

Jüvenil romatoid artritli çocuklarda solunum fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi ve bu veriler üzerine metotreksat etkisi

Mari Apelyan¹, Özgür Kasapçopur¹, Cüneyt Tetikkurt², Nuray Aktay-Ayaz¹, Hilmi Apak¹, Müzeyyen Erk², Nil Arısoy¹

Özet

Bu çalışma ile jüvenil romatoid artritli (JRA) çocuklarda hastalığın ve tedavide kullanılan önemli bir ilaç olan metotreksatın (MTKS) solunum fonksiyonları üzerine olan etkisi araştırıldı.

Çalışmaya 34 JRA'lı ve kontrol grubu olarak 21 sağlıklı çocuk alındı. Jüvenil romatoid artritli hastaların 22'si MTKS kullanmakta idi. Çalışmaya alınan tüm çocuklara solunum fonksiyon testleri uygulandı.

Çalışma sonuçlarımıza göre MTKS alan ve almayan hasta grupları arasında solunum fonksiyonları açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Hastalık aktivitesi göz önünde bulundurulduğunda efor gerektiren PEF (p=0,009), PEmax (p=0,0023) gibi kas gücü parametrelerinin göstergeleri olarak sayılabilecek testlerde anlamlı sonuçlar elde edildi. Hastalar JRA alt gruplarına göre değerlendirildiğinde, sistemik başlangıçlı JRA grubunda difüzyon kapasitelerinde belirgin düşük değerler saptandı (p=0,037). Hasta grup ve kontrol grubu değerlendirildiğinde göğüs antropometrik ölçümleri dışında anlamlı sonuçlar gözlenmedi (aksiller p=0,001 ve subkostal p=0,001).

Sonuç olarak, hastalık aktivitesinin arttığı dönemde daha belirgin olmak üzere JRA'lı çocukların solunum fonksiyonlarında değişiklikler saptandı. Ayrıca, MTKS'nin akciğer fonksiyonları üzerine olumsuz bir etkisi saptanmadı.

Anahtar kelimeler: akciğer fonksiyon testleri, jüvenil romatoid artrit, metotreksat

Summary

Lung function tests in juvenile rheumatoid arthritis and effects of methotrexate on these parameters

The effects of methotrexate (MTX), which is an important drug in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis (JRA), and the disease process itself on the respiratory functions in children with JRA, are investigated.

In this study, 34 children with JRA and 21 healthy control groups are involved. Of the patients with JRA, 22 were treated with MTX. Respiratory function tests were performed to all of the children involved in the study.

According to our results, there was no difference between the MTX treated group and controls when the respiratory functions are concerned. The results of the tests like PEF (p=0,009) and PEmax (p= 0,0023) which may be accepted as indicators of the muscle power and necessitate effort, were meaningful when the disease activity is concerned. When we compared the patients according to JRA subgroups, we found that there were significantly lower values of diffusion capacity in the systemic onset JRA subgroup (p=0,037). If we compare the patient and control groups, there were not any meaningful results except chest anthropometric measurements (axillary p=0,001 and subcostal p= 0,001).

¹ İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

² İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

Yazışma adresi: Doç. Dr. Özgür Kasapçopur, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Kliniği, İSTANBUL

e-mail:ozgurkasapcopur@hotmail.com

Alındığı tarih: 6.8.04, kabul tarihi: 13.8.04

In conclusion, we can conclude that there are changes in the respiratory functions in children with JRA, especially when the disease activity is increased. Additionally, there is not any harmful effect of MTX on the functions of lungs.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, lung function tests, methotrexate

Giriş

Jüvenil romatoid artrit (JRA), çocukluk çağında ortaya çıkan uzun veya kısa süreli sakatlığa yol açabilen süregen ve yangısal bir hastalıktır. Sıklıkla periferik artritlerle birlikte (1-3). Bunun yanı sıra hastalığın ya da kullanılan ilaçların yan etkisi olarak eklem dışı bulgular da gözlenebilir (1,4-7). Bu nedenle akciğer tutulumunun birincil mi yoksa, kullanılan ilaçlara mı bağlı olarak geliştiği henüz netlik kazanmamıştır (1,7-13).

Aksiyel iskelet sistem tutulumuna bağlı olarak da akciğer fonksiyonlarının bozulduğu düşünülmektedir. Jüvenil romatoid artritdeki ağrı, eklem hareket kısıtlılıkları, tutukluklar genel kas güçsüzlüklerine de yol açabilir (1,14). Bu durum JRA hastasının günlük yaşam aktivitelerinde yetersiz olmasına ve giderek inaktif bir yaşam düzeyine gelmesine neden olur. İnaktivite ise aerobik kapasitenin düşmesine yol açarak solunum kaslarında da güç kaybı meydana getirir (1,14).

Metotreksat (MTKS), JRA tedavisinde en sık kullanılan immunosüpresif ajanlardan birisidir (4-7). Tedavide kullanılan metotreksatın hem karaciğer de hem de akciğerlerde kalıcı fibrotik değişikliklere yol açabileceği yapılan çalışmalar ile gösterilmiş olsa da bazı çalışmalar MTKS'nin herhangi bir kalıcı etkisinin olmadığını göstermektedir (7). Bu çalışmamız ile amaçlanan, JRA'lı çocuklarda solunum fonksiyonlarını değerlendirmek, fonksiyonel sorunların hastalık aktivitesi, hastalığın başlangıç tipleri, kullanılan MTKS tedavisi ve solunum kas gücüyle ilişkisini karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem

Hasta grubu

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Romatoloji polikliniğinde izlenen 34 JRA hastası çalışmaya alındı. Çocukların tümüne tanı 1986 Amerikan Romatizma Derneği tanı ölçütlerine göre konulmuştu (15).

Hastaların tümünün egzersiz programları rutin kontroller sırasında gözden geçirilmekte idi. İhtiyaca göre, gerekli koruyucu ve/veya istirahat atelleri yapıldı. Eklem hareket açıklıklarını korumak ve arttırmaya yönelik aktif egzersizler ve germe egzersizleri ve göğüs mobilitesini artırıcı hareket programları verilmişti.

Metotreksat kullanan gruba katılan JRA hastaları bu ilacı en az iki yıl süreyle kullananlar arasından seçildi. Bu gruptaki çocuklar aynı zamanda hastalık aktivitelerine göre de sınıflandırılarak değerlendirmeye alındılar (16).

Solunum fonksiyon testleri için kullanılan cihazdan ağız içi maksimum inspirasyon basıncı (P_{Imax}) ve ağız içi maksimum ekspirasyon basıncı (P_{E_{max}}) yüzdelik sonuçları 10 yaş üzeri çocuklarda alınabilmekte idi. Bu nedenle çalışmadaki tüm çocuklar 10 yaş üzerindediydi. Metotreksat alan grupta ilacın kullanım yolu (ağızdan, kas içi), kullanım süresi (yıl) ve dozu (mg/hafta) kaydedildi. Hastalık aktivasyonları sedimantasyon, trombosit, hemoglobin değerleri, aktif artrit sayılarına göre belirlendi. Hastalar sistemik, oligoartiküler, poliartiküler başlangıçlı olarak alt gruplara ayrıldılar. Elde edilen tüm solunum değişkenleri metotreksat kullanan ve kullanmayanlar arasında karşılaştırılarak değerlendirildi. Yine elde edilen solunumsal değişkenler hastalık aktivitesine göre aktif ve remisyonda olanlarla karşılaştırılarak değerlendirildi. Sağlıklı okul çocuklarından seçilen 10 yaş üzeri 21 çocuk çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan çocuklar Cerrahpaşa Tıp Fakültesi yakınında bulunan bir okuldan rastgele seçildiler. Hasta ve kontrol grubuna dahil edilen tüm çocukların göğüs antropometrik ölçümleri alındı (aksiller ve subkostal bölgeden cm cinsinden inspiryum ve ekspiryum farkları kaydedildi). Hasta ve kontrol grubun yaş, cinsiyet, boy ve kiloları kaydedildi. Çalışmaya alınan çocukların hiçbirisinde solunumsal bir yakınma ya da patolojik fizik muayene bulgusu bulunmamakta idi.

Solunum fonksiyon testleri

Çalışmaya katılan tüm çocuklara Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Solunum Fonksiyon Laboratuvarında solunum fonksiyon testleri, difüzyon testi ve P_{Imax}, P_{E_{max}} testleri uygulandı. Difüzyon kapasitesi (DLCO) akciğer parankim tutulumunu değerlendirmek için uygulandı.

Çalışmadaki hasta ve kontrol grubunu oluşturan tüm çocuklara Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı solunum fonksiyon laboratuvarında solunum fonksiyon testleri, difüzyon kapasitesi ve PImax, PEmax testlerinin uygulama yöntemi, testleri uygulayan laborant tarafından açıklandı. Her test en az 3 kez tekrarlandı ve en yüksek değerler kaydedildi. Solunum fonksiyon testleri Sensor Medics Vmax22 cihazıyla yapıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde Student's-t, Mann-Whitney U ve lineer regresyon testleri kullanıldı. İstatistiksel çalışmalar SPSS 10.0 programında yapıldı.

Bulgular

Hasta çalışma ve kontrol grubuna ait demografik özellikler Tablo I'de verildi. Hastaların 24'ünde (%70,6) hastalık aktif durumdaydı, 10'unda (%29,4) hastalık aktivitesine bağlı bulgular negatifti.

Solunumsal Değişkenler

Hasta ve kontrol grubuna ait solunumsal veriler ve karşılaştırılmak istenen değişkenler Tablo II, III ve IV'de verildi.

Tablo II: Aktif ve Remisyondaki Hastaların Solunum Fonksiyonları

	Aktif hastalar	Remisyonda hastalar	Kontrol grubu
Göğüs ekspansiyonu cm (aksiller)	1,45±0,59	2,06±0,53	3,36±0,45
Göğüs ekspansiyonu cm (subkostal)	1,40±0,74	1,54±0,46	2±0,00
PEF%	84,60±24,32	92,63±15,96	87,86±10,55
FEV1%	93,60±13,86	87,54±13,81	89,33±12,16
FVC%	95,50±12,18	92,96±10,04	92,76±11,34
DLCO%	63,10±13,68	66,29±11,66	63,67±14,53
PImax%	83,30±32,57	86,50±27,18	83,76±17,43
PEmax%	49,60±17,17	63,58±17,60	67±13,96

Tablo III: Metotreksat kullanan ve kullanmayan hastalar ve kontrol grubunda solunum fonksiyon testleri

	Metotreksat kullananlar	Metotreksat kullanmayanlar	Kontrol grubu
Göğüs ekspansiyonu cm (aksiller)	1,77±0,57	2,08±0,67	3,36±0,45
Göğüs ekspansiyonu cm (subkostal)	1,57±0,56	1,38±0,53	2±0,00
PEF%	89,14±17,66	92,33±21,33	87,86±10,55
FEV1%	90,55±14,82	87,08±12,32	89,33±12,16
FVC%	95,91±9,44	89,67±11,77	92,76±11,34
DLCO%	63,68±10,18	68,42±15,18	63,67±14,53
PImax%	86,55±28,22	83,75±29,89	83,76±17,43
PEmax%	59,32±21,27	59,75±12,27	67±13,96

Tablo I: Jüvenil romatoid artritli hastaların demografik özellikleri

	Sistemik başlangıç	Oligoartiküler başlangıç	Poliartiküler başlangıç	Toplam	Sağlıklı çocuk
N	7	5	22	34	21
%	20,6	14,7	64,7	100	
E/K	5/2	3/2	5/17	13/21	12/9
Yaş (yıl) ao±ss	12,92± 3,79	13,5± 3,46	12,95± 2,24	13,02± 2,7	12±1,84
Hastalık süresi (yıl) ao±ss	5,79± 3,41	5,6± 3,76	4,52± 2,47	4,94± 2,84	
Boy (cm) ao±ss	134,14± 15,04	143,18± 12,7	141,53± 13,99	150,14±11,86	
Ağırlık (kg) ao±ss	144,6± 17,53	42± 13,72	39,3± 10,4	38,39± 11,17	43,33±11,19

n: Gruptaki olgu sayısı %: Gruptaki olguların tüm hasta gruba oranla yüzdesi E/K: Gruptaki erkek/kız sayısı ao±ss: aritmetik ortalama±standart sapma

Tablo IV: Jüvenil romatoid artritli çocuklarda hastalık gruplarına göre solunum fonksiyon testleri

	Sistemik başlangıçlı	Oligoartiküler başlangıçlı	Poliartiküler başlangıçlı	Kontrol grubu
Göğüs ekspansiyonu cm (aksiller)	1,64± 0,47	2,2± 0,76	1,88± 0,61	3,36± 0,45
Göğüs ekspansiyonu cm (subkostal)	1,71± 0,76	1,60± 0,65	1,41± 0,45	2± 0,00
PEF %	82,86± 19,66	97,8± 23,56	90,91± 17,48	87,86±10,55
FEV1 %	95,43± 12,73	91,20± 15,97	86,95± 13,76	89,33±12,16
FVC %	97,29± 9,57	95,60± 16,20	92,14± 9,61	92,76±11,34
DLCO %	58,14± 5,52	72,6± 19,42	66± 11,04	63,67±14,53
PImax %	74,71± 35,4	94,2± 29,51	87,05± 26,16	83,76±17,43
PEmax %	53,71± 19,78	59,4± 14,93	61,32± 19,04	67± 13,96

İstatistiksel Değerlendirmeler

Jüvenil romatoid artritli çocuklar MTKS kullanımı, hastalık aktiviteleri ve başlangıç tipleri göz önünde bulundurularak birbirleriyle karşılaştırıldılar.

Elde edilen istatistiksel veriler ışığında MTKS kullanan ve kullanmayan hastalar arasında solunum göstergelerinde anlamlı bir fark gözlenmedi. FVC % değerlerinde anlamlı olmaya yakın değer elde edildi (P= 0,08).

Hastalık aktivitelerine göre yapılan değerlendirmelerde aktif ve remisyondaki hastalar arasında aksiller göğüs ekspansiyonlarında anlamlı fark gözlendi (p=0,005). Yine hastalık aktivitesi göz önünde bulundurularak PEmax % değerleri arasında anlamlı fark gözlendi (p= 0,023). PEF % değerlerinde de anlamlı olmaya yakın istatistiksel sonuç elde edildi (p= 0,09).

Hastalık tiplerine göre yapılan değerlendirmede DLCO kapasitesi % değerleri arasında anlamlı fark gözlendi (p= 0,037). PEF değerleri gruplar arasında anlamlı olmayan bir farklılık göstermekte idi. Diğer solunum göstergeleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Jüvenil romatoid artrit hastaları ve kontrol grubunun solunum göstergeleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Elde edilen veriler ışığında aksiller ve subkostal göğüs ekspansiyonu değerlerinde anlamlı fark gözlendi (sırasıyla p= 0,001 ve p= 0,001). Diğer solunum göstergeleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Her iki grup arasından büyüme açısından boy dağılımları arasında anlamlı fark gözlendi (p= 0,033).

Tartışma

Çalışmamızda polikliniğimizde izlenen 34 JRA hastasının solunum fonksiyonları MTKS kullananlar ve kullanmayanlar, aktif ve remisyonda olanlar ve başlangıç tipleri göz önünde bulundurularak değerlendirildiler. Elde edilen sonuçlar sağlıklı popülasyondan seçilen kontrol grubuyla da karşılaştırıldı. Sonuç olarak MTKS kullanımı JRA'lı çocuklarda solunum fonksiyonlarını etkilememekte idi. Çalışmamıza benzer yapılan diğer çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmişti.

Camiciottoli ve arkadaşları (8) 27 JRA hastasıyla yaptıkları çalışmada hastaları MTKS kullanan ve kullanmayan olarak iki grupta solunum fonksiyonları yönünden değerlendirmişlerdir. Metotreksat kullanan grupta FEV1 ve FVC değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Bir yıl

sonra yapılan kontrolde ise solunum fonksiyon testlerinde anlamlı bir fark saptanmamış olmasına rağmen daha uzun süreli metotreksat kullanımının sonuçları değiştirebileceği ileri sürülmüştür. Çalışmamızda MTKS kullanan grup için esas alınan süre en az 2 yıl bu ajanın kullanılmış olmasıydı. Dolayısıyla uzun süre MTKS kullananlar arasından yapılan bir çalışma gerçekleştirmiş olduk. Elde ettiğimiz sonuçlarda metotreksat alan ve almayan grup arasında solunum göstergeleri açısından anlamlı bir fark elde edilmedi. FVC % değerlerinde ise anlamlı olmaya yakın bir sonuç elde edildi (p= 0,08).

Pelucchi ve arkadaşlarının (9) 61 JRA hastasıyla yaptıkları daha geniş kapsamlı çalışmalarında DLCO % kapasiteleri düşük bulunmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Özellikle MTKS alan ve almayanlar arasında solunum göstergelerinde anlamlı bir fark elde edilmemiştir. Araştırmamızda da özellikle sistemik başlangıçlı tipte DLCO% kapasitesi (58,14± 5,52), kontrol grubu ve diğer başlangıç tiplerine göre daha düşük elde edildi. Hastalık tiplerine göre değerlendirildiğinde de arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p= 0,037).

Cerveri ve arkadaşlarının (10) bağ dokusu hastalığı olan 65 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da aynı şekilde özellikle sistemik JRA'lı hastalarda DLCO % kapasiteleri düşük bulunmuştur. Yine başlangıç tipleri göz önüne alındığında poliartiküler JRA'lı çocuklarda vital kapasiteler düşük değerler elde edilmiştir. Fakat bunun dışında diğer bağ dokusu hastalıkları içinde hastalık aktivitesi artmışken dahi JRA grubunda sonuçlar normal sınırlar içinde kalmıştır. Difüzyon kapasitelerindeki düşüşün özellikle sistemik formda elde edilmiş olması bu hastalarda interstisyel akciğer hasarının gelişmiş olabileceğini düşündürmektedir. Elde ettiğimiz veriler bu bulguları doğrular niteliktedir. Bununla birlikte, Camiciottoli ve arkadaşlarının (11) jüvenil spondilartropatili hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada da difüzyon kapasitelerinde değişiklikler saptanmış, duruma zorlu vital kapasitesi düşüklüğü de eşlik ettiğinden sonuçların yine interstisyel akciğer tutulumunu düşündürdüğü ileri sürülmüştür. Yine aynı çalışmada bir grup hastada DLCO kapasitelerinde değişiklik olmaksızın statik akciğer volümlerinde düşüşler saptanmış, bu durum daha çok göğüs mobilitesinin azalmasına bağlanmıştır. Schmeling ve arkadaşlarının (12) DLCO kapasiteleri üzerine yaptıkları çalışmada MTKS alan ve almayan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Knook ve arkadaşları (13) jüvenil kronik artritli olan hastalarda solunum kas gücünü değerlendirmişler, 31 JRA hastası ve 32 sağlıklı popülasyondan seçilerek elde edilmiş kontrol grubuyla çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar Knook ve arkadaşlarının sonuçlarına paralel doğrultuydu. Knook ve arkadaşlarının (13) çalışmasında FVC, PEF, PImax ve PEmax değerleri belirgin olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamızda da PEmax değerlerinde anlamlı farklılıklar elde edildi ($p=0,023$) ve PEF değerlerinde de anlamlı olmaya yakın sonuçlar saptandı ($p=0,09$). Solunumsal testlerden elde edilen anlamlı sonuçlara ek olarak aksiller göğüs ölçümlerinde de anlamlı fark saptandı ($p=0,005$). Bu durum ağrı, tutukluk ve günlük aktivitelerde kısıtlanmalar nedeniyle kas gücünde kayıplar olduğu doğrultusundaydı. Anlamlı sonuçlar hastalığın aktif olduğu dönemlerdeki hastalardan elde edilmişti ki bu da hareketsizliğin en belirgin olduğu hastalık dönemlerine ait bulgularıdır. FVC, PEF, PImax ve PEmax efora dayalı testlerdir. Özellikle bu değerlerdeki düşüşler yine güç kaybını destekleyici yöndedir. Ayrıca, bu testlerden FVC'nin düşüklüğü restriktif, FEV1 ve PEF düşüklüğü ise obstrüktif patolojiyi göstermektedir. Solunum göstergeleri açısından kontrol grubuyla belirgin farklılıklar sadece göğüs antropometrik ölçümlerinde elde edilen sonuçlardı. Bu testler hastayla uyum açısından zorluk çıkarmayan en yüksek inspirasyon ve ekspirasyon değerleri arasındaki farkın aksiller ve subkostal bölgelerden ölçülmesine dayanıyordu. Diğer solunum testleri için Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı Solunum Fonksiyon Laboratuvarına 10 yaş üzeri 33 çocuk gönderilmesine karşın bunların 21'i testleri kabul edilebilirlik kriterleri dahilinde tamamlayabildiler. Bunun nedeni büyük ölçüde sağlam çocukların rutin kontroller dışında hekimle uzun süreli bire bir ilişki içinde olmayışlarından kaynaklanıyordu. Komutlara uyumları hasta gruba göre çok zayıftı ve testleri doğru olarak tamamlayamadıkları için çalışmaya dahil edilemediler. Çalışmaya alınan JRA hastalarının tümü aktif egzersiz programına dahil edilmişlerdi. Tüm hastalara artritli eklemelere yönelik spesifik germe ve eklem hareketlerini koruma ve/veya arttırmaya yönelik egzersizler verilmiş, günlük yaşam aktivitelerini arttırmaya yönelik iş ve uğraşı terapisi programına alınmışlardı. Ayrıca genel vücut kondüsyonunu arttırmaya yönelik olarak yüzme ve bisiklet sporu önerilmişti. Hasta gruptan elde edilen verilerin kontrol grubuyla belirgin farklılıklar göstermemesi düzenli egzersiz programına

alınmalarıyla da ilişkilendirilebilir. Zira Knook ve arkadaşlarının (13) çalışmada vardıkları sonuç JRA hastalarına solunum kaslarını ve genel vücut kaslarını güçlendirmeye ve kondüsyonun arttırılmasına yönelik egzersiz programı çizilmesi gerektiği yönündeydi. Sonuç olarak, JRA tedavisinde immünoşüpresif ajan olarak kullanılan MTKS'nin akciğerler üzerine olumsuz bir etkisine rastlanmazken elde edilen düşük veriler hastalık aktivitesi, immobilité, ağrı ve günlük yaşam aktivitelerindeki kayıplar nedeniyledir. Düzenli yapılan genel vücut hareketleri ve solunum kaslarına yönelik güçlendirme egzersizleri hastalığın solunum kasları ve akciğer kapasiteleri üzerindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldırmaya yönelik olacaktır.

Kaynaklar

1. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE (eds) Textbook of Pediatric Rheumatology. WB Saunders Company 2001: 218- 319.
2. Schneider R, Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin N Am 2002; 28: 503- 30.
3. Kasapçopur Ö, Arısoy N. Jüvenil idiyopatik artrit. Türk Pediatri Arşivi 2003; 38: 8- 19.
4. Cron RQ. Current treatment for chronic arthritis in childhood. Curr Opin Pediatr 2002; 14: 684- 7.
5. Giannini EH, Cawkwell GD. Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis. Ped Clin N Amer 1995; 42: 1099- 125.
6. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: Arch Dis Child 2003; 88: 197- 200.
7. Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases: Arthritis Rheum 1998; 41: 381- 91.
8. Camiciottoli G, Trapani S, Castellani W, et al. Effect on lung function of methotrexate and non steroid anti-inflammatory drugs in children with juvenile rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 1998; 18: 11- 6.
9. Pelucchi A, Lomater C, Gerloni V, et al. Lung function and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with juvenile chronic arthritis: effect of disease activity and low dose methotrexate therapy. Clin Exp Rheumatol 1994; 12: 675- 9.
10. Cerveri I, Bruschi C, Ravelli A, et al. Pulmonary function in childhood connective tissue disease. Eur Respir J 1992; 5: 733- 8.

11. Camiciottoli G, Trapani S, Ermini M, et al. Pulmonary function in children affected by juvenile spondylarthropaties. *J Rheumatol* 1998; 26: 1382- 6.
12. Schmeling H, Stephan V, Burdach S, Horneff G. Pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis and effects of methotrexate therapy. *Z Rheumatol* 2002; 61: 168- 72.
13. Knook LME, de Kleer IM, van der Ent CK, et al. Lung function abnormalities and respiratory muscle weakness in children with juvenile chronic arthritis. *Eur Respir J* 1998; 14: 529- 33.
14. Lindehammar H, Backman E. Muscle function in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1159- 65.
15. Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC et al. A study of classification criteria for a diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 274- 81.
16. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1202- 9.