşları tarafından çocukluk çağı PAN için düzenlenen son sınıflandırma kriterlerine göre histopatolojik olarak daha ön planda orta çaplı arterlerde veya küçük çaplı arterlerde nekrotizan vaskülit bulgusu ya da anjiyografi ile gösterilmiş daha ön planda orta çaplı arterlerde veya küçük çaplı arterlerde anevrizma, darlık (stenoz) veya tıkanma (oklüzyon) saptanması zorunlu olarak kabul edilmiştir (Resim 5 ve 6). Bu zorunlu kriterlerden herhangi birine ilave olarak sıralanan 5 kriterden (cilt tutulumu, myalji/kas hassasiyeti, hipertansiyon, periferik nöropati, böbrek tutulumu) sadece birinin varlığı sınıflandırma için yeterli kabul edilmiştir (Tablo 2).

Zorunlu kriterlerden olan histopatolojik veya anjiyografik bulguya ilave olarak bir diğer kriter varlığında hassasiyet %89,6, özgüllük %99,6 bulunmuştur (c-PAN Ankara 2008 sınıflama tanımı).



Resim 4 • Ağrılı, nodüler ve nekrotik lezyonun yakından görünümü (Doç. Dr. Levent Taşlı arşivinden).

Tablo 3. İVİG direnci ve KAA riskini ön görmek için kullanılan skorlama sistemleri

Kobayashi Skoru	Puan	Egami Skoru	Puan	Sano Skoru	Puan
AST $\geq$ 100 U/L	2	ALT $\geq$ 80 U/L	2	AST $\geq$ 200 U/L	1
Sodyum < 133 mmol/L	2	Ateş günü $\leq$ 4	1	Total bilirubin $\geq$ 0.9 mg/dl	1
Ateş günü $\leq$ 4	2	CRP $\geq$ 8 mg/dl	1	CRP $\geq$ 7 mg/dl	1
CRP $\geq$ 10 mg/dl	2	Yaş < 6 ay	1		
Nötrofiller $\geq$ %80	1	Trombosit $\leq$ 300.000/mm ³	1		
Yaş $\leq$ 1 yıl	1				
Trombosit $\leq$ 300.000/mm ³	1				
Kobayashi skor: 0-3 puan: düşük risk, $\geq$ 4 puan: yüksek risk					
Egami skor: 0-2 puan: düşük risk, $\geq$ 3 puan: yüksek risk					
Sano skor: 0-1 puan: düşük risk, $\geq$ 2 puan: yüksek risk					

laboratuvar bulgusu vardır ve 4 ve üzeri kritere sahip olan yani KAA geliştirme riski yüksek olan hastalara İVİG tedavisi verilmesi önerilmiştir. Ancak bu uygulama Japonya dışında geçerlilik görmemiştir ve güncel tedavi rehberlerine göre KH tanısı konulan tüm hastalara İVİG tedavi verilmesi önerilmektedir. Yine Japonya'dan İVİG direnci ve artmış KAA riskini öngörebilmek için Kobayashi, Egami ve Sano skorlama sistemleri geliştirilmiştir (Tablo 3). Ancak Japonya dışında yapılan çalışmalarda bu risk sınıflamalarının KAA gelişimini ön göremediği gösterilmiştir. KAA gelişimi için en önemli risk faktörleri olarak ilk doz sonrası ateşin düşmemesi (İVİG direnci) ve inkomplet prezentasyon kabul edilmektedir. Diğer KAA için risk faktörleri olarak geç tanı ve tedavi verilmesi (10 günden sonra İVİG tedavisi), 1 yaş altı ve 9 yaş üstü olmak (en sık inkomplet KH görülen yaş aralıkları), erkek cinsiyet, anemi, düşük serum albumin ve sodyum ile yüksek ALT düzeyleri sayılabilir. Klinisyenleri en çok zorlayan durumlardan birisi de KH şüphesi olan olgularda İVİG verip vermemeye kararının alınmasıdır. İVİG tedavisinin KH'da uzun dönem yararları düşünüldüğünde ve İVİG tedavisinin göreceli olarak az olan yan etkileri düşünüldüğünde, hastanın kliniğini açıklayabilecek diğer nedenler ekarte edilebiliyorsa, KH şüphesi olan olgularda İVİG tedavisinin verilmesi yönünde fikir birliği mevcuttur. Bir çocuk hekimi olarak hatırlanması gereken yüksek doz İVİG alan hastalarda aşılama takviminin gözden geçirilmesidir. Bu durum özellikle 2 yaş altında yoğun bir aşı takvimi olan çocuklar için ayrı bir önem taşımaktadır. Yüksek doz İVİG tedavisi sonrasında genel olarak tüm aşıların en az 3 ay ertelenmesi ve özellikle su çiçeği ve kızamık gibi canlı aşıların hastalık ile temas riski olmadığı sürece en az 11 ay ertelenmesi önerilmektedir. Bizim önerimiz özellikle yoğun aşı programı olan küçük çocuklarda aşılama takviminin çocuk immünoloji hekimi ile fikir alışverişi yapılarak yeniden düzenlemesidir.

Koroner arter anevrizması saptanan hastalarda amaç trombus oluşumunu engellemektir. Küçük ve orta boyutlu anevrizmalarda anevrizmanın gerilediği gösterilene kadar düşük doz aspirin (3-5 mg/kg/gün) tedavisine devam edilir. Bazı merkezlerde orta boy anevrizması olan hastalara aspirine ek olarak ikinci bir antitrombosit ajan (klopidogrel) eklenmektedir. Dev anevrizmalarda aspirine ek olarak warfarin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin (DMAH) ile anevrizma gerileyene kadar, eğer düzelme olmaz ise ömür boyu kullanılması önerilmektedir. Warfarin kullanılırken hedef INR'nin 2.0-2.5 arasında olması önerilir. Özellikle INR ayarlanması zor olan küçük çocuklarda warfarin yerine DMAH kullanılması ve anti-Faktör Xa düzeyinin 0.5-1.0 U/ml arasında tutulması önerilir. Anevrizma sınıflamasına göre tedavi ve uzun dönem takip önerileri Tablo 4'de gösterilmiştir.

PROGNOZ

Kawasaki hastalığında rekürrens oranı %3.6'dır. Günümüzde mevcut tedavilerin bir başarısı olarak KH'da mortalite %0.1'in altındadır. Akut dönem atlatıldıktan sonra KH'da uzun dönem prognozu KAA varlığı ve tipi tayin eder. Anevrizma tipine göre 5 farklı risk grupları oluşturulmuştur ve bu hastaların takip ve tedavi önerileri Tablo 4'de detaylı olarak anlatılmıştır. Altı milimetreden küçük olan anevrizmaların yarıya yakını ilk 1-2 yıl içinde düzelir. Dev anevrizmaların gerileme olasılığı en düşük iken, daha distal yerleşimli olanlar, fuziform şekilli olanlar ve küçük çocuklarda olan anevrizmaların gerileme olasılığı daha yüksektir. Dev anevrizmalara sahip olan hastalar en yüksek morbidite ve mortaliteye sahip olan gruptur. Bu anevrizmaların üçte biri tıkanarak iske-miye, miyokard infarktüsüne, disritmilere ve ani ölüme neden olabilir. Literatürde en uzun takip süresine sahip

Grup A Streptokok tonsillofaranjiti durumunda anti-biyotik tedavisi verilmesi bile hastalık kendini sınırlar. Tonsillerin ve lenf nodlarının normal boyutlarına dönmesi haftalar alabilir, fakat ateş genellikle 3-5 günde, diğer tonsillofaranjit belirtileri ise bir haftada geriler ve kaybolur. Grup A Streptokok tonsillofaranjitinde antibiyotik tedavisi önerilmesinin asıl amacı, ARA komplikasyonunun önlenmesidir. Tedavi edilmemiş GAS tonsillofaranjiti geçiren bireylerin %2.4'ünde ARA geliştiği görülmüştür.

Primer ve sekonder profilakside kullanılan antibiyotikler ve ARA karditi tedavisi Tablo 2'de özetlenmiştir.

Primer profilakside tek doz intramüsküler (IM) benzatin penisilin veya 10 gün süreyle oral penisilin V tedavisi kullanılabilir. Penisiline alerjisi olan hastalarda sefalosporin, klindamisin veya makrolidler kullanılabilir.

Sekonder profilaksi için de dört haftada bir IM benzatin penisilin önerilmektedir. Bu tedavinin ARA nüksünü önlemede oral penisilin V tedavisine üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca nüks riski yüksek olan

Tablo 2. Akut romatizmal ateş profilaksisi ve antiinflatuar tedavi

Primer profilaksi	
İlaç	Doz
Benzatin penisilin G (IM, tek doz)	<27 kg hastalara 600.000 Ünite >27 kg hastalara 1.200.000 Ünite
Penisilin V (PO, 10 gün)	<27 kg hastalara 250 mg/doz, 2-3x/gün >27 kg hastalara 500 mg/doz, 2-3x/gün
Penisilin alerjisi olan hastalarda primer profilaksi*	
Klindamisin (PO, 10 gün)	20 mg/kg/gün, 3x
Azitromisin (PO, 5 gün)	12 mg/kg/gün, 1x
Klaritromisin (PO, 10 gün)	15 mg/kg/gün, 2x
Sekonder profilaksi (5 yıl veya 21 yaşına kadar, hangisi uzunsu/ağır karditi olanlarda ömür boyu)	
Benzatin penisilin G (IM, tek doz, 4 haftada bir)	<27 kg hastalara 600.000 Ünite >27 kg hastalara 1.200.000 Ünite
Penisilin V (PO, 10 gün, 4 haftada bir)	250 mg/doz, 2x
Sülfadiazin (PO)	<27 kg hastalara 500 mg, 1x/gün >27 kg hastalara 1000 mg, 1x/gün
Penisilin/sulfodiazine alerjisi olan hastalarda sekonder profilaksi	
Azitromisin(PO)	250 mg/gün
Hafif-orta dereceli kardit için antiinflatuar tedavi	
Aspirin	80-100 mg/kg/gün, 4x, 4-8 hafta Daha sonra 4 haftada azaltılarak kesilir
Ağır kardit/konjestif kalp yetmezliği için antiinflatuar tedavi	
Prednizon (po)	2 mg/kg/gün, 1x, 2 hafta Daha sonra 2-3 haftada azaltılarak kesilir
Aspirin (prednizon kesilmeden 1 hafta önce başlanır)	80-100 mg/kg/gün, 4x, 4-8 hafta Daha sonra 4 haftada azaltılarak kesilir
Artrit tedavisi	
Aspirin	50-75 mg/kg/gün, 4x, 2 hafta Sonra azaltılarak kesilir
Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar	Çeşitli dozlarda
*Dar spektrumlu oral sefalosporin (10 günlük tedavi) de tercih edilebilir, fakat penisilin alerjisi olan hastaların %5'inde sefalosporinlere de reaksiyon olabileceği unutulmamalıdır.	

pozitifliğinin normal toplumdan daha yüksek oranda olduğunu göstermiştir.

HLAB27 reaktif artrit için tanısıl bir test değildir. Fakat HLAB27 pozitif olan hastalarda, reaktif artrit daha sık görülür, daha sık kronikleşir, daha kötü gidişlidir ve eklem dışı bulgular daha sık görülür. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte iki muhtemel açıklama mevcuttur. Birinci açıklamaya göre, HLAB27 insan vücudundaki bazı antijenlere veya mikroorganizmanın bazı bileşenlerine bağlanarak HLAB27'ye özgü CD8 pozitif sitotoksik T hücreleri üzerinden inflamasyonu uyarır. Bazı bakteriyel aminoasit sekanslarının, HLAB27 aminoasit sekanslarına benzerlik gösterdiği gösterilmiştir. İkinci açıklamaya göre ise, katlanması bozulmuş olan HLAB27, endoplazmik retikulumda (ER) birikerek, ER stresine neden olur ve NF- κ B (*nuclear factor κ B*) üzerinden inflamatuvar cevabın artmasını sağlar. Muhtemelen HLAB27 her iki yol üzerinden de inflamasyonu artırıcı etki yapmaktadır.

TANI VE KLİNİK BULGULAR

Reaktif artrit, kesin tanı konulması zor bir hastalıktır. Özellikle reaktif artrit öncesinde geçirilen enfeksiyonun asemptomatik olduğu olgularda, bağlantıyı kurmak daha da zordur. Berlin'de 1995 yılında yapılan bir toplantıda reaktif artrit için tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo 2).

Reaktif artrit ortaya çıkmadan önce genellikle birincil enfeksiyona dair belirtiler görülür. Eğer birincil durum gastrointestinal bir enfeksiyonsa, ishal görülebilir. Bazı olgularda ishal o kadar şiddetli ve uzun sürelidir ki, artrit oluştuğunda hastada inflamatuvar bağırsak hastalığı olduğu bile düşünülebilir. Ürogenital enfeksiyonlar asemptomatik seyredebilir, fakat özellikle erkeklerde disüri, pollaküri gibi üriner semptomlar görülebilir. Reaktif artrit genellikle, enfeksiyon başlangıcından 1-3 hafta sonra gelişir. Bu süre, *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonunda daha uzun olup, olguların üçte birinde dört haftayı geçebilmektedir.

Reaktif artrit semptomları, eklem ve eklem dışı bulgular olarak iki grupta incelenebilir:

- Tipik artrit tablosu, genellikle alt ekstremité büyük eklemlerini (özellikle diz ve ayak bileği) tutan



Resim 1 • Reaktif artrit olgusunda asimetrik oligoartrit.

asimetrik oligoartrittir (Resim 1). Daha az sıklıkta üst ekstremité eklemleri ve küçük eklemler tutulur. Özellikle Yersinia ve Salmonella enfeksiyonu sonrası oluşan reaktif artritte küçük eklemlerin de tutulabildiği görülmüştür. Ayrıca daktilit, bursit, entezit, sabah tutukluğu da görülebilmektedir. Hastaların yaklaşık %30'unda akut inflamatuvar bel ağrısı olmaktadır.

- Eklem tutulumu dışında, reaktif artritte göz, cilt, mukoza veya kalp tutulumu da görülebilmektedir. Göz tutulumu diğerlerine göre daha sıktır. Ürogenital enfeksiyona ikincil reaktif artrit olan erkeklerin %50'sinde, enterik enfeksiyonlara ikincil reaktif artrit geliştiren erkeklerin ise %75'inde konjonktivit ve akut ön üveit görüldüğü bildirilmiştir. Bu tutulumda, göz ağrılı ve kızarıktır, görme bulanıklığı olur. Göz tutulumu genellikle reaktif artritin erken döneminde görülür.

Cilt ve mukoza tutulumu farklı şekillerde olabilir. Hastaların bir kısmında ağrısız ve bazen fark edilmeyen oral ülserler görülebilir. Bazı hastalarda *keratoderma blennorrhagicum* adı verilen, daha çok ayak tabanında ve nadiren avuç içinde olan küçük sert nodüller görülebilir. Reaktif artritli olan erişkin erkeklerin %20-40'ında "balanitis circinata" adı verilen penis lezyonları görülür. Bunun yanı sıra, primer enfeksiyona bağlı olarak erkeklerde üretrit, balanit, prostatit, kadınlarda ise servisit veya salpenjit görülebilir. Yersinia'ya ikincil gelişen reaktif artritli olan

Tablo 2. Reaktif artrit tanı kriterleri

Tipik periferik artrit	Genellikle alt ekstremité büyük eklemlerinde asimetrik oligoartrit
Öncesinde geçirilmiş olan enfeksiyona dair kanıt	Eğer artrit öncesinde dört hafta içinde ishal veya üretrit öyküsü varsa, laboratuvar ile ispat zorunlu değildir Eğer geçirilmiş bir enfeksiyon öyküsü yoksa, laboratuvar tetkiklerle geçirilmiş enfeksiyonun gösterilmesi zorunludur
Dışlama kriteri	Bilinen bir mono/oligoartrit nedeni olan hastalar (örneğin spondilartropati, septik artrit, gut artrit, Lyme hastalığı, poststreptokokal reaktif artrit gibi)

Tablo 8. Antifosfolipid sendromunda böbrek tutulumunun histopatolojik ve klinik-laboratuvar bulgular

AFS Nefropati Histolojik Bulgular	AFS Nefropati Klinik ve Laboratuvar Bulguları
Akut lezyon • Trombotik mikroanjiyopati Kronik lezyonlar • Arteriyol ve interlobular arterlerde intimal hiperplazi • Arter ve arteriyollerde organize trombüs • Fibröz arter ve arteriyol oklüzyonu • Fokal kortikal atrofi	Hipertansiyon (hafif-malign) Hematüri, proteinüri, nefrotik sendrom Akut böbrek hasarı, kronik böbrek hastalığı

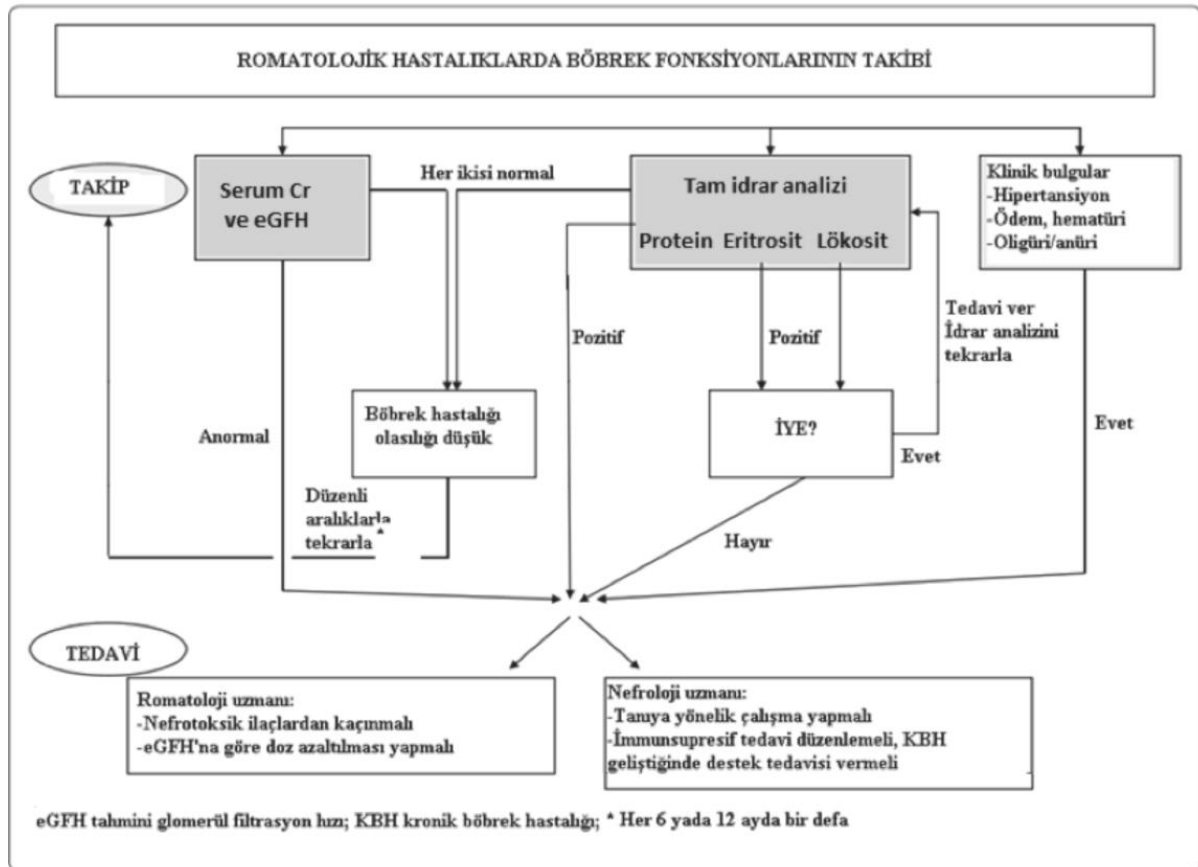
nefrotoksisite çocuklarda erişkinlere nazaran daha az görülmektedir ve ilacın kesilmesi ile çoğunlukla hasar düzelmektedir. Özellikle kronik kullanımlarda ilaca bağlı glomerül filtrasyon hızında azalma, nefrotik-nefritik sendrom, interstisyel nefrit, akut ve kronik böbrek hastalığı yan etki olarak görülebilir. Bu yüzden hastalar ilaç yan etkisi açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

Metotreksat hastalık düzenleyici ilaç olarak romatoloji pratiğinde en sık kullanılan ilaçlardan bir tanesidir. Esas olarak idrarla atılmaktadır ve böbrek fonksiyonları normal olanlarda nefrotoksisite bildirilmemiştir. Böbrek yetmezliği durumunda tübüllerde birikmekte ve böbrek hastalığına yol açmaktadır. Böbrek fonksiyon bozukluğu

olanlarda kemik iliği baskılanmasına yol açabilmektedir. Bu yüzden orta ve ağır böbrek yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdır.

Romatolojik hastalıkların kendi özelliğinden kaynaklanan hareketsizlik ve steroid tedavisi kemiklerden kalsiyum salınımına yol açarak hiperkalsiüri ve böbrek taş hastalığı için risk oluşturmaktadır. Steroidlerin bir diğer yan etkisi de su ve tuz tutulumu yaparak hipertansiyona yol açmaktadır.

Sülfasalazin sulfapiridin ve 5-aminosalisilik asitten oluşan bir ilaçtır. Nefrotoksik etkisi oldukça nadir olarak görülmektedir. Sülfasalazin kullanan hastalarda böbrek DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic

**Şekil 3 • Romatolojik hastalığı olanlarda böbrek tutulumunun izlenmesi.**



Resim 21 • Sklerodermalı bir hastanın karnında üstte yeni gelişmiş (kırmızı ok), altta hiperpigmentasyonla düzelmiş (siyah ok) lezyonlar.



Resim 22 • Sağ alt ekstremitede yer yer atrofi gelişmiş lineer skleroderma.

atrofi ile iyileşmesi önemli klinik bulgular arasındadır (Resim 21-23). Ekstremitelerdeki bu bulgular ciddi deformitelere neden olup, ağır işlev kaybıyla sonuçlanabilmektedir. Resim 24'te sol üst ekstremitede lokalize skleroderması olan bir hastanın karşılaştırmalı el görüntüsünde belirgin olarak görülen atrofi, deformite ve buna bağlı işlev kaybı çarpıcı bir şekilde dikkati çekmektedir.



Resim 23 • Sklerodermalı bir hastanın alt ekstremitesinde skarla iyileşmiş lezyonlar.



Resim 24A • Sklerodermada sol el sırtında parlaklık ve parşömen görünümü, elde atrofi ve deformiteye bağlı ciddi işlev kaybı.



Resim 24B • Aynı hastanın ellerinin, karşılaştırmalı görüntüsü.

immünsüpresif ve biyolojik tedavilerin yaygınlaşması ile geçmişe göre kullanımları azalsa da birçok romatizmal hastalığın tedavisinde hala önemli bir bileşen olarak yer almaktadır. Fizyolojik miktarda endojen GC'ler etkin osteoblast farklılaşması için gereklidir. Ancak çocukluk ve ergenlik döneminde tedavi dozunda kullanılan GC'ler kemik kütlesi ve büyüme üzerinde birden fazla mekanizma ile olumsuz etki yapar. Osteoblast aktivitesinde azalma, osteoklast aktivitesinde artma ve intestinal kalsiyum absorpsiyonunda azalma bu etkilerden bazılarıdır. Öncelikli etkisi ise azalmış kemik formasyonuna neden olmasıdır. Bu süreç GC'lerin kemik üzerine direkt etkileri ile osteoblast çoğalması ve farklılaşmasındaki azalma üzerinden oluşur. Ayrıca GC'ler kemik iliği stromal hücrelerinin adiposit hücre serisine doğru farklılaşarak değişim göstermesine neden olur. Tip I kollajen ve osteokalsin sentezini azaltarak mineralizasyon için kullanılabilir kemik matriksi de azaltırlar. Bu değişiklikler osteosit-kanaliküler ağını bozar, kemiğin mikro hasarları tamir yeteneğini zayıflatır ve kötü kemik kalitesine neden olur. Eş zamanlı osteoklastogenezis artar ve apoptozisi baskılandığından osteoklast ömrü uzar. Glukokortikoidler osteoklast aktivitesini RANKL/OPG oranını ve makrofaj koloni uyarıcı faktör üretimini artırarak sağlarlar.

Glukokortikoidlerle kemik değişikliklerinin en büyük kısmı mitokondrial düzeyde oluşur ve bu başlangıç değişiklikleri KMD ölçümleri ile saptanamaz. Bu gizli değişiklikler GC kullanımının ilk birkaç ayında görülen erken kemik kırılma riskiyle ilişkilendirilir. Özellikle femur boynu, vertebra gibi trabeküler kemikten zengin bölgeler etkilenir. Glukokortikoid etkisine bağlı kemik değişikliklerinin bifazik olduğu düşünülür. Başlangıç fazında ilk bir yılda hızla kemik kaybı gelişirken sonraki yıllarda bu kayıp yavaşlar.

Glukokortikoidler ayrıca kalsiyumun gastrointestinal sistemden emilimini azaltmak, üriner yoldan atılımını artırmak, IGF-1 ve gonadotropin salgılanmasını azaltmak gibi iskelet dışı etkileri ile de kemik kitle kaybına katkıda bulunur.

Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da GC tedavisi VK'lara eğilimi artırır. Genellikle bu kırıklar asemptomatik olurlar ve tesadüfen bulunurlar. Tüm yaş gruplarında vertebranın temel bileşeni olan trabeküler kemik kortikal kemiğe göre metabolik olarak çok daha aktiftir. Bu nedenle trabeküler kemik GC'lerin olumsuz etkilerinden zarar görmeye çok yatkındır. İlerleyici bir inceleme ve trabeküler plakların sayısında azalma ve ardından kemik gücünde azalma meydana gelir. Erişkinlerde VK'lar T7/T8 ve T12/L1 düzeylerinde görülürken, çocuklarda T6/T7 ve L1/L2 düzeylerinde görülür. Juvenil artritlerde GC tedavisi nedeniyle vertebral kollaps gelişimi ilk kez 1987'de rapor edilmiştir. Çocukluk çağı romatolojik hastalıklarında VK'ları değerlendiren başlangıç çalışmaları VK prevalansını %10-34 arasında, son yıllardaki çalışmalar ise %4-28 olarak rapor etmektedir. Yeni tanı almış romatolojik hastalığı olan çocuklarda GC tedavisi başladıktan sonraki ilk 30 gün içinde ve daha sonra her yıl 6

yıl boyunca DXA uygulanan bir çalışmada başlangıçta VK prevalansı %7, 12 ay sonra VK insidansı %6 olarak rapor edilmiştir. DXA ile yıllık izlem yapılan 68 yeni tanı almış SLE'li çocukta ise başlangıçta bir kırık saptanmamış, son kontrolde (median 872 gün) %4 VK olduğu bildirilmiştir. Farklı çalışmalarda farklı prevalanslar elde edilmesi değişik çalışma planları, farklı izlem süresi, çalışma gruplarını oluşturan hastaların farklı aktif hastalık süresi, farklı kümülatif GC dozu ve farklı VK değerlendirme yöntemlerinden kaynaklanmaktadır.

Hemen tüm çalışmalarda ortak veri VK olan çocuklarda ağrının pek de sık görülen bir bulgu olmamasıdır. Vertebra kırıklarını öngörebilecek ortak sabit bir KMD veya kümülatif GC dozu ise ne yazık ki saptanamamıştır. Ancak SLE, JDM, sistemik JİA ve vaskülitlerde risk daha yüksektir ve daha dikkatli olunmalıdır. Yani GC tedavi yüküne ek olarak inflamasyonun etkileri de eklenir, bu iki faktör arasında sıkı bir ilişki olduğundan kemik kaybına yol açmada hangisinin daha çok etkisi olduğunu ayırt etmek oldukça güçtür. Bu konuda yorum yapmaya yardımcı olacak bir çalışma Crohn hastalığı ve steroide duyarlı nefrotik sendromlu çocuklar üzerinde yapılmıştır. Bu iki farklı grup hasta ile inflamasyonun ve ortaya çıkardığı etkilerin kemik kütlesi, yapısı ve mukavemeti üzerine ciddi olumsuz etkileri olduğu gösterilmiştir. Glukokortikoidlerin etkileri inflamasyon ile modifiye olur. Glukokortikoid kullanımı sırasında değişen vücut kompozisyonu özellikle yeniden yağ dağılımı ve kas kaybı da kemik kütlesi ve mukavemetini etkileyen önemli değişkenlerdir.

Juvenil İdiopatik Artritli Çocuklarda Görülen Kemik Değişiklikleri

Juvenil idiyopatik artritli çocuklarda çoklu nedenlerle kemik mineralizasyonunda ve kemik kütlesinde azalma olduğu çok sayıda çalışma ile rapor edilmiştir. Jukstaartikular osteopeni, hastalığın erken döneminde bile radyografilerde belirgin olabilir. Yaygın osteopeni veya osteoporoz daha sonra gelişebilir ve küçük travma sonrası uzun kemiklerde kırıklar ve vertebrada çökme riski söz konusu olabilir. Aktif inflamatuvar hastalık, gecikmiş pubertal gelişme, kas güçsüzlüğü, malnütrisyon, sınırlı fiziksel aktivite, erken başlangıçlı hastalık, GC tedavisi, yetersiz vitamin D ve kalsiyum alımı, yetersiz güneş ışığı maruziyeti gibi nedenlerle KMD negatif yönde etkilenir.

Pepmueller ve arkadaşları 1996 yılında yayınladıkları çalışmalarında juvenil romatoid artritli 41, sağlıklı 62 çocuğu DXA ve bazı laboratuvar parametreler ile değerlendirmiş ve azalmış kemik mineralizasyonu ve azalmış kemik formasyonunun hastalık şiddeti ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Juvenil idiyopatik artritli çocuk ve genç erişkinlerde sıklıkla azalmış KMD ile birlikte kemik kaybı gelişir. Juvenil idiyopatik artritte artrit nedeniyle appendiküler iskelet baskın olarak etkilenmiş olmakla beraber azalmış KMD iskeletin hemen her alanında rapor edilmiştir. Glukokortikoid ile tedavi edilen JİA'lı

Tablo 3. Çocukluk çağında kullanılan eklem içi steroidler ve kullanım dozları

Triamsinolon hekzasetonid	
<i>Diz, omuz, kalça</i>	1 mg/kg (maksimum 40 mg)
<i>Ayak bileği, dirsek</i>	0.75 mg/kg (maksimum 30 mg)
<i>El bileği</i>	0.25 - 0.5 mg/kg (maksimum 20 mg)
Metil prednizolon asetat	
<i>Subtalar, intertarsal eklemler</i>	20 – 40 mg
<i>El-ayak parmakları</i>	5 – 10 mg

çağında kullanılan eklem içi steroidler ve kullanım dozları Tablo 3'te gösterilmiştir.

BIYOLOJİK İLAÇLAR

TNF-Alfa Karşıtları

TNF konakçı savunmasında önemli rol oynamasına rağmen juvenil idiyopatik artrit (JİA), Crohn hastalığı, psöriazis ve diğer inflamatuvar hastalıklarda aşırı ve kontrolsüz üretilir. Juvenil idiyopatik artritde lokal (sinovyal sıvıda) ve sistemik TNF düzeyinin yüksekliğiyle eş zamanlı olarak TNF reseptörleri (TNF-R)'nin üretiminin de çok fazla arttığı gösterilmiştir.

1. Etanercept

Etanercept, insan TNF reseptörüne karşı üretilmiş olan dimerik bir füzyon proteinidir. İlk olarak üretilmiş olan biyolojik ilaçtır. İnsan IgG'sine Fc reseptörü üzerindeki p75 TNF alması aracılığı ile bağlanıp baskılar. Aynı zamanda TNF-beta'yı da baskılar. Rekombinan DNA teknolojisi ile üretilir. TNF-alfa yolunun baskılanması ile diğer inflamatuvar sitokin düzeyleri, lökosit göçü ve matriks metalloproteinazlarının üretimi de baskılanır. Food and Drug Administration (FDA) tarafından 1999 yılında çocuklarda poliartiküler JİA kullanımı için onay almıştır. Etanercept, özellikle periferik eklem artritleri üzerinde çok etkilidir. Poliartiküler JİA'lı olgularda ise en etkin tedavi seçeneğidir. Metotreksatla kombine tedavide 0,8 mg/kg/hafta dozunda etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. İlaçın etkinliği ikinci ya da üçüncü dozdan sonra belirgin olarak ortaya çıkar. Bu ilaçların sonlandırılması ile ilgili çok yetersiz bilgiler vardır ama genel olarak remisyondan 1.5 yıl sonra kesilebileceği önerilmektedir. Bu konuda araştırmalar devam etmektedir.

2. Infliximab

Infliximab, kimerik insan/fare anti-TNF etkili monoklonal antikordur. Hücre yüzeyindeki tüm TNF-alfa reseptörlerini bağlar. Infliximab, etanerceptten farklı olarak hem çözünen hem de hücre üzerindeki TNF reseptörlerini etkiler. İlaç 3–6 mg/kg dozunda (maksimum dozu

100mg), 4-8 haftada bir intravenöz olarak uygulanır. İlaçın etkinliği yaklaşık birinci ayda ortaya çıkar. Aksiyel iskelet sisteminin etkilendiği spondiloartropatilerde, inflamatuvar barsak hastalıklarında, psoriatik artrit ve üveitlerde etkilidir. İnfüzyon sırasında anafilaktik reaksiyona benzer şekilde titreme, ürtiker, kasılma ve ateş nöbetleri görülebilir. İnfüzyon reaksiyonu özellikle düşük doz (3mg/kg) alanlarda daha sık bulunmuştur. Bu nedenle bundan kaçınmak için daha yüksek doz (5-6 mg/kg) veya metotreksat ile birlikte kullanımı önerilmektedir. Uzun süreli uygulamada otoantikor oluşumu görülebilir.

3. Adalimumab

Adalimumab, tamamen insan IgG1 anti-TNF-alfa monoklonal antikordur. Şubat 2008'de 4 yaş ve üzeri orta ciddi poliartiküler JİA'lı hastalarda belirti ve bulguları azaltma açısından FDA adalimumabı onaylamıştır. Ülkemizde 2 yaş ve üzerinde kullanım izni vardır. Çocuklardaki kullanım dozu ise 24 mg/m²/15 günde birdir. İlaçın metotreksat ile birlikte kullanılması etkinliğini belirgin olarak arttırmaktadır. Randomize kontrollü çalışmalarda 16 haftalık dönemde sadece adalimumab alan hastaların %74'ünde, kombine tedavi (adalimumab+metotreksat) alanların ise %94'ünde yanıt alındığı görülmüştür. Hastaların %40'ında ACR Pedi 100 yanıtına ulaşılmıştır.

İnterlökin-1 Karşıtları

İnterlökin-1 (IL-1) ilk saptanan pro-inflamatuvar sitokindir. IL-1 ailesi IL-1α ve IL-1β'yı kapsar. IL-1α membrana bağlı olan ekstraselüler form, IL-1β ise çözünebilir formdur.

1. Anakinra

Anakinra glikolize olmamış bir insan rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1 reseptörüne bağlanarak, IL-1 aktivitesini azaltır. Patogenezinde IL-1'in önemli bir rolü olması nedeniyle sistemik başlangıçlı JİA (sJİA) tedavisinde tercih edilmektedir. Çocuklarda 1-2 mg/kg/gün dozunda, deri altı enjeksiyon yolu ile kullanılır. En üst dozu ise 100 mg/gündür. Yarılanma ömrü 4-6 saat olması nedeniyle günlük enjeksiyon yapılması gerekmektedir. Anakinranın uygulamasındaki en önemli zorluk

Tablo 2. Beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılabilecek antropometrik yöntemler

Antropometrik Parametre	Açıklama*
Ağırlık	• 5 persentilin altında olması akut malnutrisyonla uyumludur
Boy	• 5 persentilin altında olması kronik malnutrisyonla uyumludur
Orta üst kol çevresi	• 1-5 yaş arası çocuklarda: <125 mm olması yetersiz beslenme; <110 mm olması ağır malnutrisyonu gösterir • %85'in altında olması malnutrisyonla uyumludur
Triseps deri kıvrım kalınlığı	• %90'ın altında olması malnutrisyonla uyumludur
Yaşa göre boy (YGB) (YGB= [ölçülen boy değeri ÷ yaşa-cinsiyete göre medyan boy] x 100)	• %95'in altında olması kronik malnutrisyonla uyumludur
Boya göre ağırlık (BGA) (BGA= [ölçülen boy değeri ÷ boya göre bulunan ideal ağırlık] x 100)	• %90'ın altında olması akut malnutrisyonla uyumludur • %120'nin üzerinde olması obezite ile uyumludur
Vücut kütle indeksi (VKİ) (VKİ= ağırlık [kg] ÷ boy [m ²])	• 95 persentilin üzerinde olması obezite ile uyumludur
*Tüm antropometrik değerlendirmeler yaş ve cinsiyete göre hesaplanır ve karşılaştırılır	

ekstremitelerde patolojik kısalık varsa veya ölçüm hatalı yapılmışsa formülasyonlarda çarpım olduğundan hata olasılığının katlanarak artacağıdır. Bu hesaplamalar serebral palsili hastalar için uygulanmakla beraber yatağa bağımlı diğer hastalar için de kullanılabilir.

Biyokimyasal ölçümler: Bazı laboratuvar incelemeleri hastaların genel nutrisyonel tablosuyla ilintilidir. Bazı parametreler klinik bulgulardan önce değişmeye başladığı için değerli olabilirler. Ancak genel olarak invaziv olmaları, pahalı olabilmeleri, her yerde çalışamayabilmeleri, çok fazla faktörden etkilenebilmeleri ve her patolojik sonucun beslenme yetersizliğini göstermemesi bu yöntemlerin en önemli dezavantajlarıdır (Tablo 3).

- **Albümin:** En ucuz ve her yerde kullanılabilen bir parametre olması nedeniyle sıklıkla tercih edilir. Ancak yarılanma ömrünün 20 gün olması bir dezavantajdır. Beslenme yetersizliğine ek olarak karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, protein kaybettiren enteropati ve sıvı yüklenmesi durumlarında da kanda albümin düzeyi düşer. Romatolojik hastalığı olan bir çocukta albümin düşüklüğü saptandığında, beslenme yetersizliğinin yanı sıra sayılan organların tutulumları da akla gelmelidir. Ayrıca inflamasyon varlığında karaciğerde sentezi azalır ve kanda albümin düzeyi düşer.
- **Prealbümin:** Yarılanma ömrü 2-3 gün olduğundan kısa süreli beslenme bozukluklarını göstermede en fazla kullanılan parametredir. Karaciğer hastalığından ve hastanın hidrasyon durumundan daha az etkilendir. Bu nedenle albüminden daha iyi bir beslenme belirticidir.

Tablo 3. Beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılabilecek laboratuvar incelemeleri

Parametre	Normal değerler
<u>Kan</u>	
Albümin	3.7-5.5 g/dL
Retinol bağlayıcı protein	1.3-9.9 mg/dL
Kan üre azotu	7-22 mg/dL
Prealbümin	17-42 mg/dL
Transferrin	170-440 mg/dL
<u>İdrar</u>	
Kreatinin/boy indeksi (KBI)	>%95
(KBI = [24 saatlik idrar kreatinini ÷ boya göre olması gereken kreatinin] x 100)	

- **Kreatinin/boy indeksi:** Kreatinin idrarla atılır ve kas yıkımının göstergesidir. Bu nedenle boya göre oranlanarak kas kütlesi kestirilmeye çalışılır. Normal değer %95'tir ve değer %95'in altında olması kas kaybı olarak yorumlanır.

Vücut kompozisyonu ölçümleri: Beslenme durumunu değerlendirmede yağsız vücut kütlesi (kas kütlesi), kemik dansitesi ve vücut suyunu bilmek fayda sağlayabilir. Bu amaçla biyoelektriksel impedans ve dual-enerji-X-ray absorpsiyometri (DEXA) testleri sıklıkla kullanılır. Ancak bu teknikler kolay uygulanamamaları nedeniyle daha çok bilimsel araştırmalarda kullanılmaktadırlar. Romatolojik hastalığı olan çocuklarda DEXA vücut kompozisyonunun

Tablo 2. Çocuk ve ergenlerde NP-SLE'nin tanı koydurucu değerlendirilmesi

1. Bilişsel değerlendirme
Yer, zaman, kişi yönelimi ve bellek değerlendirmesi
2. Psikiyatrik değerlendirme veya konsültasyon
Anksiyete belirtileri
Duygudurum belirtileri
Psikotik belirtiler
3. Laboratuvar
Antiribozomal-P antikor
BOS incelemesi
4. Nörogörüntüleme teknikleri
Kranial Manyetik Rezonans Görüntüleme (diffüz lezyonlar için daha duyarlı)
SPECT veya PET (BT veya MR ile kombine edilmeli)

Tablo 3. Çocuk ve ergenlerde NP-SLE'nin genel tedavi yaklaşımı

1. Psikososyal destek tedavisi
2. Semptomatik tedavi
Baş ağrısı–analjezikler
Depresyon–antidepresanlar
Psikoz–atipik veya klasik antipsikotikler
Nöbet–antiepileptikler
3. İmmünsupresif tedavi
Kortikosteroidler
Siklofosfamid
4. Plazmaferez

TEDAVİ YAKLAŞIMI

Nöropsikiyatrik SLE'nin uygun tedavisinin sağlanabilmesi için iyi klinik muayene ve ayırıcı tanıya yönelik değerlendirmeler hayati önem taşımaktadır. Merkezi sinir sistemi disfonksiyonunun ikincil nedenleri dışlanmalı ve gereksiz ilaçlar kesilmelidir. Birincil NP-SLE'nin tedavisi ampiriktir ve hekim tarafından klinik görünümüne ve şüphelenilen etyolojiye yönelik olarak düzenlenmelidir. Baş ağrısı, depresyon, psikoz ya da izole nöbetler gibi NP-SLE belirtileri sırasıyla analjezikler, antidepresanlar, klasik ya da atipik nöroleptikler ve antiepileptikler gibi ilaçlarla semptomatik olarak tedavi edilebilirler.

Hastanın kortikosteroid tedavisi sırasında psikiyatrik belirtileri olursa, bu belirtilerin MSS tutulumuyla hastalığın alevlenmesi mi yoksa steroid ile indüklenen psikiyatrik bir tablo mu olduğu konusu tartışmalıdır. Kortikosteroidle bağlı psikiyatrik tabloların bağımsız olarak hipoalbuminemi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir ve bu bulgu hipoalbuminemi üç SLE hastasında steroid psikozunu tanımlayan başka bir yayın ile uyumludur. Bu nedenle kortikosteroid alan hipoalbuminemi SLE hastalarının, tedavinin dozuna ya da uygulama yoluna bakılmaksızın, psikiyatrik bozukluklar yönünden yakın izlemi önerilmektedir. Eğer hastanın daha şiddetli ve ilerleyici diffüz belirtileri varsa immünsupresif tedaviden yarar görebilir. Bu nedenle bir çok hekim kortikosteroidleri, sitotoksik ilaçları ve/veya plazmaferezi tercih edebilmektedir. Bir çalışmanın sonuçlarına göre intravenöz metilprednizolon ve siklofosfamid ile erken agresif tedavinin ve takiben aylık intravenöz siklofosfamid uygulamasının şiddetli NP-SLE'li çocuklarda etkili olabildiği bildirilmiştir. Ek olarak haftalık düşük doz siklofosfamid pulse tedavisi, antifosfolipid antikorları negatif nöropsikiyatrik SLE'li hastalarda güvenli ve etkili bulunmuştur. Bir vaka bildiriminde, yüksek doz steroid ve siklofosfamid pulse tedavisi ile birlikte plazma değişimi, SLE ile ilişkili

katatonide, EKT kullanımından kaçınılan genç hastalarda iyi bir seçenek olarak sunulmuştur. Çocuk ve ergenlerde NP-SLE'nin genel tedavi yaklaşımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Çeşitli çalışmalar ve bilgi kaynaklarından elde ettiğimiz bilgilere göre aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır. Merkezi sinir sistemi SLE tarafından tutulan en yaygın sistemlerden biridir. Nöropsikiyatrik SLE'nin tanınması ve doğru tedavisi için iyi bir ayırıcı tanı şarttır. Sistemik lupus eritematosusun nöropsikiyatrik tutulumu, her tür duygulanım ve anksiyete bozukluğu belirtisinden, psikoz, nöbetler, inme ve hafifden ağıra doğru çeşitli şiddetlerdeki bilişsel işlev bozukluğuna kadar değişkenlik gösterir. Nöropsikiyatrik SLE hastalarında beyin, omurilik veya periferik sinir sistemi tutulumuna bağlı çok sayıda diffüz ve/veya fokal belirtilerle karşılaşılabilir. Bu belirtiler birincil olarak NP-SLE'ye bağlı olabileceği gibi nöropsikiyatrik bozukluklara sebep olabilen enfeksiyöz ve metabolik durumlara bağlı gelişmiş olabilir. Sistemik lupus eritematosus ile ilişkili immün sistem disfonksiyonu da çeşitli psikiyatrik belirtilere neden olabilir. Aynı zamanda yüksek dozda kortikosteroid (örneğin prednisone ve dexamethasone) kullanımı da depresyon, öfori, emosyonel labilite, davranış değişikliği, psikoz ve delirium gibi psikiyatrik tablolara yol açabilir. Sistemik lupus eritematosus depresyon sıklığı ve tedavinin yan etkileri ve birincil MSS patolojisinin yanı sıra etyolojide kronik hastalığın olası psikolojik etkilerine bağlı depresyonu da göz ardı etmemek gerekir. Nöropsikiyatrik SLE'li hastaların tüm sağ kalım oranları %90-97 arasında bildirilmiştir. Hastalar çoğunlukla tamamıyla iyileşebilmişlerdir. Ancak NP-SLE'li hastaların %25'inde kalıcı hasar kaldığı da bildirilmiştir.

Nöropsikiyatrik SLE'nin tanılandırılmasında; iyi bir mental muayene, psikiyatrik anamnez ve



Resim 5 • Bacak boyu ölçümü.

görülmektedir. Asimetrik servikal omurga artritle-
rinde tortikollis, bacak boyu eşitsizliklerinde pelviste
oblik duruş ve skolyoz gözlemlenebilir. Çocuklarda
postür statik ve dinamik olarak değerlendirilmelidir.
Postür analizi gözlemsel olarak ya da bilgisayar des-
tekli postürografi cihazları ile yapılabilir (Resim 4).

6. **Antropometrik değerlendirmeler:** Ekstremiteler-
deki boy farkının belirlenmesi amacıyla yapılan
uzunluk ölçümleri, ödem varlığı, atrofi ve şiş eklem-
lerin derecesini belirlemek amacıyla yapılan çevre
ölçümleri en sık kullanılan antropometrik ölçümler-
dir. Bacak boyu eşitsizliklerini tespit etmek için sırt-
üstü yatar pozisyonda spina iliaca anterior
superiordan (SİAS) medial malleole ölçülmelidir
(Resim 5). Kalça ve diz kontraktür varlığında femur ve
tibia boyu ayrı ayrı değerlendirilmelidir.
7. **Eklem hareket açıklığı ve Spinal hareketlilik:** Aktif ve
pasif hareket sınırı, hareketlerdeki acıcılık, hareketler-
deki son his, limitasyonlar, deformiteler, kontraktür
varlığı, hipermobil eklem değerlendirmelidir. Sık-
lıkla diz eklemi gibi büyük eklem etkilense de tüm
eklemlerin hareketliliği değerlendirilmelidir. Eklem
hareket açıklığını değerlendirmek için “universal gon-
yometre” klinikte kolaylıkla kullanılabildiği gibi “izoki-
netik değerlendirme” yöntemlerinden de
faydalanılabilir. Çok küçük çocuklarda oyunlar sıra-
sında eklemlerin hareketliliği değerlendirilebilir
(Resim 6). Klinikte “Articular Severity Index (ASS)”,
“The Global Range of Motion Score (GROMS)” gibi
bazı standardize skalalar da kullanılabilir.

Omurgadaki spinal hareketlilik aktiviteler sırasında
gözlemlenebilir ya da gonyometrik ölçüm referans alı-
nabilir. Lomber omurga hareketliliği modifiye Schober
testi ile değerlendirilebilir. Hasta ayakta dik dururken
5. Lomber spinöz prosesin 10 cm üzeri ve 5 cm altına
işaret konur. Hasta dizlerini bükmeden maksimal flek-
siyon yapar ve minimum 5 cm’lik bir artış beklenir.

8. **Kaslardaki kısılıklar:** Eklem hareketlerindeki limi-
tasyonlar, juvenil skleroderma gibi durumlarda ortaya
çıkan cilt gerginlikleri, kaslarda kısılmalara yol açarak
çocukların fonksiyonlarını güçleştirebilir. Egzersiz
planlamasının yapılması ya da uygun ortezin belirlen-
mesinden önce aşıl tendonunun uzunluğu, popliteal
açı ölçümleri ile hemstring kısılıkları, Thomas testi



Resim 6 • Aktiviteler sırasında eklem hareketlerinin değerlendirilmesi.

ile kalça fleksörleri, Ober testi ile iliotibial banttaki
gerginlikler değerlendirilmelidir.

9. **Kas kuvveti ve endurans:** Etkilenmiş eklemlerin çev-
resindeki kaslarda ya da fiziksel inaktivite nedeniyle
büyük kas gruplarında kuvvetsizlikler görülebilmek-
tedir. Özellikle artritin akut döneminde eklemlerin
etrafında koruyucu bir kas spazmı gelişebilir, ilerle-
yen dönemlerde kasların eklemleri destekleme yete-
neği azalır ve atrofiler görülür. Romatizmalı çocukların
yaşıtlarına göre daha hızlı yoruldukları ve kassal
enduranslarının düşük olduğu bilinmektedir. Zayıflık
alt ekstremitelerde daha çok kalça ekstansörleri, abduk-
törleri, diz ekstansörleri, ayak bileği dorsi ve plantar
fleksörlerinde gözlemlenirken üst ekstremitelerde omuz
kuşağı, dirsek ekstansörleri, bilek fleksör ve ekstan-
sörlerinde görülebilmektedir.

Kas kuvveti manuel kas testi ile Oxford ya da
Kendall’a göre derecelendirilebilir, handheld dinamo-
metreler veya izokinetik ölçümler daha objektif
sonuçlar verir. Brostrom ve arkadaşları izokinetik
dinamometre kullanarak JİA’lı çocuklarda ayakbileği
gücünü değerlendirmişler, JİA’lı çocuklar sağlıklı
yaşıtları ile karşılaştırıldığında %40 daha az plantar
fleksiyon ve %50 daha az dorsifleksör güç
sergilemişlerdir.

Özellikle el bileği ve elin küçük eklemlerinde etki-
lenimi olan çocuklarda kavrama kuvveti el dinamo-
metreleri ile ölçülebilir. Küçük çocuklarda izokinetik
dinamometre kullanımı oldukça güçtür. Fonksiyonel
kas grupları özellikle çocuğun yaşına uygun motor
beceriler ve yerçekimine karşı yaptırılan aktiviteler
sırasında gözlemlenerek değerlendirilebilir. Daha
büyük çocuklarda 6-10 tekrar sırasında kaldırabildiği
maksimum ağırlık hesaplanarak belirlenir. Enduransı
değerlendirmek için kaldırılabilen maksimum ağırlı-
ğın %60-80’i ile yapabildiği kadar tekrar yapması
istenir. Güç ve dayanıklılık testleri yorgunluğu
önlemek için farklı günlerde yapılmalıdır.

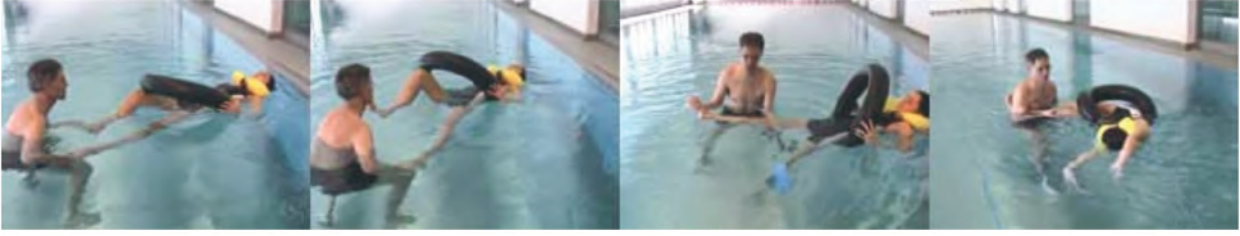
Gövde Stabilizasyon Egzersizleri

- Dinamik ve statik gövde stabilizasyonu için kedi pozisyonunda ekstremite hareket ettirilmesi, egzersiz topu üzerinde dengede durma ve öne-arkaya, saga-sola hareket etme vb. egzersizler önerilmektedir.
- Progresyon sağlamak için destek yüzeyi ve temas noktalarının sayısı azaltılmalıdır.

**Fonksiyonel Egzersizler**

- Trompolinde zıplama, top atma ve yakalama vb. açık zincir hareketleri içerdiğinden sıklıkla egzersiz programının ileri aşamalarında tercih edilmektedir.





www.ewacmedical.com



www.aqua4balance.com



www.ewacmedical.com

ve bedeni birlikte ele alan yoga, Tai Chi egzersizleri gibi klinik pilates egzersizleri de kullanılmaktadır.

Klinik pilates egzersizleri vücudu merkezi bir sütundan kaynaklanan bir sistem olarak tanımlar. Bu sütunu gövdeyi en temelde temsil eden kaslar oluşturur. Öncelikle bu kasların eğitimi sağlanır. Dolayısıyla egzersizler çok hafif, ama aynı derecede dikkat gerektiren bir yapıda başlar. Çocuk bu küçük hareketleri gövdesinin stabilizasyonunu sağlayarak başardığı koşulda, daha zor aktivitelere geçilir. Böylece vücut farkındalığı gelişir. Juvenil idiopatik artritli çocuk, ulaştığı farkındalıkla egzersizleri çok düzgün yapar. Böylece yaralanma riski ortadan kalkar. Hareketin düzgünlüğünün sağlanmasında nefes kontrolü ve görsel imgelemeler de önemlidir. Çocuk

bilinçli olarak aklı ile bedenini kontrol etmeyi öğrenir. Klinik pilates egzersizleri felsefesini oluşturan prensipleri nedeniyle holistik (bütüncül) bir yaklaşım özelliği sunduğundan egzersizler sırasında çocuk, sürekli bir eğitim altındadır.

Klinik pilates egzersizlerinin etkileri bilimsel araştırmalarla desteklenmiştir. Klinik pilates egzersizlerinin fibromyalji, ankilozan spondilit, osteoartritli hastalarda pozitif etkileri, dinamik postür ve denge üzerine de yaşlı popülasyondaki etkileri bunlara örnektir. Pilates egzersizlerinin fonksiyonel kapasite, esneklik, yorgunluk, depresyon ve yaşam kalitesi üzerine etkileri de araştırılan konulardır.

Jüvenil skleroderma'da yumuşak dokuda görölen kronik değişikliklerin doğası gereği dinamik splintleme tercih edilmelidir. Splintler uzun süreli ancak düşük gerilimde uygulanmalıdır.

Özellikle juvenil spondiloartropati hastalarda yumuşak servikal collar, boyun eklemlerindeki aktif alevlenme dönemlerinde istirahat amaçlı ve semptomatik rahatlama amaçlı önerilebilir (Resim 11).

Özellikle diz eklemi gibi büyük eklemlerde görölen kontraktür varlığında, eklem enjeksiyonu, egzersiz gibi diğer tedavilere yanıtın iyi olmadığı durumlarda seri alçılama ya da splintleme optimum eklem pozisyonunu sağlamak amacıyla kullanılabilir (Resim 12).

Üst ekstremitelerde özellikle el bileği için eklem hareket açıklığını koruma amaçlı statik istirahat splintleri tercih edilebilir. Parmaklarda görölebilen kuğu boynu, düğme iliği gibi deformitelerin varlığında parmak atelleri (Resim 13) veya yüzük splintler tercih edilebilir.

Ayak ve ayak bileği eklemlerindeki artrit varlığında ise ayağı iyi destekleyen çok absorban ayakkabılar önerilebilir. Pesplanovalgus gibi ayaktaki postöral değişikliklerde, özellikle çocuğun deformasyonlu ayağı için kişiye özel dizayn edilmiş tabanlıklar önerilerek takip edilmesi önemlidir (Resim 14).

Ergoterapi

Bireylerin fiziksel, kognitif, psikososyal ve duyuşal farklılıkları gibi bireysel özelliklerini göz önünde tutarak, birey için anlamlı ve amaçlı aktiviteleri kullanarak; bağımsızlığı ve yaşam kalitesini arttırmayı hedefleyen uygulamalardır. Romatizmal probleme sahip olan çocuklar eklem limitasyonları, kas kısılıkları, güçsüzlükler, çabuk yorulma gibi pek çok nedenden dolayı günlük ve rutin aktivitelerini yerine getirmede zorlanırlar. Bu



Resim 12 • Açı ayarlı kontraktür ateli.

durum yaşıtlarına göre aktivitelerde ve hayata katılımda güçlükler yaşamalarına neden olabilir. Ergoterapi yaklaşımları ile çocukların istedikleri, ihtiyaç duydukları veya kendilerinden beklenen aktiviteleri yapabilme becerileri geliştirilir. Aktivite ya da çevre çocuğun katılımını daha iyi sağlayabilecek şekilde düzenlenir.

Etkilenen eklemleri korumaya yönelik eğitimler, yorulma önlemek amacıyla enerji koruma prensiplerinin öğretilmesi, azalan taktil ve proprioseptif duyuşu geliştirici çalışmalar (Resim 15), fiziksel aktiviteyi arttırmak amacıyla yapılan aktivite eğitimleri (Resim 16), günlük yaşam becerilerini kolaylaştırma amaçlı önerilen adaptif araçların eğitimleri (Resim 17-18), egzersize hazırlık olarak gevşeme tekniklerinin öğretilmesi, çevrenin aktiviteleri kolaylaştırıcı yönde düzenlenmesi, ergonomik düzenlemeler ve küçük çocuklarda oyun terapisi (Resim 19), tedavide önemli yer tutar.



Resim 11 • Servikal collar.



Resim 13 • Parmak ateli.

durumdur ve genellikle 1-2 gün yürüyememe sonrasında 1 hafta süren hafif aksama sürer. Bu klinik seyirden farklılık gösteren durumlar diğer olası tanılar açısından incelenmelidir.

Akut geçici sinovitin özellikle septik artritten ayırıcı tanısı çok önemlidir. Genel olarak septik artrit yüksek ateş, daha şiddetli ağrı ve hareket kısıtlılığı ile seyreder. Bununla birlikte başka nedenlerle antibiyotik kullanıldığında septik artritin klasik tablosunun değişebileceği akıldan tutulmalıdır. Beyaz küre, ESH ve CRP değerleri septik artritte daha yüksektir, ancak sadece laboratuvar verilerine göre tanı koymak yeterli değildir. Perthes hastalığının erken evresinde de kalça eklemine ağrı ve aksama yakınmaları görülebilir, ama laboratuvar verileri sorunlu değildir. Ultrasonografi veya magnetik rezonans görüntüleme (MRG) kalçada eklem içi efüzyonu saptamakta yararlıdır. Ayrıca direk radyogramlarda femur başı ossifik nükleusunun daha küçük ve sklerotik veya fragmente olması Perthes tanısında yardımcıdır. Klinik seyrinde farklılık olan şüpheli durumlarda mutlaka eklem aspirasyonu yapılmalıdır.

Tedavi

Olası diğer tanılar ekarte edildikten sonra geçici sinovitin tedavisi kalça eklem hareketlerini dinlendirmektir. Çocuk zaten hareketlerini kısıtlayarak kalça eklemine istirahat alır. Çocuk yatak istirahatına alınmalıdır. Hasta klinik seyrindeki değişiklikler açısından izlenmelidir. Özellikle ateş ve lökositöz varlığında ve şüphelenildiği her durumda kalça eklem aspirasyonundan kaçınmamak ve gecikmemek gerekir. Etiyoloji enfeksiyöz olmadığından antibiyotikler gereksizdir. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar verilebilir. Çocuğun rahat hissettiği, ağrının azaldığı durumda aktiviteye dönmesine izin verilir.

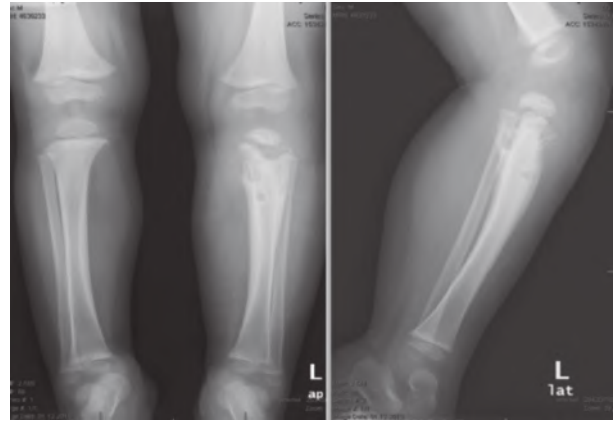
İskelet Sistemi Enfeksiyonları

Kemik enfeksiyonu olan osteomyelit ve eklem enfeksiyonu olan septik artrit çocukluk çağında olası en erken sürede tanısının konması ve tedavisinin başlanması gereken durumlardır. Tanı ve tedavide gecikme durumunda kronik enfeksiyon, avasküler nekroz, büyüme bozuklukları, sepsis, eklem dislokasyonları, kıkırdak hasarı gibi ağır deformite ve sekeller gelişebilir. Tümör, travma, artritlerde de benzer bulgular ile görülebileceğinden enfeksiyon olmadığı kanıtlanana kadar ayrıntılı klinik ve laboratuvar incelemesi yapılması gerekir. Osteomyelit ile en sık karışan tümörler Akut Lenfoblastik Lösemi ve Ewing sarkomudur. Hemogram, periferik yayma ve biyopsi ayırıcı tanıda yardımcıdır. Lokal ağrı, ekstremitayı kullanamama, yürüyememe ve ateşin eşlik ettiği durumlarda iskelet sistemi enfeksiyonu düşünülmelidir. Derin bölge enfeksiyonları, düşük virulanslı mikroorganizmaların enfeksiyonları veya subakut veya kronik osteomyelitlerde bulgular çok belirgin olmayabilir. Radyogramlar en yaygın ve sık kullanılan tanı araçlarıdır. İyi kalitede çekilmiş radyogramlarda benzer

kllinik bulgular yaratabilecek tümör, kırık gibi patolojiler ekarte edilebilir. Periost elevasyonu veya enfeksiyona bağlı lokal kemik bulguları enfeksiyonun başlangıcından 10-14 güne kadar belirgin olmayabilir (Resim 2). Ultrasonografi özellikle palpasyonun zor olduğu kalça eklemi septik artrit tanısında çok yararlıdır. Ultrasonografi osteomyelit tanısı için de yol göstericidir. Yumuşak dokuda abse, periost altında sıvı toplanması, kortikal yıkım ultrasonografi ile gösterilebilir.

Tanı Yöntemleri

İskelet sistemi enfeksiyonlarında MRG tanı koymada ve tedaviyi yönlendirmede en yararlı görüntüleme aracıdır. Magnetik rezonans görüntüleme medulla içi ödem, periost altı veya medullada abse oluşumu ve eklem efüzyonlarını tespit eder. Enfeksiyonun MRG'de karakteristik görünümü T1 ağırlıklı görüntülerde meduller düşük sinyal, T2, STIR



Resim 2a • 2.5 yaşında erkek, sol tibia proksimalde Akut Hematojen Osteomyelit radyogram bulguları.



Resim 2b • Aynı hastanın manyetik rezonans bulguları.

Cerrahi tedavi kronik osteomyelitte temeldir ve çok önemlidir. Debridman ile ölü, kanamayan, nekrotik dokular ortamdaki uzaklaştırılır. Debridmanın sağlıklı, kanaması olan dokuya kadar yapılması gerekir. Sıklıkla birden fazla debridman gerekebilir. Geniş kemik dokusu uzaklaştırıldığı ve uzun kemikte stabilite bozulduğu durumlarda kemiğin fiksasyonu sağlanır. S.Aureus'un metalik implantlara yerleşebilme özelliği nedeniyle plak, vida veya intramedüller çivi tespiti yapılmaz, kemiğin teller ile tutturulduğu eksternal fiksatörler kullanılır. Debridman sonrası oluşan kemik defektlerinin kapatılması için de yine eksternal fiksatörler ile kemik transportu, damarlı veya damarsız kemik greftlemeleri, yumuşak doku transferleri gerekir FİG. Kronik osteomyelitin en sık görülen komplikasyonu nüksdür ve %30 oranında bildirilmiştir.

Kronik Tekrarlayan Multifokal Osteomyelit

Kronik Tekrarlayan Multifokal Osteomyelit (KTMO) birden fazla kemikte tekrarlayan inflamasyonlar ile karakterize bir hastalıktır. Patogenezi tam açıklanamamıştır. Otoimmün bir hastalık olduğu kabul edilmekle beraber veya atipik mikobakteri, virüs veya mikoplazma etkenine ait bir enfeksiyon olduğuna dair teoriler vardır, ancak çoğu olguda kültürler negatiftir. Biyopsilerde nötrofil, nekrotik hücreler, nonspesifik inflamasyon bulguları görülür. Birden fazla kemikte tekrarlayan ve 3 aydan fazla süren, kültürde mikroorganizma üretilmeyen, biyopside kronik inflamasyon bulguları olan durumda KTMO tanısı konur. Tanı konduktan sonra cerrahi tedavinin yeri yoktur. Hastalar NSAİİ'ler, bazı durumlarda kortikosteroid ile tedavi edilirler. İnterferon ve bifosfonatların kullanımı da bildirilmiştir.

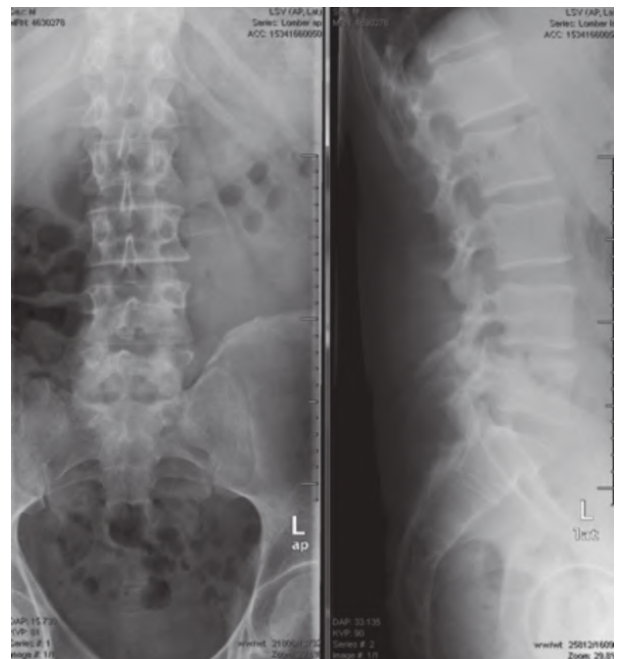
Septik Artrit

Septik artrit hematogen yolla bakterinin sinovya yerleşmesi sonucu gelişir. Bir diğer yerleşme yolu ise metafizer bölgenin eklem kapsülü içinde olması nedeniyle metafizer yerleşimli osteomyelitin eklem içine ulaşması şeklindedir. Kalça, diz, ayak bileği ve omuz bu eklemlerdendir (Resim 4). En sık görülen etken S.Aureus'tur. Bakterinin eklem içine yerleşmesinden sonra oluşan inflamasyonda ortaya salınan makrofajlar, sitokinler ve lizozomal enzimler kıkırdak matrikste proteoglikan yıkımına neden olurlar. Bu yıkım ilk 2-5 gün içinde gelişir. Bu nedenle septik artritin erken tanınması ve tedavisinin yapılması çok önemlidir. Septik artrit ilk başvuruda kalçanın geçici sinoviti, Perthes hastalığı ve diğer artrit yapan hastalıklarla karışabilir. Septik artritin klinik tablosunda ateş, halsizlik daha ön plandadır. Ateşin 38.5 dereceden yüksek olması, ESH'nin 40 mm/saat üzerinde olması, BK'nin 12000/mm³'ten yüksek olması septik artriti düşündürmelidir. Eklem hasarını önleyebilmek ve tanıyı koyabilmek için şüphelenilen her durumda eklem aspirasyonu yapılmalıdır. Eklemden alınan örnek gözle bulanıklık ve akışkanlık açısından gözlemlendikten sonra direk mikroskopi,

gram boyaması yapılır, kültüre gönderilir ve protein, glukoz değerleri serum değerleri ile karşılaştırılır. Septik artritte tedavinin başlama süresi gelişecek komplikasyonlarda belirleyici olduğundan en erken zamanda antibiyotik tedavisine ve cerrahi yıkamaya başlanır. Antibiyotik seçimi, süresi ve oral tedaviye geçiş osteomyelitten farklı değildir. Cerrahi tedavi en erken sürede, acil serviste çocuk ilk başvurduğu zaman eklem aspirasyonu ile başlanır. Klinik şüphe durumunda yapılan aspirasyon eklemdaki pü ve mikroorganizma konsantrasyonunun azalmasını sağlar. Tanı konduktan sonra cerrahi olarak tekrarlayan aspirasyonlar, aspirasyon ve lavaj (yıkama), artroskopik yıkama, gerektiğinde artrotomi yapılarak açık yıkama seçeneklerinden biri veya birkaçı uygulanır. Sıklıkla birden fazla yıkama işlemi gerekir. Bir çalışmada, ortalama aspirasyon sayısı 3.6 olarak bulunmuştur. Aspirasyon işleminde eklem boşluğunda birikimi önlemek için dren yerleştirilir. Septik artritte erken tanı ve antibiyotik yanı sıra cerrahi tedavinin önemi büyüktür. Erken tedavi başlanan hastalarda komplikasyonlar daha az görülür. En sık görülen komplikasyonlar sepsis, eklem hasarı, patolojik dislokasyon, epifiz hasarı ve buna bağlı büyüme bozuklukları ve eklem sertliğidir.

Tüberküloz Artrit ve Spondilit

M.tuberculosis eklem ve özellikle omurgayı tutan granülomatoz enfeksiyonlara yola açar. M.tuberculosis enfeksiyonları osteomyelit ve septik artritin sık görülen etkeni S.Aureus'a bağlı enfeksiyonlardan farklılık gösterir. Tüberküloz osteomyelitinde kemik yıkımı fazladır, yeni kemik oluşumu azdır. Tüberküloz artritte eklem içi sıvının artması, granülasyon dokusu, kazeifiye nekrotik



Resim 7a • L4-L5 omurgalarda tüberküloza bağlı grafide korpus- ta yıkım alanları.

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...

0505 734 13 13



ISBN 978-975-277-716-3



9 789752 777163