



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

JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA
OKSİDATİF STRES DEĞİŞKENLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK BULGULAR
ARASINDAKİ İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İkbal GÖKÇEK

KAYSERİ – 2010



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA

OKSİDATİF STRES DEĞİŞKENLERİNİN

DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK BULGULAR

ARASINDAKİ İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. İkbal GÖKÇEK

Danışman
Prof. Dr. M. Hakan POYRAZOĞLU

KAYSERİ – 2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince katkıları için başta tez danışmanım Sayın Prof. Dr. M. Hakan POYRAZOĞLU'na, Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK nezdinde tüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında yardımını ve bilgisini esirgemeyen Sayın Doç. Dr. Cevat YAZICI'ya ve başta Dr. Derya BABUŐ TAŐ olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm öğrenim hayatım boyunca desteklerini hiç esirgemeyen ve her zaman yanımda olan dedem Hasan ÖZCAN ve anneanneme, aileme ve tez çalışmam boyunca destek olan eşim Dr. Hakan GÖKÇEK'e sonsuz teşekkür ederim.

Desteklerinden dolayı Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

i

İÇİNDEKİLER

ii

KISALTMALAR

iii

TABLO LİSTESİ

v

ÖZET

vi

ABSTRACT

vii

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

3

2.1. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT

3

2.2. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

11

2.3. İLERİ OKSİDASYON PROTEİN ÜRÜNLERİ

15

2.4. TİYOL

15

2.5. MYELOPEROKSİDAZ

15

2.6. NEOPTERİN	
16	
2.7. TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE	
16	
2.8. TOTAL OKSİDAN KAPASİTE	
16	
3. MATERYAL VE METOD	
17	
4. BULGULAR	
19	
5. TARTIŞMA	
27	
6. SONUÇLAR	
34	
7. KAYNAKLAR	
35	
EKLER	
38	
KABUL ONAY	
44	

KISALTMALAR

ANA	: Anti nükleer antikor
ACR	: American College of Rheumatology
ALT	: Alanin amimotransferaz
AOPP	: İleri oksidasyon protein ürünleri
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin trifosfat
BNP	: Brain natriüretik peptid
BUN	: Kan üre azotu
CRP	: C reaktif protein
DİF	: Distal interfalangial eklem

DMARDs	: Hastalık modifiye edici ilaçlar
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ERA	: Entesit ilişkili artrit
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: European League Against Rheumatism
GIS	: Gastrointestinal sistem
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HLA	: Human lökosit antijen
HOCl	: Hipoklorik asit
İBH	: İnflamatuar barsak hastalığı
IL	: İnterlökin
ILAR	: International League of Associations for Rheumatology
ILGF-1	: İnsülin like growth faktör-1
JİA	: Juvenil idiyopatik artrit
JCA	: Juvenil kronik artrit
JPsA	: Juvenil psöriyatik artrit
JRA	: Juvenil romatoid artrit
LOOH	: Lipit hidroperoksit
LT-B ₄	: Lökotrien B ₄
MPO	: Myeloperoksidaz
MTX	: Metotreksat
NO	: Nitrik oksit radikali
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar
OA	: Osteoartrit
O ₂	: Moleküler oksijen
O ₃	: Ozon
O ₂ ⁻	: Süperoksit radikali
OH	: Hidroksil radikali
PPD	: Pürifiye protein derivesi
PUFA	: Poliansature yağ asitleri
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktör

RO	: Alkoksil radikali
ROO	: Peroksil radikali
-SH	: Tiyol
-S	: Tiil radikali
SOJIA	: Sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit
SOR	: Serbest oksijen radikalleri
TAOK	: Total antioksidan kapasite
TNF	: Tümör nekroz faktör
TOK	: Total oksidan kapasite

TABLO LİSTESİ

Sayfa no

Tablo 1. JIA sınıflandırması

5

Tablo 2. JIA ayırıcı tanı

9

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

19

- Tablo 4.** Hastaların aktivasyon ve remisyon dönemlerindeki biyokimyasal değişkenlerinin karşılaştırılması
20
- Tablo 5.** Hastaların aktivasyon ve remisyon dönemlerindeki oksidan ve antioksidan değişkenlerinin karşılaştırılması
21
- Tablo 6.** Hem aktivasyon hem de remisyon dönemlerinde örnek alınmış hastaların biyokimyasal değişkenlerinin karşılaştırılması
22
- Tablo 7.** Hem aktivasyon hem de remisyon dönemlerinde örnek alınmış hastaların oksidan-antioksidan değişkenlerinin karşılaştırılması
23
- Tablo 8.** Aktivasyon dönemindeki hastaların biyokimyasal değişkenlerinin hastalık alt tipine göre karşılaştırılması
24
- Tablo 9.** Aktivasyon dönemindeki hastaların oksidan-antioksidan değişkenlerinin hastalık alt tipine göre karşılaştırılması
24
- Tablo 10.** Remisyon dönemindeki hastaların biyokimyasal değişkenlerinin hastalık alt tipine göre karşılaştırılması
25
- Tablo 11.** Remisyon dönemindeki hastaların oksidan-antioksidan değişkenlerinin hastalık alt tipine göre karşılaştırılması
26

JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA OKSİDATİF STRES DEĞİŞKENLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Juvenil idiyopatik artrit (JİA), kronik inflamasyonla giden, tedavi edilmediğinde ya da yetersiz tedavi edildiğinde eklemlerde harabiyet sonucu yaşam kalitesinin olumsuz etkilendiği, çocukluk çağı inflamatuvar hastalıklarındandır. Patogenezi henüz tam bilinmemekle beraber, herhangi bir nedenle başlayan nötrofil aktivasyonu sonucu eklemlerde tetiklenen inflamasyon, açığa çıkan serbest oksijen radikalleri ve yetersiz kalan antioksidan sistemin hastalığın kronikleşmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmada hastalığıdaki mevcut inflamasyonla oksidan-antioksidan sistemler arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Eylül 2009 ile Aralık 2009 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Romatoloji Polikliniğine başvuran JİA tanısı almış 45 hasta alındı. Bu hastalar fizik muayene yapıldıktan ve almakta oldukları tedaviler açısından sorgulandıktan sonra, hastalardan tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, AOPP, MPO, tiyol, TOK, TAOK ve neopterin düzeyleri çalışılmak üzere kan örnekleri alındı.

Bulgular: Çalışmaya 45 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 9.6 yıl idi. Kız/erkek oranı 1.5 (K/E=27/18) idi. Hastaların 21'ine oligoartiküler JİA, 17'sine poliartiküler JİA ve yedisine sistemik JİA tanısı konulmuş olup, çalışma sırasında 23 hasta aktivasyon, 22 hasta ise remisyon dönemindeydi. Ortalama hastalık süresi 2.2 yıl idi. Aktivasyon dönemindeki hastalarda serum ESH, CRP, TOK, TAOK, MPO düzeyleri remisyon dönemindeki hastalardan yüksek bulundu ($p<0.05$). Neopterin, AOPP ve tiyol düzeyleri arasında fark saptanmadı. Aynı hastaların aktivasyon dönemlerinde ise sadece TOK düzeyi remisyon dönemlerinden yüksekti.

Sonuç: Bu çalışmada, JİA'lı hastalarda aktif dönemde oksidan-antioksidan sistemlerin aktive olduğuna dair veriler elde edilmekle beraber bu aktivasyonun daha çok oksidanlar lehine olduğu dikkati çekmektedir. Ancak bunun sebep mi yoksa sonuç mu olduğunu anlamak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan savunma, juvenil idiyopatik artrit, oksidatif stres

ASSESSMENT OF OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN JUVENILE IDIOPATHIC ATHRITIS AND ASSOCIATION TO CLINICAL FINDINGS

ABSTRACT

Objective: Juvenile idiopathic arthritis is an inflammatory disease of childhood accompanied by chronic inflammation in which quality of life is negatively affected due to damage of joints in cases of no or inadequate treatment. Although pathogenesis is poorly understood, it is thought that a triggered inflammation by neutrophil activation due to any reason, released free oxygen radicals and insufficiency of antioxidant system should play role in the chronic course of this disease. In present study, it was aimed to identify the relationship between inflammation in this disease and oxidant-antioxidant systems.

Material and Method: 45 patients with JIA who referred to Rheumatology Outpatient Clinic of Pediatrics Department, Erciyes University, Medicine Faculty between September, 2009 and December, 2009 were included to the study. In these patients, blood samples were taken to perform complete blood count, liver and renal function tests and, measurements of erythrocyte sedimentation rate (ESR), CRP, AOPP, MPO, thiol, TOK, TAOK and neopterin levels, following physical examination and questioning for current treatments.

Results: Mean age of patients was 9.6 years. Female: male ratio was 1.5 (F/M=27/18). Oligoarticular JIA was diagnosed in 21 of the patients, whereas polyarticular JIA and systemic JIA in 17 and 7 of patients, respectively. During study period, 23 patients had active disease, while 22 patients in remission. Mean duration of disease was 2.2 years.

Serum ESR, CRP, TOS, TAOS and, MPO levels were found higher in patients with active disease than those in remission ($p<0.05$). No difference was found in neopterin, AOPP and thiol levels. Only TOS levels were higher in active phase than remission phase in same patients.

Conclusion: Consequently, even data were obtained regarding that oxidant-antioxidant systems were active in JIA patients during active phase in this study, such activation in favor of oxidants was striking. More comprehensive studies are needed to determine whether this is cause or result.

Keywords: antioxidant defense, juvenile idiopathic arthritis, oxidative stress

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Juvenil idiyopatik artrit (JIA), kronik artrit ile karakterize bir grup hastalığı tanımlar. Etyolojisi tam olarak anlaşılmamakla birlikte inflamasyon ve immünite ile ilişkili birçok genin etkilendiği bir hastalık olarak kabul edilmektedir (1).

Hastalıkta eklemler sıklıkla etkilenir, ancak eklem dışı bulgularla da hastalık seyri sırasında ya da tanıdan önce karşılaşılabılır.

Oksidatif stres, organizmada oksijenin kullanılmasına bağlı olarak açığa çıkan oksidan ile antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulmasıdır. Serbest oksijen radikallerinin (SOR) aşırı miktarda üretilmesi başta hücre membranı olmak üzere, hücresel lipit, protein, Deoksiribonükleik asit (DNA) gibi hücresel komponentlere zarar vererek hücresel fonksiyonların bozulmasına hatta hücre ölümüne neden olmaktadır (2).

Serbest oksijen radikallerinin JIA patogenezinde örneğin sinovitle ilişkili olabileceği iddia edilmektedir. İnflamasyon eklemde bulunan makrofaj, nötrofil, lenfosit gibi hücreler serbest oksijen radikallerinin üretimi ile eklem hasarına katkıda bulunurlar. Serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi ile bozulan oksidan-antioksidan denge sonucu hücre membran, lipit, protein, DNA yapısında bozulmalar nedeniyle hücresel hasar oluşur. Bunların Sjögren sendromu, JIA, romatoid artrit (RA) gibi hastalıkların patogenezinde rol aldıkları iddia edilmektedir (2).

Oksidan-antioksidan durumun belirlenmesinde aşağıdaki belirteçler kullanılabilir.

Bunlar;

- İnflamasyon sırasında nötröfillerden salınan ve aşırı salınımı hücre harabiyetine neden olan myeloperoksidaz (MPO),
- Protein oksidasyonunun önemli bir göstergesi olan ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP),
- Proteinlerin SOR aracılı oksidasyondan ne kadar etkilendiğini gösteren ve protein oksidasyonuna karşı en erken açığa çıkan antioksidan olan tiyol,
- Monosit ve makrofaj aktivasyonunun yoğun olduğu otoimmün hastalıklar, malignensiler, infeksiyonlar, renal ve kardiyak yetmezlikte, koroner arter hastalıkları gibi hastalıklarda hastalığın şiddeti ile ilgili olarak arttığı bilinen neopterin ile
- Vücuttaki tüm oksidanların düzeyini gösteren total oksidan kapasite (TOK) ve
- Tüm antioksidanların düzeyini gösteren total antioksidan kapasite (TAOK)'dir.

Bu çalışmanın amacı; kronik inflamatuvar bir hastalık olan JİA'lı hastalarda plazma MPO, AOPP, tiyol, neopterin, TOK ve TAOK düzeylerini belirleyerek bu hastaların oksidan-antioksidan durumunun belirlenmesi ve oksidan-antioksidan durum ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT

2. 1. 1. Tanım

Juvenil idiyopatik artrit (JİA) kronik artrit ile karakterize bir grup hastalığı tarif eder. Juvenil idiyopatik artrit kısa ya da uzun vadede sakatlıklara yol açan, çocuklarda en sık karşılaşılan romatizmal hastalıktır (3). Klinik tanısı; 16 yaşından küçük çocukta, altı haftadan uzun süren artrit (tutulan eklemden şişlik, ağrı, hareket kısıtlılığı, ısı artışı, hassasiyet) olması ile konur (4).

İnsidansı 1-22/100.000, prevalansı 8-150/100.000'dir (1).

2. 1. 2. Etyoloji ve Patofizyoloji

JİA nedeni tam anlaşılacakla birlikte inflamasyon ve immünite ile ilişkili birçok genin etkilendiği bir hastalık gibi görünmektedir. Bazı hipotezlere göre artrit, genetik olarak yatkın bireylerde psikolojik stres, anormal hormon düzeyleri, eklem travması ya da bakteriyel, viral enfeksiyonlar sonucu gelişmektedir. Parvovirus B19 ve rubellanın JİA nedeni olabileceği iddia edilmektedir; çünkü rubella virüsü lenfositlere yerleşerek sinoviyumda kronik inflamasyonla sonuçlanan tekrarlayan enfeksiyon odağı oluşturabilir (1).

Human lökosit antijen (HLA) class I ve class II allellerinin JİA için artmış riskle birlikteliği kesindir. HLA-A2 class I antijeni kızlarda erken başlangıçlı oligoartiküler artrit ile birliktedir (5). Class II antijenlerinden HLA-DRB1 08 ve 11, DQA1 04, 05 ve DQB1 04 sürekli ve yayılmış oligoartiküler JİA ile birliktedir. HLA-DRB1 08 Romatoid faktör [RF(-)] poliartrit, HLA-DRB1 11 sistemik başlangıçlı JİA (SOJİA) için artmış riski göstermektedir. Erişkin romatoid artrit ile birliktelik gösteren HLAB1 04 RF(+) poliartrit için artmış riski gösterir. Class I antijenlerinden HLA-B27 ve class II antijenlerinden HLA-DRB1 01 ve DQA1 04 entesit ilişkili artrit (ERA) ve juvenil psöriatik artrit (JPsA) ile birliktedir (1).

Juvenil idiyopatik artritte immüdisregülasyon vardır. Kompleman aktivasyonu ve tüketimi inflamasyonu artırır ve aktif hastalıkta dolaşımdaki immün kompleks düzeyi artmış bulunur. Anti-nükleer antikor (ANA), özellikle oligoartiküler tutulumu olan genç kızlarda, hastaların yaklaşık %40'ında pozitif bulunur. Romatoid faktör JİA'lı hastaların yaklaşık %5-10'unda pozitifdir (1).

Kronik inflamasyonda T lenfosit aracılı immün cevap vardır ve sinoviyal sıvıda baskın hücreler T lenfositlerdir. Juvenil idiyopatik artritli hastalarda interlökin (IL)-1, -2, -6 ve IL-2 reseptör (R) düzeyleri serumda, IL-1 β , IL-6 ve IL-2R düzeyleri sinoviyal sıvıda yükselir. JİA hastalarında aktif hastalık durumunda yükselmiş IL-6, IL-2R ve tümör nekroz faktör (TNF) reseptör düzeyleri C-reaktif protein (CRP) gibi diğer inflamatuvar parametrelerle korelasyon gösterir. Serum IL-6 düzeyi SOJİA'da artar ve her ateş pikinden önce yükselir, hastalık aktivitesi ve akut faz reaktanlarındaki yükselme ile korelasyon gösterir (1).

Juvenil idiyopatik artrit patogenezinin sorumlu olduğu düşünülen diğer bir faktör de serbest oksijen radikalleridir. JİA'da serbest radikaller örneğin sinovit patogenezine ilişkilidir. İnflamasyon eklemde bulunan makrofaj, nötrofil, lenfosit ve endotel hücreleri serbest radikal üretimine katkıda bulunurlar (2,6). Bu radikaller hücrenin lipid, DNA, protein, karbonhidrat yapısında oksidatif hasara neden olurlar. Bu sebeple serbest oksijen radikalleri ile eklem kıkırdağındaki hasar arasında ilişki olduğu bilinmektedir(2).

2. 1. 3. JİA Sınıflandırması

Onaltı yaşın altındaki kronik artritleri sınıflandırmada üç farklı sistem kullanılmaktadır (Tablo 1):

Tablo 1. JİA sınıflandırması (1)

ACR (1977) JRA	EULAR (1978) JCA	ILAR (1997) JIA
Sistemik	Sistemik	Sistemik
Poliartiküler	Poliartiküler	Poliartiküler RF(-)
Oligoartiküler	Oligoartiküler	Poliartiküler RF(+)
		Juvenil psöriatik
		Oligoartiküler
		Yayılmış
		Sürekli
		Entesit ilişkili
		Diğer

Sıklıkları:

Oligoartiküler JİA	%50-60
Poliartiküler JİA	%30-35
SOJİA	% 10-20
JPsA	%2-15
ERA	% 1-7

Bu alt tipler hastalığın ilk altı aydaki klinik bulgularına göre belirlenir. Sınıflandırmaya yardımcı klinik özellikler arasında; entesit varlığı (ligamanların bağlanma yeri, tendonlarda inflamasyon), daktilit, inflamasyona bağlı lumbosakral ağrı, sakroileit, psöriazis, ateş, döküntü, serozit vardır (1).

2. 1. 3. 1. Oligoartiküler JİA

Hastalığın başlangıcındaki ilk altı aylık dönemde beşten az eklemden artrit varlığı ile tanı konur. Hastalarda özellikle diz ve ayak bileği gibi alt ekstremitelerde büyük eklemler tutulur. Hastaların yarısında tek dizin etkilendiği monoartiküler tutulum görülür. Bu hastalar dikkate değer biçimde fonksiyon kaybı ya da ağrıdan yakınmazlar. Oligoartiküler tutulumu olan özellikle ANA pozitif hastalar üveit gelişimi açısından artmış riske sahiptirler. Altıncı aydan sonra dört ve daha az eklem tutulumu ile sınırlı kalan artritler sürekli oligoartiküler JİA olarak tanımlanır (1).

İlk altı aydan sonra beş veya daha fazla eklemden aktif artrit gelişen hastalar yayılmış oligoartiküler JİA olarak kabul edilir. Oligoartiküler tutulumu olan hastaların %50'den fazlasında yayılmış hastalık gelişir ve yayılmış oligoartiküler tutulum % 30 hastada tanıdan sonraki ilk iki yılda ortaya çıkar(1).

Yayılmış hastalık için risk faktörleri; topuk ya da ayak bileği tutulumu, ellerde tutulum, simetrik artrit, 2-4 eklem tutulumu, eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) ve ANA titresinde yükselmenin olmasıdır. Yayılmış tutulumda prognoz daha kötüdür. Yapılan retrospektif bir çalışmada oligoartiküler JİA'lı hastaların ortalama 16.5 yıllık takiplerinde yayılmış hastalığı olanlarda remisyon oranı %12 iken, sürekli hastalığı olanlarda bu oran % 75 bulunmuştur(1).

2. 1. 3. 2. Poliartiküler JİA

Hastalık başlangıcındaki ilk altı ayda beş veya daha fazla eklemden artrit olması ile tanı konur. Romatoid faktör negatif hastalar JİA'ların %20-30'unu, RF(+) hastalar %5-10'unu oluşturur. Her iki alt tipte kızlar erkeklerden daha sıktır (1).

Romatoid faktör negatif hastalarda poliartrit erken çocukluk çağında gelişirken, tersine RF(+) hastalarda artrit geç çocuklukta ortaya çıkar. Seronegatif hastaların prognozu değişkendir ve bu grupta güçlü bir HLA birlikteliği yoktur (1).

Seropozitif hastalar özellikle adolesan çağıdaki kızlardır ve simetrik küçük eklem tutulumu ile şiddetli eroziv hastalık gelişimi vardır. Bunlarda subkutan nodüller gelişebilir. HLA birlikteliği olan hastalar seropozitif erişkin RA hastalarına benzer ve erişkin RA'nın erken başlangıcı olarak ifade edilir. Artrit genellikle el ve ayaklardaki küçük ve büyük eklemleri, servikal ve temporomandibular eklemi içeren aksiyal iskeleti tutar. Boutonniere deformitesi (proksimal interfalangial eklemden fleksiyon, distal interfalangial eklemden hiperekstansiyon) ve kuğu boynu deformitesi (proksimal

interfalangial eklemdede hiperekstansiyon, distal interfalangial eklemdede fleksiyon) siktir. Kronik ¼veit gelişimi oligoartik¼ler hastalıktan daha az sıklıktadır (1).

2. 1. 3. 3. Sistemik başlangıçlı JİA (SOJİA)

Sistemik başlangıçlı JİA güçlü bir HLA birlikteliği ve yaşla ilişkisi olmayan tek JİA alt tipidir.

Ekstraartik¼ler tutulumda ateş, d¼k¼nt¼, lenfadenopati, hepatosplenomegali ve serozit bulguları belirgindir (1,7). Hastaların %10'u sadece ekstraartik¼ler tutulumla başvurabilirler ve artrit gelişimi bu hastalarda birkaç ayı bulabilir. Doğru klinik yaklaşım, karakteristik ateş ve d¼k¼nt¼n¼n g¼r¼lmesi ile sistemik hastalık tanısının konması m¼mk¼nd¼r ve s¼rekli artrit gelişimi tanıyı destekler (1).

Sistemik başlangıçlı JİA'lı çocuklarda iki haftadan uzun s¼ren ve klasik olarak g¼nde iki kez pik yapan y¼ksek ateş g¼r¼l¼r. Ateş epizodları sırasında çocuk hasta, halsiz g¼r¼n¼mdede iken, ateş d¼řt¼ę¼nde iyi g¼r¼n¼r (1).

Klasik d¼k¼nt¼ çabuk solar, etrafı d¼zg¼n sınırlı ve soluk, pembe renkli, 2-10 mm çapındadır. Lezyonlar sıklıkla g¼vde, inguinal ve axiller b¼lgeleri içeren proksimal ekstremitelere deder. D¼k¼nt¼ nadiren kaşıntılıdır, fakat asla purpurik değildir. Sıcak banyo ya da stres d¼k¼nt¼n¼n ortaya çıkmasını sağlayabilir. Deride çizgilenme, koebner fenomeni olarak bilinir, cildin kaşınması ile gelişebilir (1).

Sistemik JİA'da artrit genellikle poliartik¼lerdir ve sistemik başlangıçtan sonraki altı ay içinde gelişir. Hem b¼y¼k hem de k¼ç¼k eklemler etkilenir. Asimetrik, oligoartik¼ler tutulum daha az sıklıktadır (1).

Laboratuvar bulguları arasında anemi (bazen ağır olabilir), l¼kositoz, trombositoz, karaciğer enzimlerinde ve akut faz reaktanlarında y¼kselme vardır. ANA nadiren pozitifdir (1,7).

Sistemik JİA klinik gidişatı değişkendir, %60-85 hasta remisyona girer ve %37 hastada kronik, destr¼ktif artrit gelişir. K¼t¼ prognoz kriterleri arasında; hastanın altı yaşından önce tanı alması, hastalığın beş yıldan uzun s¼re devam etmesi, sistemik semptomların inatçı olması (uzun s¼ren ateş, steroid tedavisi verilmesi), trombositozun (trombosit $\geq 600 \times 10^9$ L) altı aylık hastalık s¼resince devam etmesi vardır (1,7).

2. 1. 3. 4. Entesit ilişkili artrit (ERA)

Juvenil ankilozan spondilit ve artrit ilişkili inflamatuvar barsak hastalığı ERA alt tipleri arasındadır. Prevalansı 12-33/100.000'dir ve sıklıkla sekiz yaşından büyük erkek çocuklarda görülür. Etkilenmiş bireylerde HLA-B27 pozitifliğinin sık oluşu ve aile hikayesi güçlü genetik yatkınlığı kanıtlar. Hastalık belirtileri arasında ağrı, katılık ve sonuçta eklem mobilitesinin kaybı vardır. Herhangi bir çocukta RF ve ANA negatifliği, aksiyal ve periferik iskelette artrit ve entesit varlığında ERA'dan şüphelenilir. Periferik artritte genellikle alt ekstremitelerdeki birkaç eklem etkilenir, aksiyal tutulum ve sakroiliak ekleme artrit gelişimi yıllar alabilir. Sakroiliak eklemlerdeki radyolojik değişiklikler arasında eklem aralığında daralma, erozyon, skleroz, pelviste osteoporoz ve füzyon vardır (1).

İnflamatuvar barsak hastalığında (İBH) artropati tanı koydurabilir, çünkü artrit İBH'da ilk klinik bulgu olabilir. Tanı için gastrointestinal semptomlar, kilo kaybı, büyüme geriliği, eritema nodosum, pyoderma gangrenozum, aftöz stomatit gibi mukokutanöz anormallikler tanı için ipuçlarıdır (1).

İnflamatuvar hastalıkla ilişkili artrit iki farklı şekli vardır. Birincisi; akut poliartiküler şekil genellikle barsak hastalığının aktivitesini yansıtır ve kural olarak gastrointestinal hastalık sessizleşince artrit iyileşir. İkinci şekil ise ERA için daha tipiktir, artrit barsak hastalığının gidişatı birbirinden bağımsızdır (1).

Ekstraartiküler bulgular arasında anterior üveit, aort yetmezliği, aortit, kas güçsüzlüğü, düşük dereceli ateş vardır. Anterior üveit hastaların %27'sinden fazlasında görülür, sıklıkla tek taraflı ve tekrarlayıcıdır. Kırmızı, sıklıkla ağrılı, fotofobik göz şeklinde kendini belli eder ve genellikle sekel bırakmaz. Laboratuvar bulguları arasında hafif anemi, normal ya da hafif artmış kırmızı küre sayısı ile trombositoz ve ESH'de yükselme vardır (1).

2. 1. 3. 5. Psöriatik artrit (JPsA)

Psöriatik artrit orta çocukluk döneminde pik yapan, kronik inflamatuvar artritir. Tanısı zordur çünkü artrit döküntüden birkaç yıl önce gelişir. Asimetrik artritir ve sıklıkla dizler, ayak bileği, el ve ayaklardaki küçük eklemleri tutar. Proksimal interfalangial (PİF), distal interfalangial (DİF) eklemler ve tendon kılıfı sıklıkla

inflamedir ve parmaklarda diffüz şişliğe neden olur. Bu görünüm “sosis parmak” olarak tarif edilir (1).

Ekstraartiküler tutulumda döküntü, tırnak değişiklikleri ve üveit vardır. Her altı ayda bir hastalara göz muayenesi yapılmalıdır çünkü hastaların %17’sinde asemptomatik anterior üveit bulunur.

Laboratuvar bulguları arasında akut faz reaktanlarında yükselme, kronik hastalık anemisi ve trombositoz vardır. ANA pozitif bulunabilir (1).

2. 1. 4. Ayırıcı Tanı

JİA, artrit olan bir hastada dikkatli anamnez, fizik muayene, radyolojik ve diğer laboratuvar testlerle diğer artrit nedenlerinden ayırt edilebilir. Sistemik hastalık hali, öncesinde enfeksiyonun varlığı, ateşin seyri, döküntü, artrit karakteri gibi önemli klinik bulgular JİA’yı artrit nedenlerinden ayırmaya yardımcı olur. Artritin ayırıcı tanısında reaktif artrit, enfeksiyon, sistemik hastalık, malignensi ve travma başta olmak üzere geniş bir grup hastalık vardır (Tablo 2).

Tablo 2. JİA ayırıcı tanı (1)

Reaktif	Postenterik Reiter sendromu Akut romatizmal ateş Poststreptokokal
İnflamatuvar	JİA İnflamatuvar barsak hastalığı Sarkoidoz
Enfeksiyon	Septik, osteomyelit Lyme hastalığı Viral, bakteriyel sakroileit, diskrit
Sistemik	Kawasaki hastalığı Behçet hastalığı Henöch-schönlein purpurası Serum hastalığı Sistemik lupus eritematozis

	Dermatomyozit Progresif sistemik skleroz
Malignite	Lösemi, Nöroblastom Malign kemik tümörleri (osteosarkom, Ewing sarkomu, rabdosarkom) Benign kemik tümörleri (osteoid osteoma, osteoblastoma)
Travma	

2. 1. 5. Tedavi

JİA tedavisindeki amaçlar; ağrı ve inflamasyonun kontrol altına alınması, fonksiyonların korunması normal büyümenin sağlanması, her yönüyle gelişimin iyileşmesidir. Tedavide kullanılan ilaçlar şunlardır:

2. 1. 5. 1. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Juvenil idiyopatik artritli hastalarda başlangıç tedavisi intraartiküler uzun etkili kortikosteroid enjeksiyonu ve NSAİİ'leri içerir (8,1).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ağrı ve inflamasyonu kontrol altına alır ve genellikle ikinci bir ajan eklenmeden tedavi başlangıcında 4-8 hafta kullanılır. Naproxen, tolmetin, diklofenak, ibuprofen sıklıkla kullanılan ve gastrointestinal sistem toleransı oldukça iyi olan ilaçlardır (9,1). İndometazin özellikle ERA ve SOJİA'da tercih edilen güçlü bir antiinflamatuvardır.

Siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibitörleri, COX-1 üretimine izin veren COX-2 enzimini selektif inhibe ederler ve bu erişkinlerde selektif gastrointestinal sistem (GİS) semptomlarının insidansını azaltır (1,4). Çocuklarda NSAİİ kullanımına bağlı GİS bulguları nadir görülür.

2. 1. 5. 2. Glukokortikoidler

Kuvvetli antiinflamatuvar etkiye sahip ilaçlardır fakat doğru hastalarda kullanılmalıdır, çünkü kuşingoid görünüm, hiperglisemi, immünsüpresyon, katarakt, glokom, adrenal supresyon, peptik ülser, dislipoproteinemi, hipertansiyon, kemiğin avasküler nekrozu, santral sinir sistemi bozukluğu gibi yan etkileri vardır. Sistemik JİA'lı hastaların sistemik bulgularını kontrol etmede en önemli ajan olsa da

poliartiküler JİA hastalarında çok şiddetli ağrı ve fonksiyonel kısıtlılık durumunda, eklenen ikinci ajanın etkinliğinin başlaması beklendiği sürede kullanılabilir. Oral glukokortikoid tedavisine yanıt alınamayan nadir SOJİA hastalarında pulse metilprednisolon verilebilir (1).

Tutulan eklem sayısı az olduğunda ağızdan kullanımın sistemik yan etkilerini en aza indirmek için uzun etkili kortikosteroidlerin intraartiküler enjeksiyonu uygulanabilir (1,8-10). Triamcinolone hexacetonide sıklıkla kullanılmaktadır ve artrit belirti ve semptomlarını, büyüme deformitelerini önlediği ve yürüyüş bozukluklarının birkaç ayda düzeldiği gösterilmiştir (1,8).

JİA tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar şunlardır;

- Hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARDs)
- Sulfosalazin
- Metotrexate
- Leflunomide
- Biyolojik ajanlar (Etanercept, infliximab, adalimumab, rituximab)

2. 2. SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir ya da birden fazla çiftleşmemiş elektron bulunduran molekül ya da moleküler parça olarak tanımlanabilir (11,12). Başka moleküller ile çok kolayca elektron alışverişine giren bu moleküller oksidan moleküller ya da reaktif oksijen partikülleri olarak da adlandırılmaktadır (12). Hem organik hem de inorganik moleküller halinde bulunurlar ve oldukça reaktif özellik taşırlar. Diğer moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozarlar.

Moleküler oksijen kullanarak aerobik yoldan ATP üretimi gerçekleştirilir. Oksijenin suya indirgenmesi sırasında bazı oksidasyon-redüksiyon enzimlerince tek değerlikli olarak indirgenmesiyle oldukça aktif bileşikler olan çok sayıda serbest oksijen radikalleri açığa çıkar. Serbest oksijen radikalleri aerobik solunum yapan tüm hücreler tarafından üretilir. Canlılarda fizyolojik miktarlarda SOR üretimi vardır. Belirli bir düzeye kadar olabilen oksidan molekül artışı yine vücutta daima belirli bir düzeyde bulunan doğal antioksidanlar tarafından etkisiz hale getirilir (12). Bunların oluşturdukları hasar oksidatif stres olarak adlandırılır. Ya da oksidatif stres,

organizmada meydana gelen SOR'un oksidanlar lehine bozulması olarak da tanımlanabilir.

Serbest oksijen radikallerinin aşırı miktarda üretilmesi başta hücre membranı olmak üzere, hücresel lipit, protein, DNA gibi hücresel komponentlere zarar vererek hücre fonksiyonlarının bozulmasına hatta hücre ölümüne neden olmaktadır. Canlı hücrelerde bulunan protein, lipit, karbonhidrat ve DNA gibi okside olabilecek maddelerin oksidasyonunu önleyen veya geciktirebilen maddelere de antioksidanlar ve bu olaya antioksidan savunma denir (11,12).

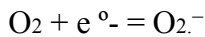
Herhangi bir nedenle (örneğin inflamasyon) aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller, eozinofillerde fagositik solunumsal patlama sırasında çeşitli serbest radikaller oluşur. Fagositik lökositler bu uyarılmayla lizozomal komponentlerini dışarıya vermeye başlarlar ve reaktif oksijen metabolitlerinin oluşumuyla birlikte mitokondri dışında oksijen tüketiminde bir patlama (solunumsal patlama) gösterirler. Fagosite edilmiş bakteri, solunumsal patlama ürünlerinin etkisiyle öldürülür. Ancak bu oksidan ürünler hücrelerin antioksidan savunma sistemini aştığında normal konak hücrelere zarar vererek çeşitli hastalıkların patogenezinde rol oynarlar.

Oksidatif stres kanser, kardiyovasküler hastalık, ateroskleroz, hipertansiyon, iskemi/reperfüzyon hasarı, diyabet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kistik fibrozis, nörodejeneratif hastalıklar, kronik böbrek yetmezliği, yaşlanma, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi pek çok hastalığın patogenezinde rol almaktadırlar (13-16).

Organizmada oksijenin kısmi redüksiyonu sonucu çok sayıda ve yüksek derecede reaktif oksijen ürünleri oluşur. Oksijen türevi bileşikler, radikal olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki grupta toplayabiliriz. Radikal olmayan bileşikler arasında hidrojen peroksit (H_2O_2), singlet oksijen (O_2^{\uparrow}), ozon (O_3), hipoklorid ($HOCl$), lipit hidroperoksit ($LOOH$) bulunmaktadır. Radikal olan bileşiklerse, hidroksil (OH^{\cdot}), alkoksil (RO^{\cdot}), peroksil (ROO^{\cdot}), süperoksit ($O_2^{\cdot-}$), nitrik oksit (NO^{\cdot}) bulunmaktadır. Bazı reaktif oksijen türleri şunlardır (12):

2. 2. 1. Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Oksijenin bir elektron alarak indirgenmesi sonucu süperoksit radikali oluşur.



Bir serbest radikal olmasına karşın süperoksit radikalın hücrel hasara neden olması beklenmez, ancak hidrojen peroksit kaynağı olması ve geçiş metallerini indirgemesi nedeniyle diğer radikallerin ortamda artmasına neden olur.

2. 2. 2. Hidrojen peroksit (H₂O₂)

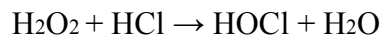
Oksijenin iki elektron alarak indirgenmesi ile ya da süperoksit radikaline bir elektron eklenmesiyle oluşur (17). Bakır, demir gibi geçiş metalleri varlığında süperoksit radikali ile reaksiyona girerek hidroksil radikalleri oluşturması nedeniyle önemlidir.

2. 2. 3. Hidroksil radikali (OH)

Canlı sistemde bilinen en güçlü serbest radikaldır (17). Hidroksil radikalleri, hidrojen peroksitin süperoksit radikalleri ile reaksiyona girmesi (Haber-Weis reaksiyonu) sonucu ya da hidrojen peroksitin Fe, Co, Mo, Cu, Zn, Ni, Cr, Mn gibi geçiş metalleri varlığında indirgenmesi ile (Fenton reaksiyonu) oluşur (11). Ayrıca suyun iyonize radyasyona ya da UV ışığa maruz kalması sonucu da meydana gelmektedir.

2. 2. 4. Hipoklorik asit (HOCl)

Bir radikal olmamakla birlikte serbest oksijen radikalleri içinde sayılır. Özellikle nötrofiller ve monositlerden salınan myeloperoksidaz enziminin hidrojen peroksit üzerine etkisiyle oluşur (17).



2. 2. 5. Singlet oksijen (O₂↑↓)

Eşleşmemiş elektron bulundurmadığından serbest radikal değildir, ancak serbest radikal reaksiyonlarını başlatabilir ve serbest radikallerle reaksiyona girerek yeni radikal oluşumuna neden olabilmektedir.

2. 2. 6. Serbest radikallerin etkileri

2. 2. 6. 1. Serbest radikallerin membran lipidleri üzerine etkileri

Membranda bulunan kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle reaksiyona girer ve lipid peroksidasyonu oluşur.

Lipid peroksidasyonu sırasında, poliansature yağ asitleri (PUFA) hidrojenini kaybeder ve moleküler oksijenle reaksiyona girer. Hücre membranındaki yağ asitlerinin kaybı, lipid peroksitlerin oluşumu ve lipidler tarafından oksijen alımı peroksidasyonun varlığını gösterir (18).

Membran yağ asitlerinin peroksidasyonundan sonra ortamda kısa zincirli yağ asitlerinin varlığı membran permeabilitesini ve mikroviskoziteyi önemli derecede etkileyebilir. Hücre membranındaki yağ asitlerinin peroksidasyonunun Sjögren sendromu, JİA, romatoid artrit gibi çeşitli hastalıklarda görüldüğü bildirilmiştir (2).

2. 2. 6. 2. Serbest radikallerin karbonhidratlara etkileri

Serbest radikallerin karbonhidratlara etkisiyle çeşitli ürünler meydana gelir ve bunlar çeşitli patolojik süreçte rol oynarlar.

Diyabet ve diyabet komplikasyonlarının gelişimi, koroner kalp hastalıkları, hipertansiyon, psöriyazis, romatoid artrit, Behçet hastalığı ve kanser gibi birçok hastalıkta ve yaşlılıkta serbest radikal üretiminin arttığı, antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz olduğu gösterilmiştir (2,19).

Örneğin; inflamatuvar eklem hastalıklarında sinoviyal sıvıya geçen polimorf nüveli lökositlerden ekstrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 ve O_2 buradaki mukopolisakkarit olan hyaluronik asidi parçalarlar. Gözün vitröz sıvısında bol miktarda hyalüronoik asit bulunur. Bununda oksidatif hasarı katarakt oluşumuna katkıda bulunur.

2. 2. 6. 3. Serbest radikallerin nükleik asit ve DNA üzerine etkileri

Radyasyonla hücre içinde enerji depolanması sonucu serbest radikaller meydana gelir. İyonize radyasyonla oluşan serbest radikallerin DNA üzerinde kopma, kırılmaya neden olması sonucu oluşan DNA hasarı ile hücrede sitotoksosite, mutasyon, karsinogenez , yaşlanma ve ölüm gerçekleşir (11,19).

2. 2. 6. 4. Serbest radikallerin ekstrasellüler yapılar üzerine etkileri

Serbest radikaller, inflamatuvar cevabı ve bunun sonucu gelişen doku harabiyetini düzenlemede önemli rol oynarlar. İnflamasyon sonucu oluşan serbest radikallerin oluşturduğu harabiyetten en çok etkilenen doku komponentleri kollajen ve hyaluronik asittir. Superoksit radikalının jelasyonu engellemesi sonucu kollajen harabiyeti gerçekleşir. Superoksit dismutaz kollajeni süperoksit radikalının bu etkisinden korur.

2. 2. 6. 5. Serbest radikallerin proteinler üzerine etkileri

Proteinlerin serbest radikallerin harabiyetinden etkilenme dereceleri aminoasit kompozisyonlarına bağlıdır. Proteinin hücrel lokalizasyonuna ve radikalın toksisite gücüne göre protein harabiyetinin şiddeti değişebilir.

Proteinlerin oksidasyonu tiyol gruplarının oksidasyonuna, ileri oksidasyon protein ürünlerinin oluşmasına neden olur. Oksidasyon sonucu meydana gelen bir diğer değişiklik de poliansature yağ asitlerinin oksidasyon ürünleri ve glikasyon/glikooksidasyon reaksiyonları sonucu oluşan karbonhidrat türevler ile reaksiyona girerek inaktif türevler oluşturmasıdır.

Protein oksidasyonunun biyokimyasal sonuçları arasında enzim aktivitesinde azalma, protein fonksiyonlarının kaybı, protein agregasyonu, proteolize artmış/azalmış yatkinlık, reseptör aracılı endositozun bozulması, gen transkripsiyonundaki değişimler, immünojen aktivitedeki artış olarak sıralanabilir. Reaktif maddeler ile proteinlerin oksidatif modifikasyonunun bazı hastalıkların etyolojisi ve ilerlemesinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu hastalıklar arasına kronik böbrek yetmezliği, amiyotrofik lateral skleroz, kistik fibrozis, romatoid artrit, sepsis, diyabet sayılabilir (2,14).

2. 3. İLERİ OKSİDASYON PROTEİN ÜRÜNLERİ (Advanced oxidation protein products (AOPP))

İleri düzey protein oksidasyonu ürünü (AOPP) ilk kez 1996'da Witko-Sarsat ve ark. tarafından üremik hastalarda tanımlanmıştır (14). Bunun dışında AOPP düzeyleri yapılan çalışmalarda diyabet, kronik böbrek yetmezliği, HIV pozitif hastalar ve hipoksik prematüre yenidoğanlarda yüksek bulunmuştur (14). AOPP'nin oksidatif streste proinflamatuvar etkili mediyatör gibi davrandığı ve immüdisregülasyona, ateroskleroza katkısı olduğu düşünülmüştür. Protein

oksidasyonunun derecesini belirlemede son zamanlarda kullanılan önemli bir belirteçtir (20,21).

2. 4. TİYOL

Serbest radikaller, proteinlerdeki tiyol (-SH) gruplarının oksidasyonuna yol açmaktadır. Sisteinin –SH grubu oksidatif atağa oldukça yatkındır ve –SH gruplarından değişik mekanizmalarla oluşan tiil radikali (-S) proteinlerdeki disülfid bağlarının oluşumuna öncülük eder. Tiyol gruplarının diğer oksitlenmiş türevlere dönüşümü radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken gözlenen belirtisidir.

Proteinlerin serbest oksijen radikallerinden ne oranda etkilendiklerinin belirlenmesinde, vücut savunmasında önemli bir antioksidan olan plazma tiyol düzeyleri anlamlıdır (14).

2. 5. MYELOPEROKSİDAZ (MPO)

Myeloperoksidaz, tetramerik, ağırlıkla glikozillenmiş, 150 kDa ağırlığında bir hem proteindir. MPO kemik iliğinde myeloid farklılaşma sırasında sentezlenir ve nötrofil ve monositlerin primer granüllerinde bulunur (20). Lökositlerin primer azurofilik granüllerinde depolanır ve fagositoz sırasında hücre dışına salınır. Nötrofiller tarafından kullanılan antibakteriyel savunma mekanizması MPO enzimidir. Süperoksit radikalının dismutasyonu sonucu oluşan hidrojen peroksit MPO enzimi aracılığıyla reaksiyona girerek güçlü bir antibakteriyel ajan olan hipoklorik asidi oluşturur. İnfeksiyöz ajanlarla savaş için gerekli olan reaktif oksijen partikülleri kan hücreleri tarafından aşırı salgılanacak olurlarsa bu kez yarar yerine zararlı olmaya başlarlar.

2. 6. NEOPTERİN

Neopterin, IFN- γ stimülasyonu ile hücre sel bağışıklık sistemi aktivasyonu sonucu makrofajlarca üretilen bir pteridin derivativesidir. Neopterin in vivo olarak guanozin trifosfattan guanozin trifosfat siklohidrolaz-1 enzimi aracılığı ile yalnızca aktive olmuş makrofajlarda sentezlenmektedir.

Neopterin üretiminin monosit ve makrofaj aktivasyonunun yoğunluğunun; otoimmün hastalıklar, malignensiler, infeksiyonlar, renal ve kardiyak yetmezlikte, koroner arter hastalıkları, kronik hepatit gibi hastalıklarda hastalığın şiddeti ile ilgili olarak arttığı gösterilmiştir (22).

2. 7. TOTAL ANTIOKSİDAN KAPASİTE (TAOK)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur.

2. 8. TOTAL OKSİDAN KAPASİTE (TOK)

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kalorimetrik bir yöntemdir. Vücutta oluşan total oksidan düzeyi göstermede kullanılmaktadır. Farklı oksidan moleküllerin ayrı ayrı ölçümünden daha pratik ve ucuz bir ölçüm olması nedeniyle kullanımı gündemdedir.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma Eylül 2009 ile Aralık 2009 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Romatoloji polikliniğine başvuran JİA tanısı almış 45 hasta ile yapıldı. Bu 45 hastanın 23'ü klinik ve laboratuvar değerlerine göre aktif dönemdeydi. Bu 23 hastadan 10'u takip edilen yaklaşık 3 aylık sürede remisyona girdi. Bu 10 hasta hastalığın hem aktivasyon hem de remisyon döneminde çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan 13 hasta sadece hastalığın aktivasyon döneminde, 22 hasta ise sadece remisyon döneminde dahil edildi. Hastalar, çalışma öncesi çalışma hakkında bilgilendirildi. Bu çalışma; Helsinki bildirgesine göre yürütüldü, etik kurul onayı alındı (Karar tarihi: 07.04.2009, Karar no:09/214). Çalışmamız; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri koordinasyon birimi tarafından değerlendirildi ve desteklendi (BAP numarası: TST 091108). JİA dışında herhangi başka bir hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Hastaların dosyaları yaş, cinsiyet, JİA tipi, kullanılan ilaçlar, tutulan eklemler açısından klinik olarak değerlendirildi.

Laboratuvar değerlendirme: Laboratuvar çalışmaları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı biyokimya ve seroloji laboratuvarlarında gerçekleştirildi. Hastalardan yaklaşık 8 saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alındı. Tam kan sayımı, ESH, CRP, biyokimya değişkenleri çalışıldı.

MPO, neopterin, AOPP, tiyol, TOK, TAOK için hastalardan EDTA'lı tüplere alınan venöz kan örnekleri 4000 devirde 10 dakika süre ile santrifuj edildi. Elde olunan serumlar 2 cc'lik ependorf tüplere konuldu ve inceleme zamanına kadar -80°C'de Sanyo ®-Japan buzdolabında saklandı.

Serum neopterin seviyesi DRG marka human ELISA kit (katolog nu:EIA-1476), serum MPO seviyesi Immun diagnostik marka human ELISA kit (katolog nu:K-6631), serum TAOK seviyesi Immun diagnostik marka kolorimetrik (katolog nu:5200), serum TOK seviyesi Immun diagnostik marka kolorimetrik (katolog nu:5100) kitler ile çalışılmıştır. Serum tiyol seviyeleri, serbest tiyol gruplarının Ellman reaktifi [5.5'-ditiyobis (2-nitrobenzoik asit); DTNB]'nin, serbest tiyol gruplarıyla redüklenmesi sonucu oluşan koyu sarı renkli 5-tiyol-2-nitrobenzoik asit (TNB)'in renk şiddetinin 412 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır. AOPP düzeyleri, plazmadaki uzun ömürlü klorlu oksidanlar ile proteinlerin çapraz bağlama ürünlerinin, potasyum iyodürü oksitlemesi ve açığa çıkan triiyodid iyonunun, 340 nm'de ölçülmesi esasına dayanan, Witko-Sarsat ve arkadaşları tarafından geliştirilen metod ile ölçüldü.

Bahsedilen tüm biyokimyasal ve oksidan-antioksidan değişkenleri, tüm hasta gruplarında çalışıldı. Böylece tüm hastalarla aktif ve inaktif klinik, oksidan-antioksidan ve biyokimyasal değişkenleri ayrıca; başlangıçta aktifken 3 ay sonraki kontrolde remisyona giren hastaların, başlangıç ve sonraki klinik, biyokimyasal ve oksidan-antioksidan değişkenleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz: Tüm istatistiksel analizler SPSS 11.0 paket programı ile yapıldı. Tüm değişkenlere öncelikle Kolmogorov-Smirnov testi uygulanarak normal ya da anormal dağılım olup olmadığı belirlendi. Normal dağılımlı değişkenler ortalama \pm SD, anormal dağılımlı değişkenler ortanca (minimum- maksimum) olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için independent-t testi, anormal dağılımlı değişkenlerde Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefroloji ve Romatoloji Ünitesi tarafından takip edilen 45 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 9.6 yıl olup 1.5 – 16 yıl arasında değişmekteydi. Kız/Erkek oranı 1.5 (K/E=27/18) idi. Hastaların 21'ine oligoartiküler JIA, 17'sine poliartiküler JIA ve yedisine sistemik JIA tanısı konulmuş olup çalışma sırasında 23 hasta aktivasyon, 22 hasta ise remisyon dönemindeydi. Ortalama hastalık süresi 2.2 yıl idi (Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri

Değişken	
Yaş (yıl)	9.6 ± 4.1
Cins (K/E)	27/18
Hastalık süresi (yıl)	2.2
Hastalık tipi	
Oligoartiküler	21
Poliartiküler	17
Sistemik	7
Hastalık durumu	
Aktivasyon	23
Remisyon	22

Tedavi durumu		
	ilaç almıyor	9
	nsaii	8
	mtx	10
	mtx + nsaii	8
	mtx + etanercept + nsaii	6
	mtx + steroid	4

Aktivasyon ve remisyon dönemlerindeki hastaların biyokimyasal değişkenleri karşılaştırıldığında;

- Ortalama kan hemoglobin düzeyi, serum kreatinin ve albumin değerleri remisyon dönemindeki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken, ortalama serum total protein ve CRP düzeyi ile eritrosit sedimentasyon hızı aktivasyon dönemindeki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 4).
- Ortalama serum AST, ALT ve BUN değerlerinde aktivasyon ve remisyon dönemleri arasında istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0.05$).
- Ortalama beyaz küre ve trombosit değerleri aktivasyon dönemindeki hastalarla kıyaslandığında, remisyon dönemindeki hastalarda istatistiksel olarak anlamlıya yakın derecede düşük olarak belirlendi (sırasıyla $p = 0.08$, $p = 0.056$, Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların aktivasyon ve remisyon dönemlerindeki biyokimyasal değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişken	Aktivasyon n=23	Remisyon n=22	p
Hemoglobin (g/dl)	11.4 ± 1.5	12.6 ± 1.1	<0.05
Beyaz küre (/mm ³)	8211.3 ± 2434.2	6940 ± 2429.7	0.08
Trombosit (/mm ³)	357000 ± 118000	298000 ± 78000	0.056
AST (u/L)	27 (15-77)	26 (18-81)	AD
ALT (u/L)	22.2 (4-139)	17 (3-217)	AD
BUN (mg/dl)	10.4 ± 3.2	10.9 ± 3.3	AD
Kreatinin (mg/dl)	0.51 ± 0.1	0.6 ± 0.1	<0.05
Total protein (g/dl)	7.8 ± 0.8	7.3 ± 0.4	<0.05
Albumin (g/dl)	3.9 ± 0.3	4.0 ± 0.4	<0.05
ESH (mm/h)	60.5 ± 23.2	17.6 ± 8.5	<0.05
CRP (mg/l)	27.2 (3.2-104)	3.2 (3.2-15)	<0.05

Aktivasyon ve remisyon dönemlerindeki hastaların oksidan-antioksidan değişkenleri karşılaştırıldığında;

- Ortalama serum TOK, TAOK ve MPO değerleri aktivasyon dönemindeki hastalarda remisyon dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunurken ($p < 0.05$, Tablo 5); AOPP ve tiyol açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.
- Ortalama serum neopterin düzeyi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da, aktivasyon dönemindeki hastalarda ortalama serum neopterin düzeyi istatistiksel olarak anlamlılığa yakın derecede yüksek olarak tespit edildi ($p = 0.06$ Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların aktivasyon ve remisyon dönemlerindeki oksidan ve antioksidan değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişken	Aktivasyon n=23	Remisyon n=22	p
AOPP (µmol/L kloramin T ekivalanı)	54.4 ± 25.7	61.3 ± 23	AD
NEOP (ng/ml)	7.5 ± 3.1	6.3 ± 2.4	0.06
TOK (µmol/L)	1885.0 ± 838.6	1050.9 ± 537.9	<0.05
TAOK (µmol/L)	266.2 ± 27.6	248 ± 26.1	<0.05
MPO (ng/ml)	80.8 (42.1-529.2)	59.2 (20.8-503.7)	<0.05
TIYOL (µmol/L)	455.5 ± 193.9	444.7 ± 172.0	AD

Çalışmaya alınan hastalardan 10 hastanın hem aktivasyon hem remisyon dönemlerinde çalışılan biyokimyasal değişkenleri karşılaştırıldığında;

- Ortalama eritrosit sedimentasyon hızı ve serum CRP düzeyinin hastaların aktivasyon döneminde remisyon dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek olduğu belirlendi (p<0.05 Tablo 6).
- Hastaların aktivasyon ve remisyon dönemleri kıyaslandığında ortalama kan hemoglobin düzeyi, trombosit sayısı ve serum AST, ALT, BUN, kreatinin, total protein ve albumin değerleri açısından aktivasyon ve remisyon dönemleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.
- Ortalama kan beyaz küre sayısının aktivasyon dönemine göre remisyon döneminde istatistiksel olarak anlamlıya yakın derecede yüksek olduğu tespit edildi (p=0.07, Tablo 6).

Tablo 6. Hem aktivasyon hem de remisyon dönemlerinde örnek alınmış hastaların biyokimyasal değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişken	Aktivasyon n=10	Remisyon n=10	p
Yaş (yıl)	8.4 ± 5.5		
Cins (K/E)	4/6		
Hemoglobin (g/dl)	11.2 ± 1.9	11.7±1.	AD
Beyaz küre (/mm ³)	9156± 2477	14379 ± 6839	0.07

Trombosit (/mm ³)	399000 ± 134000	395000 ± 82000	AD
AST (u/L)	25 (15-77)	26.5 (15-58)	AD
ALT (u/L)	14 (4-139)	18 (7-89)	AD
BUN (mg/dl)	9.4 ± 3.8	13.0 ± 4.0	AD
Kreatinin (mg/dl)	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	AD
Total protein (g/dl)	7.5 ± 0.7	7.3 ± 0.3	AD
Albumin (g/dl)	3.8 ± 0.3	3.9 ± 0.4	AD
ESH (mm/h)	65.2 ± 22.6	21.6 ± 11.1	<0.05
CRP (mg/l)	33.3 (3.2-104)	3.2 (3.2- 44)	<0.05

Yine bu hastaların oksidan-antioksidan değişkenleri karşılaştırıldığında;

- Serum TOK düzeyi hastaların aktivasyon döneminde remisyon dönemine göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulundu ($p < 0.05$, Tablo 7).
- Serum neopterin, TAOK, MPO ve tiyol düzeylerinde istatistiksel farklılık belirlenmedi.
- Serum AOPP düzeyleri ise hastaların remisyon döneminde aktivasyon dönemine göre istatistiksel olarak anlamlıya yakın derecede yüksek saptandı ($p = 0.07$, Tablo 7)

Tablo 7. Hem aktivasyon hem de remisyon dönemlerinde örnek alınmış hastaların oksidan-antioksidan değişkenlerinin karşılaştırılması

Değişken	Aktivasyon n=10	Remisyon n=10	p
AOPP (µmol/L kloramin T ekivalanı)	46.0 ± 24.9	64.5 ± 14.6	0.07
NEOP (ng/ml)	7.5 ± 3.5	6.8 ± 1.9	AD
TOK (µmol/L)	2017.1 ± 798.4	932.3 ± 903.	<0.05
TAOK (µmol/L)	266.4 ± 29.5	259.9 ± 8.9	AD

MPO (ng/ml)	73.9 (52-264)	61.7 (47.8-166.3)	AD
TIYOL ($\mu\text{mol/L}$)	410.1 \pm 184.3	451.9 \pm 197.6	AD

Hastaların hastalık alt tipine göre değerlendirilmesi yapıldığında;

- Aktivasyon döneminde olan 23 hastadan üçü sistemik hastalığa sahipti. İstatistiksel olarak sayı yetersiz olduğundan diğer gruplarla karşılaştırılmadı.
- Oligoartiküler ve poliartiküler hastalığı olan 10'ar hasta karşılaştırıldığında oligoartiküler JİA'lı hastaların serum ALT ve albumin değerlerinin poliartiküler gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($p < 0.05$ Tablo 8).
- Diğer biyokimyasal ve oksidan-antioksidan değişkenler açısından poliartiküler ve oligoartiküler hasta grupları arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 8 ve Tablo 9).

Tablo 8. Aktivasyon dönemindeki hastaların biyokimyasal değişkenlerinin hastalık alt tipine göre karşılaştırılması

Değişken	Hastalık alt tipi		
	Oligoartiküler n =10	Poliartiküler n=10	Sistemik n=3
Yaş	8.2 \pm 4.8	9.7 \pm 3.8	8.5 \pm 7.3
Cins (K/E)	6/4	8/2	1/2
Hemoglobin (g/dl)	12.0 \pm 1.7	11.2 \pm 1.0	9.6 \pm 0.8
Beyaz küre (/mm ³)	8109 \pm 1746	7804 \pm 2355	9910 \pm 4612

Trombosit (/mm ³)	326000 ± 91000	352000 ± 102000	479000 ± 204000
AST (u/L)	28.5 (20-70)	26.5 (16-77)	21 (15-26)
ALT (u/L)	19 (13-139) *	14 (6-21)	6 (4-9)
BUN (mg/dl)	10.5 ± 1.7	10.7 ± 3.5	8.9 ± 6.6
Kreatinin (mg/dl)	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.1
Total protein (g/dl)	7.6 ± 0.6	8.0 ± 0.8	7.4 ± 1
Albumin (g/dl)	4.0 ± 0.3 *	3.7 ± 0.3	3.7 ± 0.3
ESH (mm/h)	56.0 ± 12.9	61.7 ± 29.2	71.7 ± 32.6
CRP (mg/l)	8.3 (3.2-49)	27.2 (3.2-100)	80.4 (42.3-104)
* = p<0.05 poliartiküler grupla karşılaştırıldığında			

Tablo 9. Aktivasyon dönemindeki hastaların oksidan-antioksidan değişkenlerinin hastalık alt tipine göre karşılaştırılması

Değişken	Hastalık alt tipi		
	Oligoartiküler n=10	Poliartiküler n=10	Sistemik n=3
AOPP (µmol/L kloramin T ekivalanı)	53.3 ± 27.8	63.1 ± 21.5	29 ± 19
NEOP (ng/ml)	7.2 ± 2.6	6.8 ± 2.7	11.0 ± 4.6
TOK (µmol/L)	1617.8 ± 958.9	2138.5 ± 782.1	1930.3 ± 405.4
TAOK (µmol./L)	271.8 ± 39.7	261.6 ± 13.4	263.0 ± 13.1
MPO (ng/ml)	81.3 (53.6- 428.5)	71.7 (42.1 -529.2)	88.7 (63.9- 264.1)
TIYOL (µmol/L)	482.8 ± 150.6	438.8 ± 250.2	420.0 ± 1515

Hastalığı remisyon döneminde olan 22 hasta hastalık alt tiplerine göre sınıflandırılarak karşılaştırıldığında;

- Bu 22 hastadan 11'i oligoartiküler, yedisi poliartiküler ve dördü sistemik JİA tanısı almıştı. Sistemik JİA'lı hasta sayısı az olduğu için istatistiksel olarak değerlendirilmeye alınmadı.
- Oligoartiküler ve poliartiküler JİA'lı hastalar karşılaştırıldığında ortalama kan hemoglobin düzeyi oligoartiküler grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p<0.05, Tablo 10)

- Diğer biyokimyasal, oksidan-antioksidan değişkenler açısından poliartiküler ve oligoartiküler hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 10 ve 11).

Tablo 10. Remisyon dönemindeki hastaların biyokimyasal değişkenlerinin hastalık alt tipine göre karşılaştırılması

Değişken	Hastalık alt tipi		
	Oligoartiküler n=11	Poliartiküler n=7	Sistemik n=4
Yaş	10.1 ± 3.4	10.9 ± 4.3	10.4 ± 3.4
Cins (K/E)	7/4	3/4	2/2
Hemoglobin (g/dl)	12.8 ± 0.7 *	12.3 ± 1.6	12.2 ± 1.1
Beyaz küre (/mm ³)	6587 ± 1660	7532 ± 3706	6872 ± 1838
Trombosit (/mm ³)	285000 ± 64000	293000 ± 99000	343000 ± 73000
AST (u/L)	26 (19-81)	26 (20-32)	25.5 (18-30)
ALT (u/L)	18 (10-217)	17 (3-25)	13.5 (12-21)
BUN (mg/dl)	10.7 ± 3.6	10.7 ± 1.7	12.4 ± 5.1
Kreatinin (mg/dl)	0.6 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.2
Total protein (g/dl)	7.3 ± 0.5	7.3 ± 0.2	7.3 ± 0.4
Albumin (g/dl)	4.0 ± 0.4	4.1 ± 0.3	4.0 ± 0.5
ESH (mm/h)	19.7 ± 9.1	14.0 ± 7.4	18.0 ± 8.8
CRP (mg/l)	3.2 (3.2-14)	3.2 (3.2-15)	3.2 (3.2-3.2)
* = p<0.05 poliartiküler grupta karşılaştırıldığında			

Tablo 11. Remisyon dönemindeki hastaların oksidan-antioksidan değişkenlerinin hastalık alt tipine göre karşılaştırılması

Değişken	Hastalık alt tipi		
	Oligoartiküler n=11	Poliartiküler n=7	Sistemik n=4
AOPP (µmol/L kloramin T ekivalanı)	59.8 ± 26.0	61.7 ± 23.5	64.4 ± 18.0

NEOP (ng/ml)	6.8 ± 3.0	5.6 ± 1.8	6.2 ± 1.0
TOK (μmol/L)	1145.4 ± 522.4	782.0 ± 483.6	1262.0 ± 622.1
TAOK (μmol./L)	250.8 ± 26.0	234.7 ± 12.0	263.4 ± 38.5
MPO (ng/ml)	56.9 (36.3-503.7)	88.1 (37.5-150.5)	58.1 (20.8-171.3)
TIYOL (μmol/L)	477.9 ± 213.2	422.4 ± 105.0	392.3 ± 159.3

5. TARTIŞMA

JİA etyolojisi henüz tam aydınlatılmamış, çocukluk çağının kronik, inflamatuvar artritidir. Hastalık başlangıcından aylar sonra da olsa her zaman kronik sinovitle karakterize eklem tutulumu ile beraber ateş, kardit, döküntü, üveit, nefrit gibi eklem dışı tutulumun da olduğu inflamatuvar hastalıklardandır (1).

Literatüre bakıldığında birçok sistemik hastalığın patogenezinde oksidatif stresin olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Ancak JİA hastalarında bu konuda yapılmış çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışmada, JİA patogenezinde oksidatif stresin varlığı ve etkisi aydınlatılmaya çalışılmıştır.

Hastalıktaki kronik inflamasyonun etyolojisinde; otoimmünite, bilinmeyen bir mikroorganizma, genetik faktörler (HLA ilişkili) ve travma gibi nedenler olduğu düşünülmektedir (1).

Yaşamımızı devam ettirmek için havanın moleküler oksijenini (O_2) tüketmekteyiz. Total oksijen ihtiyacımızın %90'ından fazlasından elektron transport zinciri, %5-10'undan ise diğer oksijen gerektiren reaksiyonlar sorumludur. Moleküler oksijen (O_2), serbest radikal olarak adlandırılan, eşleşmemiş elektrona sahip bir yapıdadır. Aynı zamanda moleküler oksijen (O_2), yapısından dolayı serbest oksijen radikalleri oluşturma eğilimindedir.

H ü c r e l e r d e normal metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonlarda enzimlerin aktif kısmında ara ürün olarak devamlı serbest radikaller oluşabilmektedir. Bazen bu serbest radikal ara ürünler moleküler oksijenle etkileşirler ve sonuçta serbest oksijen radikalleri oluşur (11).

Normalde hücrelerde en büyük serbest oksijen radikali kaynağı mitokondriyal elektron transport zincirindedir. Bununla beraber endoplazmik retikulum, nükleer membranda da serbest oksijen radikali üretimi olabilmektedir.

Yine birçok enzimin katalize ettiği birçok döngüde serbest radikaller açığa çıkmaktadır. Örneğin iskemi sırasında hasarlanmış dokuda bir dehidrogenaz olarak var olan ksantin oksidaz enzimi aracılığıyla fazla miktarda hidrojen peroksit (H₂O₂) ve süperoksit radikali (O₂⁻) oluşur ve bunların etkisiyle iskemi/reperfüzyon hasarı denen durum ortaya çıkar (11).

İnflamasyon patogenezinde; solunumsal patlama sonucu aktive nötrofil, makrofaj ve eozinofillerden serbest oksijen radikalleri ve metabolitlerinin salınması sorumludur. Fagositik lökositler opsonize mikroorganizmalar, LT-B₄, C5a kompleman fragmanı ve bakteriyel orijinli bir uyarıcı ile uyarıldıklarında lizozomal komponentlerini dışarıya vermeye başlarlar ve serbest oksijen radikallerinin oluşumuyla birlikte mitokondri dışında oksijen tüketiminde patlama gösterirler. Böylece nötrofiller ve monositlerin primer lizozomal granüllerinde Fe-hem içeren myelopreoksidaz enzimi, süperoksid anyon radikalleri ve H₂O₂ ile ekstraselüler sıvıya salınır. HOCl, MPO aracılığıyla H₂O₂ ve Cl tarafından sentezlenen, proteinlerin serbest kısımlarını, aminoasitleri, özellikle serbest tiyol gruplarını okside eden böylece oksidatif strese hasara neden olan bilinen en güçlü toksik oksidandır. HOCl ile okside olan proteinler sonucunda ileri oksidasyon protein ürünleri (AOPP) açığa çıkar. AOPP, protein oksidasyonunun son çapraz bağlanma ürünleri olan okside proteinlerdir. In vitro şartlarda, AOPP'nin HOCl ve RNH-Cl gibi klorlu oksidanlara maruz kalan proteinler ile oluştuğu belirlenmiştir. In vivo olarak klorlu oksidanların üretimi, yüksek MPO aktivitesine sahip nötrofillerin bir özelliğidir. Bu nedenle, aktif nötrofillerce üretilen klorlu oksidanların, plazma AOPP oluşumundan sorumlu olabilecekleri düşünülmektedir. AOPP'lerin plazmanın başlıca proteini olan albüminden kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu bulgular, nötrofil aktivasyonu sırasında MPO aracılı oksidasyonla oluşan AOPP'nin, başlıca hedefi olan monositlerde solunum patlamasını ve sitokin sentezini başlatabilen ve böylece inflamasyonun yayılmasında rol oynayan proinflamatuvar mediyatörler olabileceğini düşündürmektedir (20,21).

Fagosit edilmiş olan bakteri solunumsal patlama ürünlerinin etkisiyle ölür, ancak açığa çıkan bu oksidan ürünler hücrelerin antioksidan savunma güçlerini aştığında bulunduğu hücreye zarar vererek doku hasarına neden olurlar ve birçok hastalığın patogenezinde rol alırlar.

Oluşan hasar sonucu kemotaksis ile yeni nötrofillerin göçü sonucu bu mekanizma yeniden devreye girer ve inflamasyon kronikleşir (20).

Fagosit kaynaklı oksidanlar ototoksik, immünsüpresif ve mutajenik etki gösterirler. Örneğin romatoid artritli (RA) hastaların eklemlerinde fazla miktarda biriken nötrofillerden salınan serbest radikaller eklem hasarını hızlandırır ve hastalık kısır döngü şeklinde ilerler (23).

Serbest oksijen radikallerin RA dışında birçok hastalıktaki hücre hasarına katkısı olduğu düşünülmektedir. Bu hastalıklar arasında JİA, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, hemodiyaliz hastaları, aterogenez, Duchenne tipi muskuler distrofi, Parkinson hastalığı, serebrovasküler bozukluklar, yaşlanma, Behçet hastalığı, iskemi/reperfüzyon hasarı, gebelik preeklampsis, amfizem/bronşit sayılabilir (11).

Ramos ve arkadaşları (2), 64 JİA'lı hasta ve 60 kişilik kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada tüm katılımcılarda protein ve lipid peroksidasyonu göstergeleri olan malondialdehit, lipoperoksit, hidroperoksit, protein karbonil grup ve glutatyonla birlikte antioksidan savunma sisteminin belirteçleri olarak superoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz aktivitesini ölçmüşlerdir. Yaptıkları değerlendirmeler sonucunda hasta grupta sağlıklı gruba göre protein oksidasyonu ve lipid peroksidasyonunu gösteren malondialdehit, lipoperoksit, hidroperoksit, protein karbonil grup düzeylerini yüksek bulurken; antioksidan enzimlerden superoksit dismutaz düzeyini oksidatif hasara cevap olarak yüksek bulduklarını belirtmişlerdir. Sonuçta inflamasyonla açığa çıkan serbest radikallerin oksidan-antioksidan dengenin bozulması sonucu hücresel hasara katkıda bulunduğunu ve eklem inflamasyonunun devamına katkı sağladığı kanısına varmışlardır. Bu çalışmada da farklı oksidan-antioksidan belirteçler kullanılarak JİA'daki oksidatif hasar gösterilmeye çalışıldı.

Başkol ve arkadaşları (24) Behçet hastalarında oksidan-antioksidan değişkenlerle hastalık arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve serum ksantin oksidaz düzeyini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, serum tiyol düzeyini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Bu da kronik, inflamatuvar bir hastalık olan Behçet hastalığında aktif döneminde serbest oksijen radikallerinde artma ile antioksidan seviyesinde azalma olduğunu desteklemektedir.

Diyabetik hastalarda mevcut hipergliseminin oluşturduğu toksik etki nedeniyle oksidanlar ya da hiperozmolarite ile direk ya da glukoz metabolizması sonucu oluşan ürünler dokularda hasara neden olurlar. Oksidatif stresin diyabetik hastalarda gelişen komplikasyonların başlıca nedeni olduğu iyi bilinmektedir. Srivatsan ve arkadaşlarının (25) yaptıkları çalışmada, diyabete bağlı komplikasyon gelişmemiş 29 hasta, diyabetik komplikasyonu olan 39 hasta ve 31 sağlıklı kontrol grubunda oksidatif stresi değerlendirmişlerdir. Bunun için hastalarda tiyol, eritrosit glutasyon, superoksit dismutaz, antioksidan vitaminlerden C ve E vitamini ve seruloplazmin düzeyini ölçmüşlerdir. Diyabetik komplikasyonun gözlendiği hasta grubunda plazma tiyol düzeyi düşük, eritrosit glutasyon düzeyi komplikasyonun gözlenmediği hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Vitamin C ve E ile superoksit dismutaz ve seruloplazmin düzeyleri karşılaştırıldığında komplikasyonların olduğu grupta komplikasyon olmayan hasta grubuna ve kontrol grubuna kıyasla yüksek bulmuşlardır. Diyabette oksidatif stresin komplikasyonların gelişiminde bir faktör olduğu desteklenmiştir. Bu çalışmada bir antioksidan olan serum tiyol düzeyinde, yukarıdaki çalışmalarda elde edilen bulgulardan farklı olarak, hastalığın aktivasyon ya da remisyon dönemleri arasında fark saptanmadı. Ancak tiyol düzeyleri ile ilgili yapılan farklı inflamatuvar hastalıkların dahil edildiği çalışmalarda aşağıda da bahsedileceği gibi değişik sonuçlar bildirilmektedir.

Yazıcı ve arkadaşlarının (20) ankilozan spondiliti olan 41 hasta 30 sağlıklı birey üzerinde, protein oksidasyon durumunun tayini için yaptıkları çalışmada, kişilerde serum myeloperoksidaz, AOPP, ve tiyol düzeylerini ölçmüşlerdir. Ankilozan spondilit hastalarının tamamında serum MPO ve AOPP düzeylerini kontrol gruptan yüksek bulurken; antioksidan durumu gösteren serum tiyol düzeyini hasta grupta kontrol grubundan anlamlı ölçüde düşük bulmuşlardır. Nötrofil aktivasyonunu gösteren MPO aktivitesinde ve protein oksidasyonunun bir göstergesi olan serum AOPP düzeyinde hasta grupta artış ve protein oksidasyonuna karşı açığa çıkan bir antioksidan olan tiyol düzeyinde yine hasta grupta azalma nedeniyle, kronik inflamasyonla giden, iskelet sistemini ve periferik eklemleri tutan bu hastalığın patogeneğinde özellikle protein oksidasyonunun rolü olabileceği kanısına varmışlardır.

Yine Dhiman ve arkadaşlarının (26) Chagas hastalarında yaptıkları çalışmada da bizim çalışmamızı destekler şekilde, MPO'nun hastalıktaki inflamasyonu gösteren bir biyomarker olduğu ve MPO aktivasyonu ile protein oksidasyonunun göstergesi olan AOPP'nin arttığını göstermişlerdir.

Krzystek-Koracka ve arkadaşlarının (27) İBH olan hastalarda AOPP düzeyi ve bunun hastalığın klinik ve biyokimyasal aktivitesi ile ilişkisini değerlendirmek üzere yaptıkları çalışmada; 68 ülseratif kolit, 50 Crohn hastalığı olan ve 45 sağlıklı kişi üzerinde serum AOPP düzeyi ölçmüşlerdir. İBH olanlarda AOPP düzeyini sağlıklı kişilerin serum AOPP düzeyinden yüksek bulmuşlar ve bunu hastalıkta görülen inflamasyona bağlı olduğu şeklinde yorumlamışlardır.

Bu çalışmada da yukarıdaki inflamatuvar hastalıklarda elde edilen verilere paralel şekilde hastaların aktivasyon döneminde ölçülen serum MPO düzeyi, remisyondaki hastaların serum MPO düzeyine göre yüksek bulunmuştur. Bu da JİA'daki inflamasyonun serum MPO düzeyini arttırdığı yani oksidan sistemin hastalık progresyonunda rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak serum AOPP ve tiyol düzeylerinde, bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda aktivasyon ve remisyon dönemlerindeki hasta grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durumun çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasından veya hasta popülasyonumuzun homojen olmamasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

Skvarilova ve arkadaşlarının (28) akut koroner sendromlu hastalar üzerinde yaptıkları araştırmada ise AOPP düzeyinin damar duvarının intima tabakasının immün-inflamatuvar olaylarla zayıflaması olarak bilinen aterosklerozda ve dolayısıyla akut koroner sendromda hastalık aktivitesiyle ilişkili olarak arttığını belirlemişlerdir. Yine Danzig ve arkadaşlarının (29) koroner arter hastalığı olan hastalarda egzersiz ve istirahatte yaptıkları oksidatif stres belirteçlerinin ölçümü sonucunda serum AOPP, CRP ve brain natriüretik peptid (BNP)'yi hastalarda sağlıklı gruptan önemli ölçüde yüksek bulmuşlardır.

Bu çalışmada da serum CRP, ESH düzeyleri benzer şekilde ve beklenildiği üzere hastalık aktivitesi ile yükselirken ve takipte kullanılırken, serum AOPP düzeyi açısından beklenenin aksine gruplar arasında fark bulunmamıştır.

Literatürde JİA'lı hastalarda oksidatif stresin araştırıldığı az sayıda çalışmalardan biri olan Brik ve arkadaşlarının (30) yaptığı çalışmaya bakıldığında; 35

JİA hastası ve 16 kişilik kontrol grubunda kişilerin tükürüklerinde total antioksidan kapasiteyi ölçmüşlerdir. Yapılan ölçümde JİA'lı hastaların tükürüklerinde TAOK kontrol grubundan yüksek bulunmuş ve bu 35 hastalık gruptan aktif hastalığı olanların tükürüklerindeki TAOK, remisyondaki hastaların tükürüklerindeki TAOK'un yaklaşık iki katı yüksek ölçülmüştür. Bizim çalışmamızda da aktivasyon dönemindeki hastaların serumlarında TAOK ve TOK remisyondaki hastalardan yüksek ölçülerek benzer sonuçlar elde edildi.

Şenol ve arkadaşlarının (31) yaptıkları çalışmada 34 hemodiyaliz hastası ve 22 sağlıklı kişi arasında TAOK ölçmüşler ve diyaliz hastalarında yüksek bulmuşlardır. Çünkü hemodiyaliz hastalarında albumin en önemli oksidandır ve oksidasyonu antioksidan sistemlerin azalması bu da oksidatif stres ilişkili doku hasarının neden olduğu kardiyovasküler hastalık riskini artırmaktadır. Dolayısıyla yaptıkları bu çalışmada serum CRP düzeylerini kontrol grubundan yüksek bulurlarken, protein oksidasyonu nedeniyle serum albumin düzeylerini kontrol grubundan düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde aktif hastalığa sahip grupta serum albumini düşük ve oluşan oksidasyona cevap olarak TAOK düzeyleri yüksek bulunmuştur.

Işık ve arkadaşlarının (32) yaptıkları çalışmada ise Behçet hastalarında total antioksidan kapasite ve serum oksidatif durumu değerlendirmişlerdir. Hastalardaki oksidan durumun değerlendirilmesinde serumda total peroksit, lipid hidroperoksitleri ve oksidatif stres indeksi (total peroksit/total antioksidan kapasite); antioksidan durumun değerlendirilmesinde ise total antioksidan kapasite, paraoksonaz 1 ve seruloplazmin ölçmüşlerdir. Sonuçta oksidan değişkenlerin hasta grupta kontrol grubundan anlamlı ölçüde yüksek olmasına karşın, antioksidan değişkenlerin hasta grupta kontrol grubuna kıyasla düşük olduğunu bulmuşlardır.

Bu çalışmada ise total oksidan kapasite Işık ve arkadaşlarının bulgularını destekler şekilde hasta grupta yüksek bulunurken, total antioksidan kapasite ise tersine yine aktif hastalığa sahip grupta yüksek bulunmuştur. Bu durum ise vücudun aktif hastalık durumunda antioksidanlarının oksidanlara karşı savunma amacıyla yükseldiği ancak dengenin hastalığın aktivasyon döneminde oksidanlar lehine olduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca oksidan-antioksidan dengenin oksidanlar lehine bozulması olarak bilinen oksidatif stres bu hastalarda beslenme bozukluğu olması ile de desteklenmektedir. Çünkü bu çocuklarda mevcut beslenme bozukluğu sonucu antioksidan enzimlere katalizörlük yapan demir, bakır, çinko, selenyum gibi eser elementlerin alımı da yetersiz kalmaktadır (33).

Makrofaj ve nötrofil gibi fagositik hücrelerce üretilen serbest oksijen radikalleri ve beraberinde tekrarlayan hipoksi ve reoksijenasyon siklusları RA'te sinoviyal alandaki kronik oksidatif hasarın başlıca belirleyicisidirler. Oluşan serbest oksijen radikalleri protein, nükleik asit, lipit ve matriks bileşenlerini harap ederek sinovitin sürdürülmesine katkı sağlar. Katabolik yolların up-regülasyonu ile kartilaj dokuda kayıpla giden hastalıklar olan; kartilaj doku dejenerasyonu ile karakterize osteoartrit ve inflamasyonun olduğu romatoid artritte serbest oksijen radikallerinin eklem hasarına katkısı olduğu bilinmektedir (34).

Rider ve arkadaşlarının (22) juvenil idiopatik inflamatuvar myopati hastalarda yaptıkları çalışmada plazma ve idrar neopterin düzeylerini sağlıklı gruba göre hasta grupta yüksek bulmuşlar ve bunu hastalık aktivitesi ile ilişkilendirmişlerdir. Bu çalışmada ise hastalığın aktivasyon ve remisyon dönemleri arasında neopterin düzeyleri açısından yukarıdaki çalışmadan farklı olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Çalışmamızın birkaç zayıf noktası vardır. En önemli zayıf noktalarından biri sağlıklı çocuklardan oluşan bir kontrol grubunun çalışmaya dahil edilmemiş olmasıdır. Ayrıca çalışma grubumuza dahil edilen hasta grubunun homojenizasyonu da sağlanamamıştır. Hasta grubunda sistemik, oligoartiküler ve poliartiküler tutulumlu hastaların bir arada olması, heterojen bir grup olmasına yol açmıştır. Bu durumun çalışma sonucunu etkilediği şüphesizdir. Yine hastaların çalışma öncesi ve sırasında oksidan-antioksidan durumu etkileyebilecek ilaç kullanmış olmaları çalışmamızın zayıf yönlerinden bir diğeridir.

Sonuç olarak çalışmamızda JİA'lı hastalarda aktif dönemde oksidan-antioksidan sistemin aktive olduğuna dair bulgular elde edilmiştir. Oksidan-antioksidan sistemdeki bu aktivasyonun JİA'nın sebebi mi yoksa henüz aydınlatılmamış bazı tetikleyici faktörler sonucu başlayan hastalık sürecinde aktive olmuş savunma sisteminin bir sonucu mu olduğunu söylemek çalışmamızın

sonuçlarına göre mümkün değildir. Bulgularımız JİA'lı çocuklarda daha fazla sayıda hastanın olduğu büyük ve homojen gruplarda oksidan-antioksidan sistemin değerlendirilmesi gereğine işaret etmektedir.

6. SONUÇLAR

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan JİA'da oluşan nötrofil aktivasyonu sonucu artan protein oksidasyon ürünleri ve azalan antioksidan aktivite üzerinden gösterilen oksidatif stresle hastalık aktivitesi ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar bulunmuştur:

1. Hastaların aktivasyon dönemlerinde inflamasyon varlığını gösteren akut faz reaktanları (ESH, CRP, Beyaz küre, platelet) yüksek bulundu.

2. Aktivasyon döneminde bazı oksidatif stres ürünlerinin ve antioksidan değişkenlerin ykseklieği saptandı.

3. Oksidan ve antioksidan değişkenlerdeki yükselmelerin hastaların klinik tiplerine göre farklı olmadığı tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin N am* 2007; 33: 441-470
2. Ramos VA, Ramos PA, Dominguez MC. The role of oxidative stres in inflammation in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Jornal de Pediatria* 2000; 76(2): 125-132.
3. Lowell DJ, Reiff A, Ilowite NT, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2008; 58 Suppl 5: 1496-1504
4. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002; 109: 109-115.
5. Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, et al. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2002; 46 Suppl 10: 2708-2715
6. Bica RG, Gomes NM, Fernandes PD, Luiz RR, Koatz VLG. Nitric oxide levels and the severity of juvenile idopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2007; 27: 819-825
7. Spiegel LR, Schneider R, Lang BA, et al. Early predictors of poor functional outcome in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2000; 43 Suppl 11: 2402-2409

8. Zulian F, Martini G, Gobber D, Agosto C, Gigante C, Zacchello F. Comparison of intra-articular triamcinolone hexacetonide and triamsinolone acetonide in oligoarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2003; 42:1254-1259
9. Haines KA. Juvenile idiopathic arthritis therapies in the 21st century. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007; 65 (3): 205-211
10. Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P. Triamcinolone acetonide and hexacetonide intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind trial. *Rheumatology* 2004; 43: 1288-1291
11. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radical and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 2007; 39: 44-84
12. Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T. Reaktif oksijen partikülleri ve antioksidan savunma. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3-4:92-95
13. Paravicini TM, Touyz RM. NADPH oxidases, reactive oxygen species, and hypertension. *Diabetes Care* 2008 ; 31 Suppl 2: 170-180
14. Yazıcı C, Köe K. Kronik böbrek yetmezliğinde oksidatif stres ve ‘‘biyomarkır’’ları. *Nefroloji Dergisi* 2004; 13:117-124
15. Cavalcante AGM, Bruin PFC. The role of oxidative stres in COPD: current concepts and perspectives. *J Bras Pneumol* 2009; 35 Suppl 12:1227-1237
16. Brown RK, Kelly FJ. Role of free radicals in the pathogenesis of cystic fibrosis. *Thorax* 1994; 49: 738-742
17. Günaydın B, Çelebi H. Genel anesteziğin serbest radikaller ve antioksidanlarla ilişkileri. *Anestezi Dergisi* 2003; 11 (2): 87-98
18. Kavas G. Serbest radikaller ve organizma üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri* 1989; 9 Suppl 1:1-8
19. Uçgun Nİ, Yarışan A, Düzgünçınar O, Gürsel E. Diabetik retinopati ve oksidatif stres. *Ret-Vit* 2005; 13: 299-302
20. Yazıcı C, Köse K, Calis M, Kuzugüden S, Kirnap M. Protein oxidation status in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2004; 43: 1235-1239

21. Yazıcı C, Köse K, Çalış M, Demir M, Kırnıp M, Ateş F. Increased advanced oxidation protein products in Behçet's disease: a new activity marker?. *British Journal of Dermatology* 2004; 151: 105-111
22. Rider LG, Schiffenbauer AS, Zito M, et al. Neopterin and quinolinic acid are surrogate measures of disease activity in the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Clinical Chemistry* 2002; 48: 1681-1688
23. Baskol G, Demir H, Baskol M, et al. Investigation of protein oxidation and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Biochem Funct* 2006; 24:307-311
24. Başkol G, Karaküçük S, Öner A, Başkol M, Koçer D, Günay N. Oksidan/antioksidan parametrelerin Behçet hastalığı ile ilişkisi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2007; 29 (5): 363-368
25. Srivatsan R, Das S, GAdde R, et al. Antioxidants and lipid peroxidation status in diabetic patients and without complications. *Arch Iranian Med* 2009; 12(2): 121-127
26. Dhiman M, Estrada-Franco JG, Pando JM, et al. Increased myeloperoxidase activity and protein nitration are indicators of inflammation in patients with Chagas disease. *Clinical and Vaccine Immunology* 2009; 16 Suppl 5:660-666
27. Krzystk-Korpaczka M, Neubauer K, Berdowska I, et al. Enhanced formation of advanced oxidation protein products in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 794-802
28. Skvarilova M, Bulava A, Stejskal D, Adamovska S, Bartek J. Increased level of advanced oxidation products (AOPP) as a marker of oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Biomed Papers* 2005; 149: 83-87
29. Danzig V, Mikova B, Kuchynka P, et al. Levels of circulating biomarkers at rest and after exercise in coronary artery disease patients. *Physiol Res* 2010; 59: 385-392
30. Brik R, Rosen I, Savulescu D, Borovoi I, Gavish M, Nagler R. Salivary antioxidants and metalloproteinases in juvenile idiopathic arthritis. *Mol Med* 2010; 16(3-4): 122-128

31. Senol E, Ersoy A, Erdinc S, Sarandol E, Yurtkuran M. Oxidative stres and ferritin levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 665-672
32. Isik A, Koca S, Ustundağ B, Selek S. Decreased total antioxidant response and increased oxidative stress in Behçet's disease. *Tohoku J Exp Med* 2007; 212:133-141
33. Zadak Z, Hyspler R, Ticha A, et al. Antioxidants and vitamins in clinical conditions. *Physiol Res* 2009; 58 Suppl 1: 13-17
34. Hitchon CA, El-Gabalawy HS. Oxidation in rheumatoid arthrits. *Arthritis Res Ther* 2004; 6:265-278

EKLER

İsim	Dosya No	Cinsiyet	Yaş (yıl)	HB(g/dl)	BK (n/mm3)	PLT (n/mm3)	AST (u/L)	ALT (u/L)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Total Protein(g/dl)	ALB(g/dl)	ESH (mm/h)	CRP (mg/dl)
F.D.	1673178	K	3.5	10.4	8700	397.000	24	15	6.46	0.4	7.01	3.38	52	15.2
A. Ç.	1689877	E	8	10.5	12100	388.000	26	9	7.6	0.6	7.42	3.81	62	42.3
S.C.	777013	E	14	10.4	8960	316.000	22	9	13.8	0.6	7.85	3.42	78	24.4
S.Ç.	1497532	K	8	10.7	8080	221.000	30	16	17.8	0.6	7.76	3.91	27	63.2
N. Ş.	1359723	K	11.5	9.8	8760	319.000	23	12	7.9	0.6	8.24	3.6	51	58
İ. B.	1759095	K	9.5	11.4	10240	426.000	77	17	7.4	0.5	8.56	3.92	97	100
M.P.	1597914	K	7.5	10.5	7550	307.000	42	13	12.1	0.6	8.69	3.69	74	42.1
E. A.	1710816	K	3	11.5	7690	278.000	27	14	8.5	0.4	6.9	4	40	14.7
Z. C.	1784437	K	1.5	8.8	13020	714.000	21	6	3	0.3	6.5	3.4	108	104
M. Ç.	1753036	E	13	13.8	10890	336.000	20	14	11.2	0.6	7.6	4.2	66	47.7
K. Y.	927837	E	16	9.6	4610	336.000	15	4	16	0.5	8.45	3.95	45	80.4
A. G.	1423470	E	14	13.2	9620	366.000	29	23	10.1	0.7	8.2	4.1	54	8
H. U	1408492	K	4.5	11.2	7590	468.000	34	21	8.9	0.4	7.2	3.7	38	30
E. T.	1387244	E	14	11.4	2990	387.000	16	7	9	0.5	8.5	3.8	45	20.1
N. Ö.	1358760	K	8.5	13.2	4310	329.000	25	16	12.8	0.6	8	4.4	62	3.2
F. E.	1209326	K	6.5	10.4	7660	229.000	30	24	11.1	0.5	7.2	3.8	71	49
H. K.	1499506	K	1.5	10.5	8610	214.000	23		8	0.4	6.8	3.6	34	
Y. Z.	1772632	K	11.5	10.9	10730	512.000	22	6	13	0.5	9.8	3.3	123	100
E. E.	1198527	E	13	15.1	7700	273.000	70	139	8.3	0.7	8	4.3	56	6.9
Z. Ö.	1497231	K	7	12.6	4870	257.000	36	13	10.5	0.5	7.3	4.1	50	17.5
S. A.	1358640	K	13	12.1	9410	402.000	44	73	11.8	0.6	8.1	4.3	55	8.3
T.Y.	1514241	K	13.5	13.1	7120	217.000	29	19	11.9	0.5	7.7	4.1	56	3.2
R. G.	1663274	E	2.5	10.4	7650	527.000	28	19	11.5	0.4	6.9	4	48	3.2

Ek Tablo I: Aktivasyon dönemindeki hastaların dosya numarası, yaş, cinsiyet, tam kan sayımı ve biyokimyasal değişkenleri

Ek Tablo II: Aktivasyon dönemindeki hastaların ölçülen oksidan-antioksidan değişkenleri

İsim	AOPP ($\mu\text{mol/L}$ kloramin T ekivalanı)	NEOP(ng/ml)	TOK ($\mu\text{mol/L}$)	TAOK ($\mu\text{mol/L}$)	MPO (ng/ml)	TIYOL ($\mu\text{mol/L}$)
F.D.	30.28	5.51	2.498	269	62.62	99.99
A. Ç.	38.21	16.37	2.052	265	264.15	245.57
S.C.	67.28	4.62	2.283	250	80.80	348.51
S.Ç.	56.02	5.79	1.070	254	42.14	394.09
N. Ş.	41.32	6.67	2.719	262	529.24	472.03
İ. B.	82.52	5.52	2.500	252	51.97	348.51
M.P.	87.55	6.31	2.774	268	95.60	676.43
E. A.	44.22	6.78	2.534	288	176.87	667.61
Z. C.	7.17	8.56	2.261	275	63.90	497.03
M. Ç.	14.49	5.59	1.292	248	67	591.14
K. Y.	41.76	8.08	1.478	249	88.70	517.62
A. G.	58.54	5.16	420	343	55.99	367.63
H. U	61.87	5.40	2.666	251	49.72	554.38
E. T.	82.63	4.62	1.567	290	102.20	341.16
N. Ö.	58.26	8.05	917	274	55.05	413.21
F. E.	84.49	7.40	1.747	241	305.39	316.16
H. K.	48.81	13.73	1.986	248	60.14	532.32
Y. Z.	98.64	6.72	3.028	271	55.99	369.10
E. E.	72.91	8.70	264	337	154.86	224.99
Z. Ö.	68.81	11.48	2.422	271	155.56	389.68
S. A.	1.60	5.26	1.235	240	428.50	477.91
T.Y.	41.38	12.05	632	247	181.51	1.070.52
R. G.	61.87	4.95	3.009	232	53.63	560.26

Ek Tablo III: Remisyon dönemindeki hastaların dosya numarası, yaş, cinsiyet, tam kan sayımı ve biyokimyasal değişkenleri

İsim	Dosya No	Cinsiyet	Yaş (yıl)	HB(g/dl)	BK (n/mm ³)	PLT (n/mm ³)	AST (u/L)	ALT (u/L)	BUN (mg/dl)	Kreatinin (mg/dl)	Total Protein(g/dl)	ALB(g/dl)	ESH (mm/h)	CRP (mg/dl)
K. A.	1709449	K	6	11.8	6860	235.000	47	28	18.9	0.6	7.1	4.4	20	3.22
N. Ü.	1700242	E	14	11.4	7590	320.000	18	21	11.8	0.8	7.3	3.7	12	3.20
Ş. Ç.	777013	E	14	12.2	11350	353.000	19	25	11.6	0.5	7.69	3.86	33	3.22
E. E.	1198527	E	13	14.5	8750	274.000	58	89	13.1	0.7	7.2	4	21	8.62
G. A.	1212497	K	7.5	11.8	5570	333.000	31	21	7.5	0.5	7.03	4.09	12	8.85
F. T.	1450314	K	12.5	13.7	6260	234.000	32	26	8.6	0.6	7.87	3.97	10	3.87
M. Ö.	1224124	E	15	15.8	6530	162.000	20	16	12.6	0.7	7.42	4.26	2	3.22
E. M.	1518767	K	12.5	11.5	5110	326.000	26	16	7.6	0.6	7.32	3.9	11	3.22
C. Ş.	1494249	E	14	12.7	7530	330.000	26	17	14.4	0.7	7.38	3.9	12	3.22
Y. E.	1656305	E	7.5	11.4	5370	334.000	26	17	11.3	0.4	6.92	3.99	12	3.22
Ö. A.	1500771	E	8	12.5	8910	345.000	29	18	12.9	0.6	6.6	3.56	23	3.20
B. M.	1598307	K	11	13.4	7370	320.000	20	15	9.2	0.6	7.1	3.9	10	3.22
K. Y.	927837	E	16	9.6	4070	296.000	21	8	9.8	0.5	7.8	3.6	30	44
A. Ş.	1193669	E	14.5	13.3	3380	264.000	24	16	6.7	0.6	7	3.7	33	3.20
Z. C.	1784437	K	1.5	11.1	26370	495.000	29	18	12.5	0.4	7.4	4.6	24	3.20
S. Ö.	1590673	E	8	12.6	8550	305.000	24	19	11	0.5	7.4	4.1	11	3.20
E. A.	1710816	K	3	11.3	11310	354.000	31	18	11.7	0.3	7.1	3.8	28	4.70
M. K.	1237646	E	9.5	12.6	5160	287.000	24	13	16.5	0.7	7	3.7	9	3.20

Z. E.	1594544	E	8	12.4	7010	371.000	28	23	10	0.6	7.7	3.8	19	3.20
F. D.	1760761	K	11	12.8	4560	187.000	25	13	10	0.9	7.5	4	26	14
A. A.	1165816	E	13	11.7	14480	418.000	.	3	9.7	0.6	7.4	3.9	23	15
M. S.	1496360	K	4.5	11.2	10430	285.000	32	25	11.5	0.3	7.3	4.2	21	3.20
B. K.	1595224	K	5	12.7	5970	384.000	81	217	10.8	0.6	7.3	4.3	31	3.20
İ. B.	1759095	K	9.5	11.7	15830	392.000	27	38	18.3	0.6	7.1	3.7	25	3.20
E.Y.	1712816	K	14	14.1	7500	202.000	19	10	7.6	0.7	8.6	5	29	3.20
A. Ç.	1689877	E	8	11.6	15810	402.000	22	13	12.6	0.6	7.4	4	24	16.60
M. T.	1374496	E	12	13.6	9130	451.000	30	12	5.4	0.6	7.9	4.7	24	3.20
F. D.	1673178	K	3.5	10.9	24850	427.000	26	26	6.6	0.4	7	3.3	2	3.20
R. G.	1663274	E	3	11.7	11890	543.000	27	15	13.6	0.4	6.9	4.3	1	3.20
M. Ç.	1753036	E	13	12.7	13560	420.000	15	7	20.9	0.7	7.8	3.8	28	3.20
Ö. A.	1116952	K	16	12.3	3800	158.000	26	17	12.1	0.6	7.3	4.7	10	3.20
N. A.	1536403	K	6	11.3	5610	314.000	27	14	15.8	0.4	7	4.1	27	3.20

Ek Tablo IV: Remisyon dönemindeki hastaların ölçülen oksidan-antioksidan değişkenleri

İsim	AOPP (µmol/L kloramin T ekivalanı)	NEOP(ng/ml)	TOK (µmol/L)	TAOK (µmol/L)	MPO (ng/ml)	TIYOL (µmol/L)
K. A.	39.52	4.74	473	235	42.85	535.26
N. Ü.	74.49	4.89	1339	248	171.31	351.45
Ş. Ç.	64.22	5.63	791	259	123.94	324.98
E. E.	61.10	7.55	96	267	59.07	432.33
G. A.	27.33	6.78	1216	256	40.96	233.81
F. T.	4.05	4.66	733	247	64.30	514.68
M. Ö.	10.45	4.60	278	238	89.10	419.09
E. M.	79.57	6.90	204	229	37.53	435.27
C. Ş.	78.21	5.18	1368	238	61.56	358.80
Y. E.	70.01	9.12	939	240	50.07	586.73
Ö. A.	84.44	5.65	1279	322	56.94	814.66
B. M.	69.52	8.70	1455	244	503.70	314.69
K. Y.	87.55	5.37	791	271	65.90	419.09
A. Ş.	79.90	4.45	558	228	61.56	333.80
Z. C.	46.30	8.59	655	254	96.60	247.04

S. Ö.	80.23	5.16	2242	261	39.07	488.21
E. A.	57.06	7.11	2096	256	62.15	592.61
M. K.	37.83	6.22	1305	290	40.84	230.87
Z. E.	60.78	5.12	1233	242	88.10	467.62
F. D.	52.69	11.19	1356	229	54.00	601.43
A. A.	76.46	4.56	1461	244	150.46	314.69
M. S.	68.75	3.74	909	240	93.90	269.10
B. K.	70.28	5.23	1332	243	36.30	219.10
İ. B.	75.31	7.23	181	273	166.33	305.86
E.Y.	72.20	13.65	587	256	269.70	842.60
A. Ç.	71.65	5.23	500	253	47.83	394.09
M. T.	69.03	6.55	445	299	75.40	611.73
F. D.	47.01	11.13	2985	244	61.20	861.71
R. G.	51.54	5.01	668	265	49.72	669.08
M. Ç.	83.18	5.63	560	259	56.40	272.04
Ö. A.	66.24	4.85	450	210	38.95	464.68
N. A.	76.46	7.26	1959	217	20.80	375.00

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. İkbal GÖKÇEK'e ait "JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA OKSİDATİF STRES DEĞİŞKENLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİSİ" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 15.10.2010

İmza

Başkan: Prof. Dr. Mustafa ÖZTÜRK

Üye: Prof. Dr. Hakan POYRAZOĞLU (Danışman)

Üye: Prof. Dr. Mustafa AKÇAKUŞ

Üye: Doç. Dr. Fulya TAHAN

Üye: Doç. Dr. Tamer GÜNEŞ