

Jüvenil İdiopatik Artritte Tedavi Yaklaşımı

Elem İNAL*, Gülümser AYDIN*, Işık KELEŞ*,
Derya Özmen ALPTEKİN**, Mehmet Cüneyt ENSARİ

* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, KIRIKKALE
** Serbest Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Hekimi, ANKARA
*** Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KIRIKKALE

Özet

Jüvenil idiyopatik artrit (JIA) 16 yaşından önce başlayan, en az 6 hafta süren ve etiyojisi bilinmeyen artrit olarak tanımlanmaktadır. İnsidansı 16 yaş altı çocuklarda 3,2/100000/yıl ve prevalansı 19,8/100000 olarak saptanmıştır. JIA'lı çocuklarda tedavinin amacı ağrıyı kontrol etmek, eklem hareket açıklığını ve fonksiyonunu korumak, sistemik komplikasyonları minimize etmek ve normal büyüme ve gelişmeyi desteklemektir. Böylece kabul edilebilir bir hayat kalitesi sağlanabilir. JIA'da hastalık başlangıcından sonraki birkaç yıl içinde radyolojik değişikliklerin geliştiği gösterildiğinden, anti-inflamatuvar tedavi mümkün olan en kısa zamanda başlanmalıdır. Mevcut ilaçların daha etkin kullanımı kadar yeni geliştirilen ilaçların, özellikle biyolojik tedavi ajanlarının kullanıma girmesi son dekatta JIA tedavisinde oldukça dramatik değişikliklere yol açmıştır. Bu makalede amaç JIA'nın tedavisinde yaygın olarak kullanılan fizik tedavi yaklaşımlarını ve farmakolojik ajanları kliniğimize ait tecrübelerle tekrar gözden geçirmektir.

Anahtar kelimeler: Jüvenil idiyopatik artrit, tedavi

The Approach to Treating Juvenile Idiopathic Arthritis

Abstract

Juvenile idiopathic arthritis is defined as arthritis of unknown etiology that begins before 16 years of age and persists for at least 6 weeks. Prevalence of JIA is reported as 19.8/100000, with an annual incidence of 3.2 per 100000 children younger than 16 years. The aims of treatment for JIA are to control pain, to prevent range of motions of joints and physical functions, to minimize systemic complications and to achieve a normal growth and development. Accordingly, an acceptable improvement in quality of life can result. As it has been shown that radiological changes develop in a few years after the onset of JIA, anti-inflammatory treatment should be began as soon as possible. The usage of newly discovered drugs, as well as more effective use of available drugs, especially biologic therapy agents has resulted in dramatic changes in the management of JIA in the last decade. The goal of this article is to review the physical agents and pharmacological therapies that are used commonly in the treatment of JIA with our clinical experiences.

Key-words: Juvenile idiopathic arthritis, treatment

Introduction

Çocukluk artriti, persistan eklem şişliği ya da eklem hareketlerinde ağrılı kısıtlılık gibi klinik belirtilerle bağlantılı bir hastalıklar grubudur. Bu grup için 1946'da ilk kez jüvenil romatoid artrit (JRA) terimi kullanılmış, 1972'de de *American College of Rheumatology* (ACR) tarafından JRA klasifikasyon kriterleri tanımlanmıştır. JRA tanımı ve klasifikasyonu Kuzey Amerika'da popüler hale gelirken 1973'de *European League Against Rheumatism* (EULAR) tarafından jüvenil kronik artrit klasifikasyon kriterleri geliştirilmiştir. Son 30 senede ortak klasifikasyon kriterlerine duyulan ihtiyaçtan dolayı 1995 senesinde *International League Against Rheumatism* (ILAR) tarafından jüvenil idiyopatik artrit (JIA) kriterleri önerilmiş ve 1999 yılında WHO tarafından onaylanmıştır (Tablo 1) (1,2).

Günümüzde JIA 16 yaşından önce başlayan, en az 6 hafta süren ve etiyojisi bilinmeyen artrit olarak tanımlanmaktadır. İnsidansı 16 yaş altı çocuklarda 3,2/100000/yıl ve prevalansı 19,8/100000 olarak saptanmıştır. En sık izlenen

formlar oligoartiküler (%40,3), RF (-) poliartiküler (%22,4) ve entezit ile ilişkili artrit (%17,9) dir. Diğer formların görülme oranları ise sistemik artrit için %8,9 ve psöriatik artrit için ise %4,5'tir (3). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise JIA prevalansı 64/100.000 olarak bulunmuştur (4). Son 5 yıldır kliniğimize direkt veya pediatri kliniği aracılığı ile başvuran jüvenil kronik artritli 8 olgumuzun 3'ü JIA tanısıyla (iki olgu oligoartiküler, bir olgu sistemik başlangıçlı JIA) ortalama 3,5 yıldır pediatrik nefroloji departmanı ile birlikte takip edilmektedir. Tanı sonrası en hassas davrandığımız nokta en az yan etkiye sahip en etkili tedaviyi planlamaktır.

JIA'lı çocuklarda tedavinin amacı ağrıyı kontrol etmek, eklem hareket açıklığını ve fonksiyonunu korumak, sistemik komplikasyonları minimize etmek ve normal büyüme ve gelişmeyi desteklemektir (5-7). Böylece kabul edilebilir bir hayat kalitesi sağlanır. Bu makalede amaç JIA'nın tedavisinde yaygın kullanılan fizik tedavi

	JIA (ILAR)	JRA (ACR)	JKA (EULAR)
Başlangıç yaşı	< 16 yaş	<16 yaş	<16 yaş
Minimum semptom süresi	6 hafta	6 hafta	3 ay
Alt tipleri	Sistemik Poliartiküler RF ⁻ Poliartiküler RF ⁺ Oligoartiküler Persistan Yayılan Psöriatik Entezitle ilişkili	Sistemik Poliartiküler Pausiartiküler	Sistemik Poliartiküler JRA (RF ⁺ Poliartiküler) Pausiartiküler Jüvenil Psöriatik Jüvenil Spondilit İBH* İle ilişkili Artrit

*: İnflamatuvar barsak hastalığı

Tablo 1: Çocukluk çağı başlangıçlı kronik artritlin sınıflandırılması (2).

yaklaşımlarını ve farmakolojik ajanları kliniğimize ait tecrübelerle tekrar gözden geçirmektedir.

JIA'lı çocukların tedavi programı beş gerekli komponentten oluşmaktadır: a) Fizik tedavi b) Psikososyal destek, c) Nutrisyonel destek d) Farmakolojik tedavi e) Diğer medikal tedaviler (cerrahi, kemik iliği transplantasyonu, gen tedavisi)

FİZİKSEL TEDAVİ

JIA'da fizik tedavinin amaçları eklem hareket açıklığını, kas gücünü ve endüransı korumak ya da arttırmak, ağrıyı azaltmak ve nötral postüral dizilimi sağlamak şeklinde sıralanabilir (5).

Fizik Tedavi Modaliteleri ve Egzersiz

Standart fizik tedavi ve modaliteleri; sıcak-soğuk tedavi, masaj, elektrik stimülasyonu ve ultrasondur. Bu modaliteler ile ağrı ve sertliğin giderilmesi, egzersiz programına hazırlık, kontraktürlerin önlenmesi ve spesifik kas gruplarının çalıştırılması hedeflenir (8).

Tedavi programı planlanırken çocukların fiziksel ve psikolojik toleransı göz önünde bulundurulmalıdır. 5-6 yaş altındaki çocuklar günde 2 kez 15-20 dakikadan fazla zaman alan egzersiz programlarına uyum sağlayamaz. Daha büyük çocuklar günde 2 kez 30 dakikalık seanslara tolerans gösterebilir. Yatan hasta tedavisinde yoğun olarak günde 2 kez 1 saatlik tedavi seansları ve 1 saatlik ek hidroterapi başarıyla sonuçlanmaktadır. Seans saatlerini çocuk için uygun olan zamanlarda düzenlemek faydalıdır. Seans öncesinde uygulanan sıcak duş, banyo ya da hidroterapi ağrıyı ve

tutukluğu azaltacak ve tedaviye en iyi yanıtı almamızı sağlayacaktır. Egzersiz olarak en sık pasif ve aktif JIA ve germe egzersizlerinden faydalanılır. *Pasif Germe*; gerekli bir tedavi yöntemidir, ancak dikkatle uygulanmalıdır. Çünkü bu hastalarda özellikle diz ve el bileğinde olmak üzere subluksasyona yatkınlık mevcuttur ve osteoporoz nedeni ile kırık riski artmıştır. Kalça eklemlerinde gelişebilecek fleksiyon kontraktürünü önlemek için yüzüstü yatmak önerilebilir. *Aktif Egzersizler*; kas gücünü yeniden sağlamak için dirençli ve dirençsiz aktif eklem hareketleri şeklinde uygulanır fakat tek başına yeterli değildir. Hasta özellikle etkilenen eklemlerine en az günde bir kez tüm eklem hareket açıklığı boyunca eklem hareket açıklığı egzersizleri (EHAE) yapılmalıdır. Aktif eklem açıklığındaki azalma bazen hastalığın kötüleşmesinin ilk bulgusu olabilir (2,5,8). Kliniğimizde JIA tanısı ile ortalama 3,5 yıldır takip edilen 3 olguda akut dönemde inflame eklemlere splint uygulaması yanı sıra analjezik akımlar, soğuk uygulama ve günde iki kez pasif EHAE, subakut dönemde yüzeysel ısı, analjezik akımlar, aktif asistif ve aktif EHAE ve hastalık remisyona girdiği dönemde yüzeysel-derin ısıtıcılar, analjezik akım eşliğinde dirençli aktif EHAE, germe egzersizleri uygulanmış son 3 aylık kontrollerinde sadece bir olguda diz ekstansiyonunda 5 derecelik (5-135 derece) bir kayıp gelişmiştir. Bunun dışında üç olguda da nötral postüral dizilimin devamlılığı sağlanmıştır.

Seri Atel Uygulaması

Diz ve dirsekte görülen fleksiyon kontraktürleri ve el bileğindeki fleksiyon kontraktürü ya da ulnar deviasyon seri atel uygulamasına iyi yanıt verir. Fiberglas bir atel eklem maksimum ekstansiyondayken 2-5 gün süre ile uygulanır. Eş zamanlı fizik tedavi uygulaması ile birlikte eklem ekstansiyon açısı her 2-5 günde bir artırılır. İstenen ekstansiyon sağlandıktan sonra da bu açıklığı korumak için 3-6 ay süre ile istirahat splinti uygulamasına devam edilmelidir. Diğer bir yöntemde de lokal anestezi altında manipülasyonla istenen eklem açıklığı sağlandıktan sonra 48 saatlik süre ile maksimal ekstansiyonda atelleme uygulanır. Devamında yeterli fizik tedavi uygulaması sağlanırsa bu yöntem de oldukça etkilidir (5).

Splintleme

Deformiteleri önlemek ve düzeltmek için el bileği ve parmaklar için istirahat ve nadiren de dinamik splintler kullanılabilir. Gelişen pozisyona ve büyümeye izin vermesi açısından splintler sıklıkla gözden geçirilmelidir. İyi pozisyonlamayı sağlamak ve gece hareketle olan ağrıyı azaltmak için el bilekleri, dizler ve nadiren ayak bilekleri için istirahat splintleri kullanılabilir. Çalışma splintleri destek sağlar, yazma ve benzeri el fonksiyonları sırasında gelişen ağrıyı azaltır (5,8).

Boyunluklar

Yumuşak boyunluklar boyun ağrısını azaltır, gün içerisinde ve gece kullanılabilir. Belirgin servikal instabilitesi olanlarda sert boyunluk kullanmak gerekebilir. Fakat hareketleri kısıtladığı için çocukların toleransı düşüktür.

Ayakkabılar ve Ayakkabı Destekleri

Alt ekstremitte artriti olan çocuklarda uygun ayakkabı kullanımı çok önemlidir. Ayakkabının uygun büyüklükte olması, topuk ve taban desteği olması gerekmektedir. Alçı kalıpla yapılan ayakkabılar ayak-ayak bileği ağrısını azaltır ve büyüyen çocukta gelişen progresif deformiteleri minimuma indirir. Kalıp talus nötral pozisyonda iken ve yük vermeden hazırlanmalıdır. Eklemdeki inflamasyonun yol açtığı aşırı büyüme nedeni ile oluşan bacak boyu eşitsizlikleri için karşı tarafa yükseltme vermek gerekebilir. Bacak boyu farkı ayakta durulduğunda pelvis asimetrisine yol açıyorsa düzeltilmelidir (5,).

PSİKOSOSYAL DESTEK

JIA'lı çocuklar kadar aileleri, okul çevreleri ve toplum da hastalığın sonuçlarından etkilenmektedir. Bu nedenle JIA tedavisinde psikososyal destek çok önemlidir. Fiziksel başarılar ve çekici bir fiziksel görünüm çocuğun özgüveninde etkilidir ve hayatında önemli bir yer tutar. Bunun farkında olmak çocukla ilişki kurmayı kolaylaştırır. Her şeye rağmen çocuk, okula devam etme ve rekreasyonel aktivitelere katılma konusunda desteklenmelidir. Tedaviye yanıtın sağlanması için hasta ve anne-baba eğitimi çok önemlidir. Hastalığın semptomları, tedavilerin etkileri ve yan etkileri, fizyatri ve diğer hekimlerin takiplerinin gerekliliği çocuk ve ailesine ayrıntılı olarak anlatılmalıdır. Aile de tedavide önemli rol oynadığından hastalık ve sonuçları ile başa çıkmaları için aileye gerekli psikososyal ve finansal destek sağlanmalıdır (5,7). Kliniğimizde çocuk yaş grubu hastaların takibi, genel ayaktan hasta takip polikliniği dışında yapılmakta, en az bir yıl süreyle aynı hekim tarafından yapılacak şekilde planlanmakta, hasta ve aileyi bilgilendirmeye ayrılan süre mümkün olduğunca uzun tutulmaktadır. Hastaların kronik bir hastalığa sahip olmaları nedeniyle başlangıçta ve bir yıl aralarla psikiyatri tarafından değerlendirilmeleri sağlanmaktadır.

NUTRİSYONEL DESTEK

JIA'lılarda hastalığa bağlı iştah azalması, ilaç etkisi (NSAI, hidrosiklorokin) ve temporomandibular eklem tutulumu nedeni ile anoreksi gelişebilir. Yeterli ve dengeli beslenme sağlanarak bunun önüne geçilmelidir. Gerekiirse diyetisyen desteği alınmalıdır. İnaktivite ya da glukokortikoid kullanımına bağlı iştah artışı nedeniyle aşırı kilo alımı da karşılaşılabilecek diğer

bir sorundur. Bu durumda tedavi daha kompleks ve zordur. Steroide bağlı kilo alımı genellikle geri dönüşlüdür. Günlük steroid dozu 4-5 mg altına inildiğinde kilo gerilemeye başlar.

Uzun süreli inflamatuvar hastalıklarda büyüme ve gelişme geriliği de görülebilir. Yine diyet düzenlemeleri; gerekirse nokturnal, nazo-gastrik beslenme ile bu sorun da çözülebilir. Bazı JIA'lı çocuklarda vitamin D, demir ve kalsiyum desteği vermek gerekebilir. Özellikle önemli bir komplikasyon olan osteoporozun önlenmesi için gerekli günlük kalsiyum (1-3 yaş arası 500 mg, 4-8 yaş arası 800 mg ve 9 yaş üzeri 1300 mg) ve D vitamini (400 IU) alımı sağlanmalıdır (5). Kliniğimizde takip edilen olgularda hem osteoporozu hem de büyüme ve gelişmeye yönelik takip, pediatrik nefroloji ve pediatrik endokrinoloji ile yapılan konseylerde değerlendirilmekte ve planlanmaktadır.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Poliartiküler ya da sistemik JIA'da hastalığın başlangıcından 2,5, oligoartiküler JIA'da ise 5 yıl sonra radyolojik değişiklikler başlamaktadır. Bu da kırıkdağı ve dolayısı ile intraartiküler anatomiye koruyabilmek için anti-inflamatuvar tedavinin mümkün olan en kısa zamanda başlaması gerektiğini göstermektedir (9, 10).

A-Non-Steroid Anti-inflamatuvar Ajanlar

Endikasyon: Non-steroid anti-inflamatuvar ajanlar (NSAİİ) JIA'da birinci basamak tedavi olarak kabul edilirler (6,10). Çoğu oligoartrit yalnızca NSAİİ tedavisine dramatik yanıt verir. JRA'nın doğal seyri etkilemezler; ancak tutukluğu ve ağrıyı çeşitli derecelerde azaltıp, eklem hareket açıklığını artırırlar. Böylece fizik tedavi programına katılımı kolaylaştırırlar (6). On iki yaş altında çocuk yaş grubunda bazı NSAİİ'ler daha yaygın kullanılırlar (Tablo-2).

Fizyoloji/Farmakoloji: NSAİİ inflamasyonu azaltarak semptomlarda rahatlama sağlarlar. Bu özellikle siklooksijenaz enzimi gibi proinflamatuvar yolların inhibisyonu aracılığıyla gerçekleşir. Bu enzimin COX-1 ve COX-2 olmak üzere 2 izoformu vardır. COX-1 dokuların çoğundan salınır ve normal hücresel süreci düzenler. COX-2 ise genelde tespit edilemez fakat düzeyi inflamasyon durumlarında artar. NSAİİ her ikisini de veya primer olarak COX-2'yi inhibe edebilirler. COX-2 için selektif olan NSAİİ'lerin anti-inflamatuvar etkinliği diğerleri ile benzerdir fakat yan etki profilleri daha düşüktür Primer olarak karaciğerde metabolize olurlar bu nedenle anlamlı transaminaz yüksekliği olan çocuklara başlanmamalıdır (5,6,10).

İlaç Adı	Doz (mg/kg/gün)	Maksimum Günlük Doz (mg/gün)	Kullanım Aralığı (doz/gün)
Salisilatlar			
Asetil salisilik asit	80-100	4900	2-4
Propionik asit türevleri			
Naproksen	10-20	1000	2
İbuprofen	30-40	2400	3-4
Ketoprofen	2-4	300	3-4
Asetik asit türevleri			
İndometazin	1.5-3	200	3
Tolmetin	20-30	1800	3-4
Sulindak	4-6	400	2
Diklofenak	2-3	150	3
Oksikamlar			
Piroksikam	0.2-0.3	20	1

Tablo 2: Çocukluk çağında yaygın kullanılan Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaçlar ve dozları (6,11).

Etkinlik: JIA'lı çocukların NSAİİ tedavisine yanıtları genellikle iyidir. Olguların %50'sinde ilk kullanılan NSAİİ ile semptomlarda iyileşme izlenir. Bu olguların çoğu *oligoartiküler* alt grupta yer alırlar (6,11). Geri kalan olguların yarısı ise ikinci bir NSAİİ'ye yanıt verirler. Aspirin, fenoprofen, ketoprofen, sodyum meklofenamat, piroprofen ve proquazon ile yapılan çalışmalarda bu NSAİİ'lerin etkinliği arasında fark izlenmezken, bazıları diğerlerinden daha toksik bulunmuştur. Likit ibuprofenin aspirin kadar etkin olduğu ve güvenilirlik profilinin daha iyi olduğu gösterilmiştir. NSAİİ'lere iyi yanıt veren çocukların yaklaşık %50'sinde etkinlik ilk 2 haftada görülürken %25'inde bu süre 12 haftaya kadar uzamaktadır. Ortalama yanıt zamanı 30 gün gibi gözükmemektedir ve bu süre hastalığın başlangıç tipinden bağımsızdır (5,6). NSAİİ etkinliği 2-3 ay içerisinde görülmezse başka bir NSAİİ denenmelidir. Ateş ya da ağrı için ek olarak asetaminofen kullanılabilir. NSAİİ kombinasyonlarında dikkatli olunmalıdır, sinerji etkinliği arttırmazken toksisite artışına neden olabilir (5).

Yan Etki: Çocukların çoğu NSAİİ tedavisini iyi tolere eder. En sık görülen yan etkiler karın ağrısı ve anoreksidir (5,6). Gastroduodenal ülserler göreceli olarak % 5 gibi bir oranda daha az sıklıkta izlenirler (% 1-5) (5,12). Gastrointestinal (Gİ) yan etkiler açısından ibuprofen en düşük riske, naproksen ve sulindak orta düzeyli riske, tolmetin,

ketoprofen ve piroksikam ise en yüksek riske sahiptirler (6). Nadir görülse de ciddi yan etkiler olduğu için çocuklar ve aileleri gastrik ülser ve gastrointestinal kanama belirti ve bulguları hakkında bilgilendirilmelidir. Eğer Gİ yan etki gelişirse tedavi sonlandırılmalıdır. NSAİİ tedavisine devam etmek gerekiyorsa tedaviye H2 reseptör blokörü, proton pompa inhibitörü veya misoprostol eklenmesi tavsiye edilmektedir. Son iki önerinin etkinliğine yönelik veri yetersizdir.

NSAİİ tedavide Gİ yan etkilere oranla daha nadir izlenmekle birlikte böbrek, santral sinir sistemi (SSS), cilt ve kemik iliği de etkilenebilir (5,6,11,12). Reversibl böbrek yetmezliği, akut interstisyel nefrit ve nefrotik sendrom gelişebilecek renal komplikasyonlardandır. Serum karaciğer enzimlerinde (AST, ALT) hafif artış çocuklarda sık görülür. Bu yükseklik en çok salisilatlarla görülürken, diğer NSAİİ'lerle de gelişebilir. NSAİİ'lerin koagülasyon ve SSS üzerinde zararlı etkileri olabilir, ayrıca duyu-durum değişiklikleri ve tinnitusa yol açabilir. Diğer bir nadir ama ciddi komplikasyon ise multisistem hastalığı olarak bilinen makrofaj aktivasyon sendromudur. Ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, ciddi sitopeni, hepatik tutulum, koagülopati ve nörolojik tutulumla karakterizedir. Tedavisinde başlangıçta steroidler yer alır. Ciddi durumlarda siklosporin eklenebilir (5). Uzun süreli NSAİİ kullanımında karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam kan sayımı her 6 ayda bir değerlendirilmelidir. Aktif sistemik hastalık durumunda ise daha sık monitorizasyon gerekebilir (5,6).

Doz: Naprosyn ilk tercih olarak en sık kullanılan NSAİİ'dir. Likit formu vardır ve günde 2 kez kullanıma uygundur. NSAİİ'ler ile tedaviye genellikle en düşük dozla başlanması ve hastanın klinik yanıtına göre giderek artırılması tavsiye edilir. Anti-inflamatuar etki, genelde üretici firmanın analjezik etki için önerdiği dozun iki katıyla sağlanabilir. Birden fazla NSAİİ'nin aynı anda kullanılması semptomların iyileşmesine ek bir katkı sağlamayacağı gibi yan etki riskini artırır. G6PD eksikliği olanlarda, influenza ve varisella enfeksiyonu olanlarda tüm salisilatlar Reye sendromu ile ilişkileri nedeniyle uzun süreli kullanımları tavsiye edilmez. Tolmetin ve indometazin hemodilüsyon etkileri nedeni ile kardiyak disfonksiyonu olanlarda tercih edilmemelidir (5,6,11).

Kliniğimizde muskuloskeletal patoloji nedeniyle tedavi edilen hastalarda genellikle akut dönemde ibuprofen ya da indometazin tercih edilmektedir. JIA tanısıyla takip edilen oligoartiküler iki olguda başlangıçta ibuprofen tercih edilmiş, bir olguda 2. haftada yanıt izlenirken, diğer olguda yanıt ancak 5. haftada ortaya çıkmıştır.

B-Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar

JIA'lı hastaların bir bölümü tek başına NSAİİ tedavisine yeterli yanıt vermez ve ikinci basamak ilaçların başlanması gerekir. İkinci basamak ilaçlardan olan hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (HMARİ) semptomlarda hızlı düzelleme sağlamazlar, etkilerinin ortaya çıkması

haftalar-aylar alabilir. Tedavinin amacı geri dönüşümsüz hasarlar oluşmadan önce hastalığı kontrol altına alarak uzun dönemde morbiditeyi sınırlamaktır. Metotreksat, sülfasalazin ve leflunomid en yaygın kullanılanlardır. Sözü geçen preparatların doz ve uygulama yolları Tablo-3'de yan etkileri ise Tablo 4'de özetlenmiştir (5,6).

İlaç	Doz	Maksimum Doz	Sıklık	Uygulama Yolu
Metotreksat	10-15 mg/m ²	25 mg/m ²	Haftalık	Oral/subkutan/IV
Leflunomid	Erişkin:10-20 mg	20 mg	Günde tek doz	Oral
Etanersept	0.8 mg/kg	50 mg	Haftalık (haftada 2 doza bölünebilir)	Subkutan
Adalimumab	Erişkin:40 mg	40 mg	iki haftada bir	Subkutan
İnfliksimab	3-10 mg/kg	-	8 haftaya kadar titre edilebilir *	IV
Anakinra	1 mg/kg	100 mg	Günde tek doz	Subkutan
Azatiopurin	1-2 mg/kg	200 mg	Günde tek doz (günde 2 doza bölünebilir)	Oral
Siklosporin	2-5 mg/kg	5 mg/kg	BID	Oral
Talidomid	50-400 mg	400 mg	Günde tek doz	Oral

IV, intravenöz

*: 0, 2, 4. haftalarda kullanılır, sonra da 8 haftada bir uygulanabilir

Tablo 3: Çocukluk çağında yaygın kullanılan Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatolojik İlaçlar ve dozları (6)

	Yaygın İzlenen Yan Etkiler	Ciddi Yan Etkiler
NSAİİ	Abdominal ağrı	MAS, psödoporfiri
Metotreksat	Bulantı, kusma	Enfeksiyon, siroz
Glukokortikoidler	Kilo artışı	Enfeksiyon, miyopati, avasküler nekroz
Sülfasalazin	Bulantı, kusma, diare	Kİ supresyonu, hepatit
Leflunomid	Bulantı, diare, baş ağrısı	Enfeksiyon
TNF- α inhibitörleri	Enjeksiyon alanında reaksiyon, ÜSYE, ürtiker	Enfeksiyon, anafaksi
Anakinra	Enjeksiyon alanında reaksiyon	Enfeksiyon
Azatiopurin	Bulantı, diare	Enfeksiyon, Kİ supresyonu
Siklosporin	Hipertansiyon	Enfeksiyon, renal fibrozis,hepatik toksisite
Talidomid	Uyku hali	Teratojenik, parestezi

NSAİİ, non-steroid anti-inflamatuar ilaç; MAS, makrofaj aktivasyon sendromu; ÜSYE, üst solunum yolu enfeksiyonu; Kİ, kemik iliği

Tablo 4: Çocukluk çağında yaygın kullanılan ilaçların yan etkileri (6)

Metotreksat

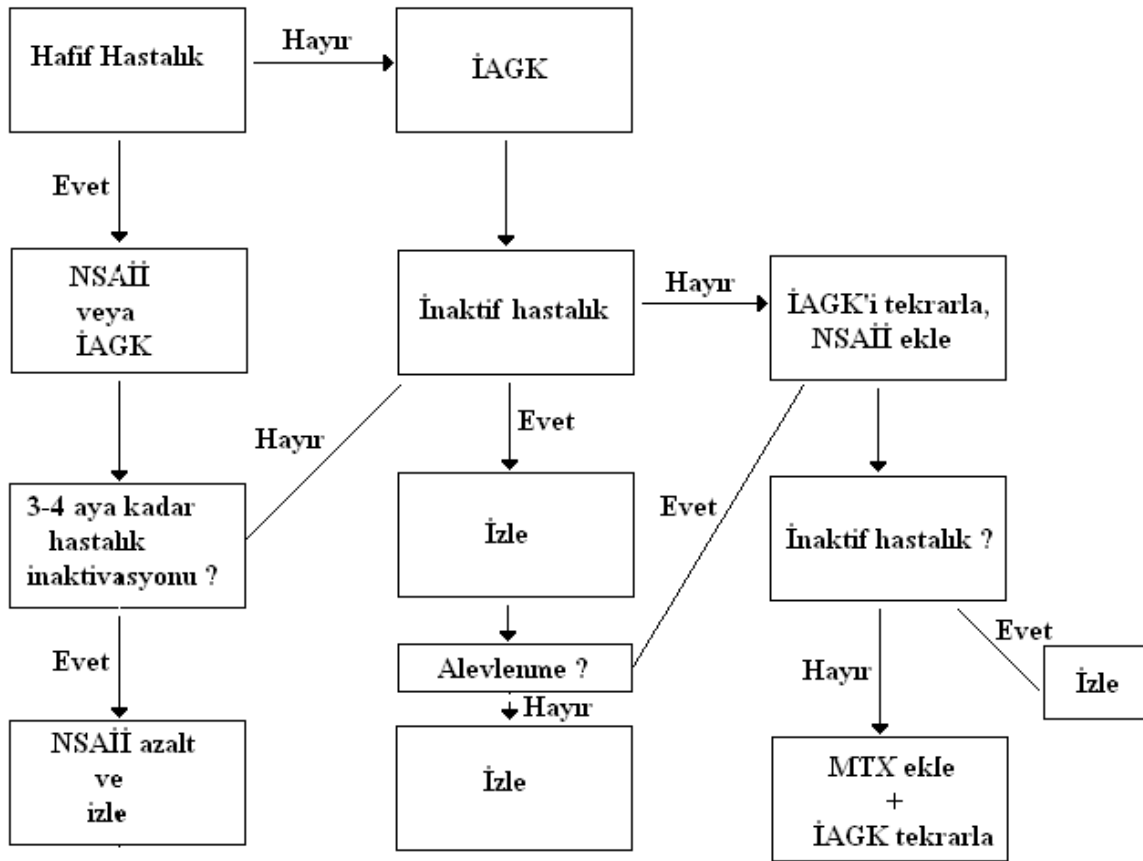
Endikasyon: NSAİİ'lere ek olarak en yaygın kullanılan HMARİ'dir. Kronik üveitin eşlik ettiği JIA'da da kullanılır (2,5-7,11).

Fizyoloji/ Farmakoloji: Metotreksat folik asitin yapısal bir analogudur ve bu yolla pürin sentezini inhibe eder. Yaygın olarak oral kullanılır ya da subkutan uygulanır. İntravenöz (i.v) veya intramüsküler (i.m) olarak da verilebilir. Oral uygulamada absorpsiyonu değişkendir. Düşük dozda (< 10 mg) emilimi yüksek dozdaki (>20 mg) emiliminden daha iyidir. Subkutan uygulama daha etkili olabilir. Primer olarak böbrekten % 80-90 oranında değişmeden idrarla atılır (5,13).

Etkinlik: Metotreksat JIA tedavisinde kısa ve orta dönemde etkinliği tamamen kanıtlanmış ve yan etkileri oldukça az gözlenen uzun etkili bir ajandır (5-7,11). 10 mg/m²/hafta dozunda kullanıldığında metotreksat kullanımı yıllarca güvenlidir. İngiliz literatürünün bir incelemesinde metotreksat kullanan JRA'lı çocuklarda tedavinin faydalı etkilerinin risklerine ağır bastığı bildirilmiştir

(5,14). Klinik parametrelerdeki iyileşmenin yanı sıra radyografik progresi de yavaşlatır. Günümüzde metotreksat en sık tercih edilen ikinci basamak ajandır (5-7).

Yan Etki: Metotreksat kullanımında en sık GI yan etkiler izlenir. Bunlardan en sık izlenen metotreksat dozundan sonraki 24-48 saat içerisinde gelişen bulantıdır. Bunu kusma, diare, dispepsi, peptik ülserasyon ve nadiren de olsa perforasyon takip eder (6). Her ne kadar 20 mg/m² üzerindeki dozlarda bulantı şikayeti artsa da, bazı bireylerde metotreksat tedavisinin subkutan formuna geçilmesi ile bulantı azaldığından bu yan etki tamamen doz bağımlı değil gibi gözükmektedir. Bulantıyı önlemek ya da tedavi etmek için; (i) 1 mg/gün düzenli folik asit kullanımı, (ii) haftada bir folinik asit kullanımı (metotreksat total dozunun yarısı kadar ve metotreksat alımının ertesi günü olacak şekilde), (iii) eşlik eden NSAİİ tedavisinin metotreksat alınan günde kesilmesi, (iv) metotreksatın 12 saat ara ile iki doz olarak alınması, (v) kognitif davranışsal terapi önerilmektedir (5,7).



Şekil 1: Oligoartiküler juvenil idiyomatik artrit (JIA)'nın tedavisi. İAGK, intraartiküler glukokortikoid enjeksiyonu; NSAİİ, non-steroid anti-inflamatuar ilaç; MTX, metotreksat,

Hepatotoksisite önemli bir sorundur ve transaminazlarda, nadiren de bilirubinde yükselme ile ortaya çıkar. Doz modifikasyonu karaciğer enzimlerinde persistan ya da ciddi yükseklik olması durumunda (normalin 2 katından daha fazla) gereklidir. Bu bireylerde ya da risk altındakilerde normalden daha sık (1-2 haftada bir) karaciğer fonksiyon testi kontrolü gerekmektedir. Viral enfeksiyonlar ya da eşlik eden NSAİİ tedavisi karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselmelere neden olabilir. Uzun dönem metotreksat alan çocuk ve erişkinlerde yapılan karaciğer biyopsileri çok az hepatik hasar göstermiştir. Çocuklardaki hasar miktarı daha da azdır. Yine de transaminazların persistan yüksekliği fibrozis ya da siroz için risk oluşturacağından metotreksat tedavisi kesilmeli, daha düşük bir dozda metotreksat ya da başka bir HMARİ başlanmalıdır (5,7,15). Kemik iliği supresyonu metotreksatın iyi bilinen, fakat nadir görülen bir yan etkisidir. Nötropeni muhtemelen en sık görülen hematolojik yan etkidir ve ilacın kesilmesine ya da doz azaltılmasına iyi yanıt verir. Metotreksat tedavisi sırasında 4-6 hafta aralarla tam kan sayımı yapılmalıdır (5). Metotreksata sekonder akciğer hastalığı çocuklarda nadir görülür, bunun sebebi belki de subklinik seyrediyor olmasıdır. Çok nadir olarak metotreksat kullanımı sırasında

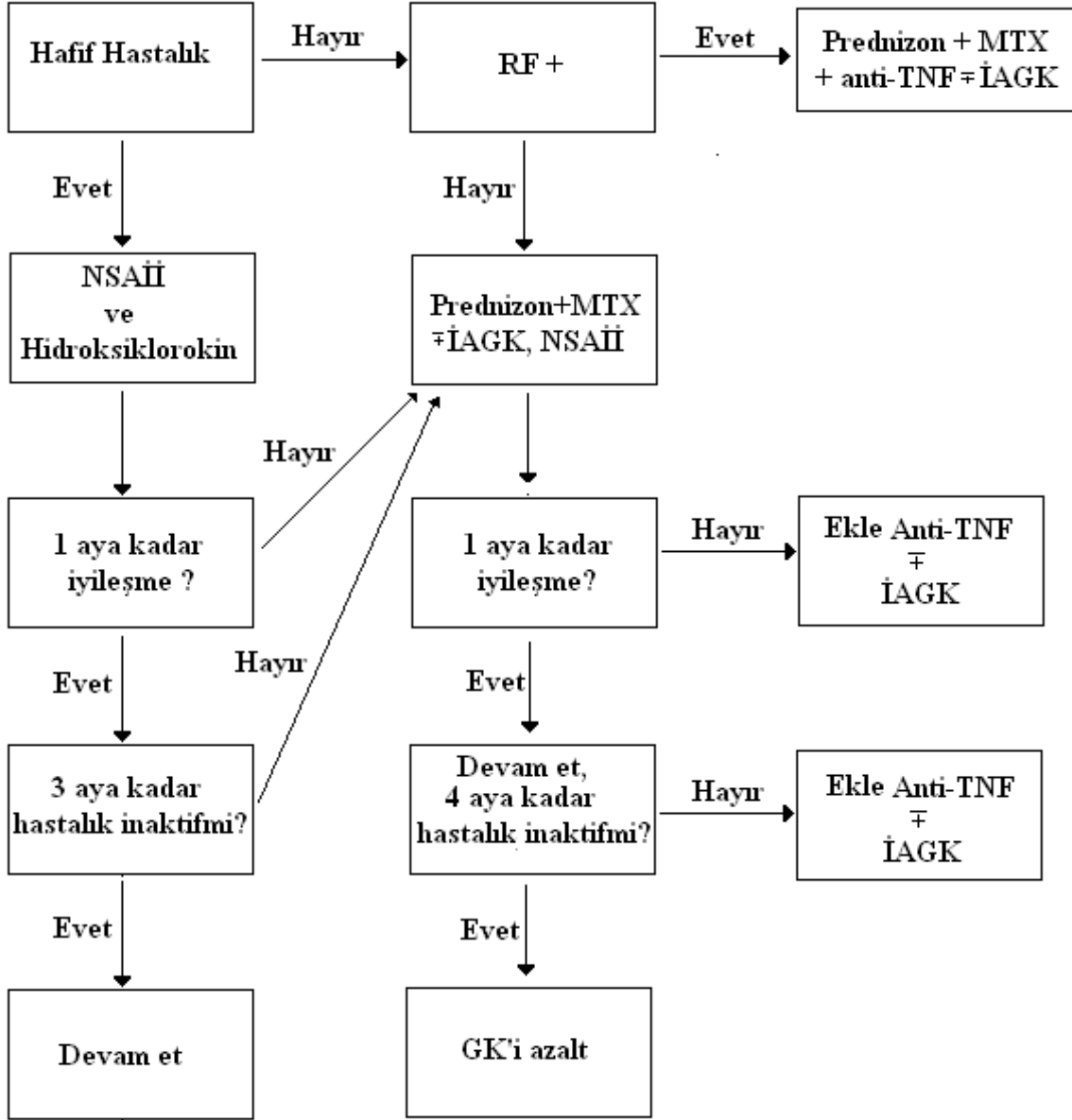
malignteler ve nodülozis gözlenebilmektedir (5,11). Yine de uzun dönem metotreksat tedavisi sonrası malignansi gelişme olasılığı düşüktür. Bugüne kadar sadece 3 vaka bildirilmiştir (5-7,16).

Metotreksat tedavisi başlanacak hastada boy, kilo, vücut yüzey alanı, tam kan sayımı, beyaz küre sayısı, ESR, CRP, transaminazlar, renal fonksiyon testleri, idrar analizi başlangıçta edinilmesi gereken bilgilerdir. Monitorizasyon sırasında aşağıdaki bulgulardan biri ile karşılaşıldığında tedavi kesilmeli ya da doz azaltılmalıdır: (i) AST (ya da ALT) 2 kez normal değerlerin üzerinde olursa (ii) tam kan sayımında trombosit <150000, beyaz küre <3500, nötrofil <1500 olur ise, (iii) döküntü ya da oral ülserler, yeni ya da artan dispne ya da öksürük gelişirse (5,14,17).

Doz: Tipik doz aralığı 10-20 mg/m²/hafta'dır. Bu doz oral verilebilir fakat daha yüksek doz gerektiğinde ya da anlamlı Gİ yan etki geliştiğinde subkutan uygulanmalıdır. Yüksek doz metotreksat (1,2 mg/kg/hafta) kullanımının klinik yararı ile ilgili devam eden çalışmalar cesaret vericidir ve metotreksata yanıt vermeyen hastalarda 10 mg/m²/hafta üzerindeki dozların kullanımı giderek artmaktadır (5,6). Ravelli ve arkadaşları metotreksatla remisyona giren ve tedavisi erken

kesilen (remisyona girdikten 2-5 ay sonra)

hastalarda sıklıkla relaps geliştiğini göstermişlerdir.



Şekil 2: Poliartiküler juvenil idiyopatik artrit (JIA)'nın tedavisi. RF, romatoid faktör; NSAİİ, non-steroid anti-inflamatuar ilaç, İAGK, intraartiküler glukokortikoid enjeksiyonu; MTX, metotreksat; GK, glukokortikoid

Ayrıca relaps gelişen bu hastalarda tekrar metotreksatla remisyon sağlamak da zor olmuştur. Bu araştırmacılar metotreksat tedavisinin remisyondan sonra en az 1 sene daha sürdürülmesi gerektiği sonucuna varmışlardır (5, 14).

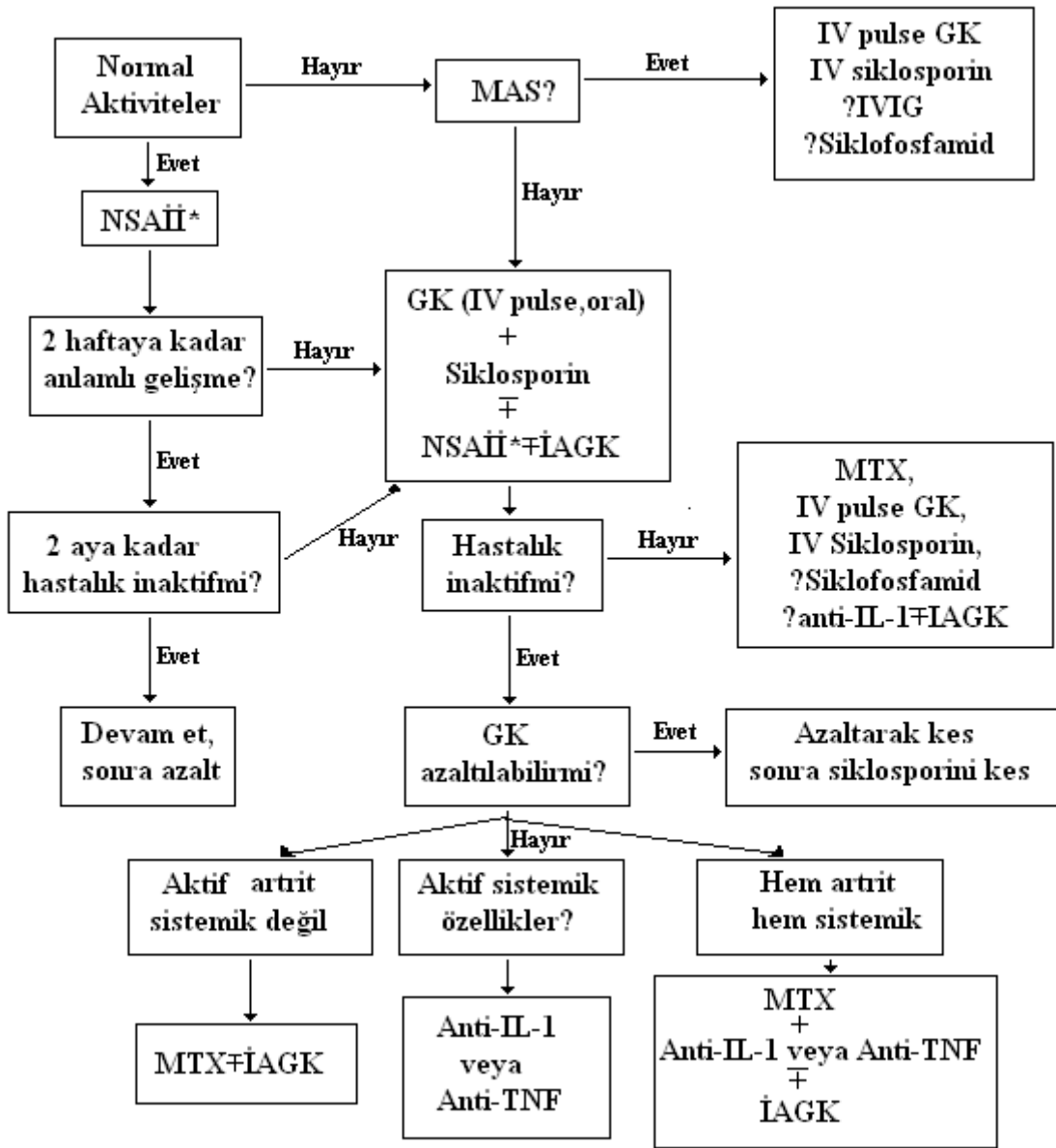
Pediyatrik nefroloji ile birlikte kliniğimiz tarafından takip edilen ve tedaviye 30 mg/kg/gün dozunda ibuprofen başlanan oligoartiküler bir olgumuza da relapsların sıklığı nedeniyle folik asit desteği + metotreksat 7,5 mg/hafta dozunda başlanmış ve bir yıllık takipte relapslarda azalma izlenirken yan etki tespit edilmemiştir. Sistemik başlangıçlı bir diğer olgumuzda aynı tedaviyle takip edilmekte, her iki olguda da nadir gelişen

relapslarda da intra-artiküler GK enjeksiyonları ile araya girilmektedir.

Sülfasalazin

Endikasyon: Poli ya da oligoartiküler JRA'lı hastaların tedavisinde kullanılır fakat intolerans kullanımını sınırlar. Sistemik JRA'da ise sıklıkla serum hastalığı geliştiğinden kullanılmaz (5,6). Erişkin RA'nın aksine JRA'da nadiren kullanılmaktadır.

Fizyoloji/Farmakoloji: Sülfasalazin antibiyotik olan sülfonamid ve ant-inflamatuar ajan olan 5 aminosalisilik asitten oluşan bir kombinasyondur. Lökotrien ve prostoglandinlerin sentezini içeren bazı inflamatuvar yollarla etkileşir (6).



Şekil 3: Sistemik başlangıçlı juvenil idiyomatik artrit (JIA)'nın tedavisi. MAS, makrofaq aktivasyon sendromu; IV, intravenöz; IVIG, intravenöz immünglobulin; NSAİİL, non-steroid anti-inflamatuar ilaç, İAGK, intraartiküler glukokortikoid enjeksiyonu; MTX, metotreksat; GK, glukokortikoid

*:Eğer karaciğer fonksiyon testleri normal ise

Etkinlik: Pek çok kontrolsüz çalışmada sülfasalazinin JRA'da etkin olduğu gösterilmiştir (5,10). Çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada pausartiküler ve poliartiküler JRA'da plaseboya üstün olduğu gösterilmiştir (5,14). Brooks'un yaptığı bir literatür incelemesinde sülfasalazin kullanan, yarısı oligoartiküler, üçte biri ise poliartiküler 550 JRA'lı hasta incelenmiş, sülfasalazinin iki grupta da bir miktar etkin olduğu saptanmıştır (18). Son yıllardaki bir izlem çalışmasında da sülfasalazinin JIA'da hastalık aktivitesini etkili bir şekilde baskıladığı, bu nedenle

JIA tedavisinde ilgiyi hak ettiği savunulmuştur (19,20).

Yan Etki: Sülfasalazine ilaçlara ya da salisilatlarla duyarlılığı olanlarda, G6PD eksikliği olanlarda, karaciğer enzimleri artmış ya da hemositopenisi olanlarda ve aktif sistemik başlangıçlı JRA'lılarda kullanılmaz (5). Gİ (anoreksi, bulantı, kusma,diare), hematolojik (nötropeni, hipoimmünglobulinemi, trombositopeni, makrositik anemi, pansitopeni), hepatik (hepatit, transaminazlarda yükselme) ve cilt ile ilgili etkiler görülebilir. Stevens-Johnson sendromu nadir fakat ciddi bir komplikasyondur. Sülfasalazinin erkeklerde geçici infertiliteye neden

olabilir. Yan etkiler genellikle tedavi kesildiğinde geri dönüşlüdürler. Takipte önerilen tam kan sayımı ve transaminazlar tedavi öncesinde ve sonraki 3 ay için haftalık; daha sonraki 3 ayda aylık, sonra da 3 ayda bir yapılmalıdır (5,6,10).

Doz: Sülfasalazin 50 mg/kg/gün dozunda verilebilir ve maksimum 2-2,5 g/gün'e çıkılabilir. 4-6 haftadan önce genellikle etkinlik görülmez, fakat 3 aydan önce de izlenmeyebilir (5).

Leflunomid

Endikasyon: Daha yenilerde erişkin romatoid artrit için güvenli ve etkili bulunarak kullanımı onaylanmıştır. FDA JIA için henüz onay vermemiş olmakla birlikte çocuklarda da kullanan merkezler mevcuttur (6,21,22).

Fizyoloji/Farmakoloji: Leflunomid pirimidin sentezini geri dönüşümlü olarak inhibe eden bir immünmodülatördür. Yarılanma ömrü 2 haftadır (6).

Etkinlik: Çocuklarda leflunomidin farmakolojik özelliklerini inceleyen çalışmalar devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda leflunomid etkin bulunmuş fakat metotreksat tedavisine üstünlüğü gösterilememiştir (5,21,22). Doz arttıkça leflunomidin etkinliğinin de arttığı saptanmıştır (21,22).

Yan Etki: Leflunomidin sık görülen yan etkileri baş ağrısı, enfeksiyonlar, karın ağrısı, diare ve bulantıdır. Karaciğer enzimlerinde yükselme ve alopesi de izlenebilir. Enfeksiyonların çoğu hafif üst solunum yolu enfeksiyonu şeklindedir Hepatik toksisite açısından çocuklar çok dikkatli monitorize edilmelidir (5,6,9). Sonuçta leflunomid hastalar tarafından iyi tolere edilir ve metotreksata maksimum yanıt vermeyen hastalarda kullanılabilir. Bu ajan gelecekte metotreksatı tolere edemeyen ya da yeterli yanıt vermeyen hastalar için bir alternatif olabilir. Fakat teratojenik etkileri ve uzun yarı ömrü nedeni ile JRA'lı çocuklarda, özellikle adölesanlarda kullanımı kısıtlanacaktır.

Doz: Çocuk yaş grubunda yapılan çalışmalarda erişkin dozunda yani yükleme dozundan sonra 10 mg/gün, maksimum 20 mg/gün olarak kullanılmıştır (6).

C-Glukokortikoidler

Sistemik Glukokortikoidler

Endikasyon: Glukokortikoidler (GK)'in sistemik başlangıçlı JIA'da kullanımları endikedir. Bunun yanı sıra ciddi ya da dirençli poliartiküler JIA'da da kullanılabilirler (5,7).

Fizyoloji /Farmakoloji: GK'ler JIA semptom ve bulgularını hem anti-inflamatuvar hem de immüsupresif etkileriyle baskırlar (5,6,23,24).

Yan etki: GK'ler pek çok organı etkilediklerinden çok sayıda ve değişik yan etkileri vardır. Genellikle yan etkiler verilen total dozdan ziyade tedavi süresi ile ilişkilidir. Enfeksiyöz hastalıklar ciddi bir şekilde değerlendirilmelidir

çünkü GK'lerin özellikleri nedeni ile semptom ve bulgular baskılanır. Özellikle varisella enfeksiyonu hayatı tehdit edici olabilir. Hastalığın seyri izin verirse varisella immünizasyonu mutlaka düşünülmelidir (6,7). Eğer immünizasyon yapılmamışsa uzun süreli steroid tedavisinde olan non-immün çocuğun bilinen varisella ile temasından itibaren 48 saat içinde varisella zoster immün globulini verilmelidir. Varisella başlangıcında verilen asiklovir hastalığın seyrini hafifletir ve temastan 7-9 gün sonra başlanarak, 7 gün boyunca verilir (5,6). Olguların yaklaşık % 10'unda mood ve davranış değişikliklerini içeren SSS tutulumu meydana gelebilir (6,11,23). Uzun süreli kullanılan günlük 3-5 mg tedavi ile Cushing sendromu ve lineer büyüme supresyonu gelişebilir (5,6). En kötüsü büyüme supresyonudur. Doz arttıkça yan etki de artacaktır. Ancak etkilenen çocuklara büyüme hormonu verildiğinde kollajen sentezi ve lineer büyümenin yeniden restore olduğu görülmüştür. Ancak bu restorasyonda büyüme hormonunun rolünü anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. GK'lerin büyüme üzerine etkisi en sık günlük tedaviyle görülürken gün aşırı rejimde daha azdır. Dolayısıyla gün aşırı uygulama yapılması bunu önleyebilir veya minimuma indirebilir. Onun için çocuklarda günlük uygulamadan mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır. Diğer bir alternatif günlük uygulamanın kortikotropin ile yapılmasıdır. Büyüme hormonu özellikle hastalığın kontrol altına alınabildiği durumlarda kullanılabilir. Yüksek doz tedavi normal kas enzimlerinin eşlik ettiği proksimal kaslarda ağırlı kas zayıflığı ile karakterize steroid miyopatisine yol açabilir. Dozun uygun miktarda azaltılması ya da kesilmesi ile geri dönüş izlenebilir (5-7,11,23,24). Bir diğer yan etki de osteoporozdur. Osteoporoz tedavisinde kalsiyum ve vitamin D desteği sağlanmalı ve fiziksel aktivite artırılmalıdır. Kalsiyum gereksinimi yaş bağımlıdır. Günlük kalsiyum ihtiyacı 1-5 yaş arası 800 mg/gün, 6-10 yaş arası 800-1200 mg/gün, adölesan/genç erişkinlerde 200-1500 mg/gün'dür. Vitamin D alımı günde en az 400 IU olmalıdır. Literatürde fazla sayıda güvenli çalışma olmamakla birlikte osteoporoz saptanmış çocuklarda bisfosfonat grubu ilaçların kullanılabileceği ileri sürülmektedir. Bifosfonatların çocuklardaki etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (5-7,23-27). Çocuklarda da GK kullanımına bağlı peptik ülser gibi Gİ komplikasyonlar gelişebilir. Bu yan etki riski beraberinde NSAİI kullanımı ile artar. GK tedavisi alan çocuklarda da hipotolamo-hipofizer-adrenal aksın baskılanmış olabileceği göz önüne alınarak cerrahi ve diğer stres durumlarında ek doz steroid uygulanması gereklidir (23,24).

Doz: Klinisyenler uygulanan steroid dozu, sıklığı ve süresini minimumda tutma konusunda

hemfikiridir (7). Büyüme baskılamaya etkisini en aza indirmek için mümkünse prednizon sabahları verilmelidir. Steroid kullanımı 5-6 günden uzun sürerse hipotalamo-hipofizer-adrenal aksın supresyonu riski ortaya çıkar. Bu sebeple ilaç aniden kesilmemeli; birkaç gün (kısa kullanımdan sonra) ya da birkaç hafta (uzun süreli kullanımdan sonra) içerisinde doz azaltılarak kesilmelidir. Bu azaltma sırasında kas-iskelet sistemi ağrılarında geçici artış olabilmektedir ve hastalığın alevlenmesinden ayırt edilmelidir.

Oral prednizonun özellikle perikardit ve ateşle giden sistemik başlangıçlı JRA tedavisinde önemli yeri vardır. Gün aşırı uygulama tavsiye edilse de, sıklıkla sistemik hastalığı kontrol altına almaya yetmez. Bunun için sıklıkla 0,5-2 mg/kg dozundaki steroidi günlük tek dozda ya da ikiye bölerek vermek gerekmektedir. Daha sonra hastalık semptomlarını kontrol alan en düşük doza inilir. Düşük doz (0,1-0,2 mg/kg) oral prednizon iyi kontrol altına alınmış hastalardan ziyade, gece ağrıları ve sabah sertliğinin ön planda olduğu hastalarda faydalıdır. Akşam alınan düşük doz prednizon bu semptomları giderir ve çocuğun normal fonksiyon göstermesini sağlar. Düşük doz prednizon poliaritiküler hastalığın alevlenmesi sırasında semptomların kontrolünde ya da HMARİ'lerin terapötik etkilerinin başlangıcına kadar olan sürede de etkili şekilde kullanılabilir. Prednizonun 0,2 mg/kg/gün altındaki dozları genellikle Cushingoid görünüme neden olmaz (5-7).

Yüksek doz intravenöz hidrokortizon ya da metilprednizon bazen eklem hastalığının tedavisinde de faydalı olabilir de, genellikle kullanımı ciddi perikardit, makrofaj aktivasyon sendromuna bağlı dissemine intravasküler koagülasyon gibi hayatı tehdit eden durumlarla sınırlıdır (6,7). Bu uygulamada arka arkaya 3 gün süre ile 15-30 mg/kg metilprednizon verilir. Tedavi sonraki hafta ya da ayda, daha sonra da gerektilçe tekrarlanır. İntermittan i.v. kortikosteroid tedavisi ile büyüme geriliği, osteoporoz, cushingoid görünüm gibi yan etkiler daha az görülmektedir (6).

İntraartiküler Glukokortikoidler

İnflamasyon eklem içine direkt kortikosteroid enjeksiyonu özellikle NSAİİ'lerin hastalığı kontrol etmede yetersiz kaldığı ya da NSAİİ intoleransı olan sınırlı artrit olan çocukların tedavisinde önemli fayda sağlar. Diğer intraartiküler preparatlarla kıyaslandığında triamsinolon asetonid ve triamsinolon heksasetonid daha sık ve önemli fayda sağlar (5). Kullanılan triamsinolon heksasetonid dozu büyük eklemler için 1 mg/kg; orta büyüklükteki eklemler için 0,5 mg/kg, küçük eklemler için eklem başına 0,6-2 mg'dır (28). Eklem 24-48 saat için atel ya da splint içine alınabilir (5). Eklem enjeksiyonlarından

kaynaklanan ciddi komplikasyonlar nadirdir. Fakat multipl enjeksiyonlar yapıldığında sistemik etki görülebileceği kabul edilir (16,23,24).

D-Biyolojik ajanlar

Spesifik immün modülatör tedavinin potansiyel hedefleri T hücre yüzey markerleri (CD4), T hücre reseptörleri, HLA molekülleri, sitokinler, sitokin reseptörleri ve adezyon molekülleridir. Günümüzde bu hedeflere yönelik geliştirilmiş ve JIA'nın tedavisinde de denenmiş olan birçok preparat mevcuttur. Her geçen gün bunlara daha yenileri eklenmekte, JIA'nın kalıcı ve etkili tedavisi için ümit vermektedirler. Sözü geçen preparatlardan en yaygın kullanılanlarının doz ve uygulama yolları Tablo-3'de yan etkileri ise Tablo 4'de özetlenmiştir (6,29).

Etanersept

Endikasyon: Konvansiyonel HMARİ'lere dirençli poliaritiküler veya sistemik JIA'da güvenli ve etkili bir ajandır (6,30).

Fizyoloji/farmakoloji: Etanersept bir rekombinant füzyon proteindir ve solubl TNF- α ya bağlanarak TNF- α antagonisti gibi davranır. Böylece inflamatuvar süreci inhibe eder (6,7).

Etkinlik: Son dekatta yapılan çalışmalarda etanerseptin poliaritiküler JIA'da semptom ve bulgularda haftalar içinde iyileşme sağladığı, hastalığın alevlenme periyotları arasındaki süreyi uzattığı, yan etkilerin diğer ajanlara kıyasla daha az olduğu, uzun dönem (8 yıl) kullanımında etkin ve güvenilir olduğu, oluşabilecek en önemli yan etkinin ise enfeksiyon olabileceği gösterilmiştir (6,7,30) Tedaviye yanıt oranları sistemik başlangıçlı JIA'da daha düşüktür (31). Ayrıca etanersept tedavisine devam eden hastalarda kemik yoğunluğunda ve büyüme hızında da anlamlı iyileşme izlendiği bildirilmiştir (32-34). Etanerseptin metotreksat ile kombinasyonunun etkinliğinin tek başına kullanımından daha yüksek olduğu saptanmıştır (5).

Yan Etki: Etanersept kullanımı ile ilgili bildirilen yan etkiler enjeksiyon alanındaki reaksiyonlar, ürtiker, üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı, abdominal ağrı, bulantı, kusma ve döküntüdür. Hafif-orta şiddette enfeksiyonlar en sık izlenen yan etkidir. En sık bildirilen ise üst solunum yolu enfeksiyonları, farenjit, cilt enfeksiyonları, soğuk algınlığı sendromu, otit ve konjonktivit. Bakteriyel enfeksiyonun tedavisi süresince etanersept tedavisine ara verilmelidir. Bazı olgularda anti-ds-DNA gibi otoantikörler gelişebilir, bununla birlikte lupus benzeri hastalık nadirdir. Etanersept kullanan erişkinlerde lenfoma, demiyelinizan SSS hastalığı gelişimi ile ilgili bildirimler varsa da aradaki nedensel ilişki henüz tam olarak gösterilememiştir (6,7, 30).

İnfliksımab

Endikasyon: HMARİ'lere dirençli erişkin romatoid artritinde kullanma endikasyonu vardır fakat çocuklarda yapılan çalışmalar yetersizdir. Yine de JIA'da kullanılabilen bir TNF- α blokörüdür. Henüz JIA için FDA onayı yoktur (6,10,29).

Fizyoloji/farmakoloji: İnfliksımab solubl ve membran-bağlı TNF- α 'ya yüksek afiniteyle bağlanan şimerik bir monoklonal antikordur. Anti-inflamatuar özelliği etanerseptle benzerdir. İntravenöz infüzyonla uygulanır ve yarılanma ömrü etanerseptten daha uzundur (6,7,10).

Etkinlik: Çocuk yaş grubunda infliksımab ile yapılan çalışma sayısı oldukça azdır. Poliartiküler JIA'lı 24 olguda 2 yıl takipli yapılan bir çalışmada 9 olguda iyileşme izlenirken 5 olguda etkisizlik 7 olguda da yan etkiler nedeniyle ilaç bırakılmış (6). Metotreksata yanıt vermemiş 122 poliartiküler JIA'lı olguda yapılan bir diğer çalışmada ise plasebo ve metotreksat tedavilerini de alan farklı gruplar oluşturulmuş, gruplar arasında etkinlikle ilgili majör fark saptanmamıştır (35). Tedaviye dirençli JIA'lı olgularda infliksımabı etanerseptle karşılaştıran bir incelemede ise etanerseptin etkinliği daha fazla, yan etkisi daha az bulunmuştur (36). Son yılda yayınlanan bir makalede poliartiküler JIA'da infliksımab ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda ilacın etkin olduğu fakat majör parametrelerde plaseboya üstünlüğünün belirgin olmadığı belirtilmiştir (29).

Yan Etki: Yan etkileri biri hariç diğer TNF inhibitörlerine benzerdir. Farklı olan yan etkisi murin komponentine sahip olmasından kaynaklanan anafleksidir. Ayrıca antikor gelişimi de etanerseptten daha fazladır (6,7,35).

Adalimumab

Endikasyon: İnfliksımabda olduğu gibi HMARİ'lere dirençli erişkin romatoid artritinde kullanma endikasyonu vardır fakat çocuklarda yapılan çalışmalar çok azdır (6,37).

Fizyoloji/farmakoloji: Adalimumab rekombinant insan IgG1 monoklonal antikordur ve TNF- α 'ya yüksek afiniteyle bağlanarak onun reseptör ilişkisini bloke eder. Böylece inflamatuvar süreci baskılar. Subkutanöz enjeksiyonla uygulanır.

Etkinlik: Adalimumab poliartiküler JRA'lı hastalarda belirti ve bulgularda belirgin iyileşme sağlamakta ve hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir. Faz I pediatrik çalışmada 171 hastaya adalimumab +/- metotreksat tedavisi verilmiş. Hastaların %89'u ACR30, %85'i ACR50, %66'sı ACR70 kriterlerini karşıladığı bildirilmiştir. 2008 yılında orta veya şiddetli seyreden JIA'lı 4 yaş ve üzeri çocuklarda kullanımı FDA tarafından uygun bulunmuştur (2,6,29,38). TNF'ye karşı monoklonal antikorlar kronik üveitli JIA'lı olgularda etanerseptten daha etkili bulunmuştur (29).

Yan Etki: Diğer TNF- α inhibitörleri ile benzerdir. Enjeksiyon yerinde ağrı, enfeksiyon, baş ağrısı, nötropeni, farenjit, viral enfeksiyonlar gibi yan etkiler izlenebilmektedir (38).

Anakinra

Endikasyon: Anakinra erişkin RA'da en az bir HMARİ tedavisinin yetersiz kaldığı aktif hastalık durumlarında endikedir. Çocuklarda kullanımı onaylanmamış olmasına rağmen günümüzde sistemik JIA'da anakinranın kullanımını inceleyen çalışmalar vardır (6).

Fizyoloji/farmakoloji: Anakinra bir rekombinant insan IL-1 reseptör antagonistidir ve IL-1'in inflamatuvar etkisini suprese eder. Subkutanöz yolla, yarılanma ömrü kısa olduğundan günlük uygulanır.

Etkinlik: Tedaviye dirençli sistemik JIA tanılı çocuklardan oluşan küçük sayıdaki gruplarda yapılan bir kaç çalışmada anakinranın hem klinik hem de laboratuvar olarak etkin ve güvenilir olduğu, etkinliğinin kısa sürede ortaya çıktığı gösterilmiştir (6,9). Sistemik başlangıçlı olgularda anti-IL-1 ve anti-IL-6 tedavi çok ümit verici gözükmektedir (29).

Yan Etki: Erişkinlerde yapılan çalışmalarda anakinranın en yaygın yan etkisinin enjeksiyon alanındaki irritasyon olduğu ve ciddi enfeksiyon gelişiminde orta düzeyli bir artışa yol açtığı gösterilmiştir.

E-Sitotoksik İlaçlar

Azatiopurin

Fizyoloji/Farmakoloji: T hücrelerinin büyümesini inhibe ederek hücrel immüniteyi baskılar.

Endikasyon ve Etkinlik: Çocukluk artritinde kullanımı ile ilgili tecrübeler oldukça kısıtlıdır. Kvien ve arkadaşları 16 haftalık çift kör randomize bir çalışmada orta doz prednizon ve NSAİİ alan JRA'lı hastalarda azatiopurin ve plasebonun etkinliğini karşılaştırmışlar ve iki grup arasında minimal fark bulmuşlardır (39). Savolinen ve arkadaşları diğer ajanlara dirençli JRA'lı hastaları azatiopurin ile tedavi etmişler, %15'inde remisyon ve %14'ünde geçici remisyon izlendiğini bildirmişlerdir. Hastaların %14'ünde tedavi yan etkiler nedeni ile kesilmiş ve bu yan etkiler ilk 2 ay içerisinde ortaya çıkmıştır (40). Araştırmacılar bu ajanın ciddi JRA tedavisinde kabul edilebilir güvenlikte kullanılabileceği sonucuna varmışlardır. Günümüzde azatiopurin JRA'nın herhangi bir formunun tedavisinde kullanılmamaktadır.

Yan Etki: Oral ülserler, bulantı, diare ve abdominal ağrı gibi Gİ yan etkiler yaygındır. Kemik iliği toksisitesi doz bağımlıdır. Enfeksiyon riski artabilir. Nadir izlenen komplikasyonlar hepatit, pnömoni ve pankreatittir (6).

Siklosporin

Endikasyon: Siklosporin diğer tedavilere yanıt vermeyen kronik üveitle ilişkili JIA'da veya sistemik JIA'da kullanılabilir. Ayrıca makrofaj aktivasyon sendromunun tedavisinde de endikedir (6).

Fizyoloji/Farmakoloji: Siklosporin lenfoid hücreleri selektif olarak inhibe eden immünsüpresif bir ilaçtır. Özellikle T helper CD4+ hücreleri inhibe eder.

Etkinlik: Pek çok romatolojik hastalığın tedavisinde kullanılsa da JRA'da kullanımı sınırlıdır. JIA'da siklosporin kullanımı ile ilgili randomize, kontrollü çalışmalar yetersizdir. En geniş seride 34'ü sistemik JIA, 7'si kronik üveitle 41 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada siklosporin sistemik JIA'daki ateşin düşmesinde en etkin bulunurken; artrit iyileşmesinde, laboratuvar parametrelerinin ve üvetin düzelmesindeki etkisinin değişken olduğu saptanmıştır (5,6). Bir diğer çalışmada (Ostensen ve arkadaşları) dirençli JRA'lı çocuklara siklosporin uygulanmış. Çalışmaya katılan 14 hastanın 11'inde tedavi toksisite (anemi, kreatininde yükselme) ya da etkisizlik nedeni ile sonlandırılmıştır (41). Siklosporin metotreksat ile kombine kullanıldığında her iki ajanın da dozu azaltılabilmekte, böylece etkinin artırılırken yan etkiler azaltılabilmektedir. Siklosporin romatolojik hastalıklarda genellikle 2-5 mg/kg dozunda kullanılmaktadır. Bu veriler ışığında ve biyolojik ajanların kullanıma girmesi ile birlikte siklosporin kullanımı dramatik olarak azalmıştır, yine de makrofaj aktivasyon sendromunda kullanılabilir (5,16).

Yan Etki: Bildirilen en yaygın yan etkisi hipertansiyon ve renal fonksiyonlarda bozulmadır. Bunlar dozla ilişkilidir ve genellikle tedavinin kesilmesiyle düzelirler. Hepatik toksisite, renal fibrozis, paresteziler, hipertrikozis ve gingival hiperplazi diğer yan etkilerdir. Renal komplikasyonlar açısından renal fonksiyonlar düzenli takip edilmelidir. Ayrıca siklosporin immün supresyona yol açabileceğinden bakteriyel ve viral enfeksiyonlar açısından da uyanık olmak gerekir (5,16).

F-Ek İmmünsüpresifler

Talidomid

Son zamanlarda konvansiyonel tedaviye yanıt vermeyen sistemik JRA'lılarda talidomid kullanımına ilgi giderek artmaktadır (5). Tedaviye dirençli sistemik başlangıçlı JRA'lılarda yapılan çok merkezli bir çalışmada 13 çocuk 2-5 mg/kg/gün dozunda talidomid ile tedavi edilmişler. 13 çocuğun 11'inde hastalık aktivitesinde, ESR düzeyinde ve ihtiyaç duyulan kortikosteroid dozunda azalma görülürken, hemoglobin düzeyleri artmış. Sadece sedasyon ve konstipasyon gibi hafif yan etkiler izlenmiştir (42). Günümüzde Anakinra, interlökin-6 reseptör monoklonal antikor ve talidomidin GK'ye

dayalı tedaviye oranla daha az yan etkiyle daha fazla klinik iyileşme sağladığı düşünülmektedir (43).

G-Kombinasyon tedavisi

Ağır cevapsız poliartiküler ve sistemik artritte erişkinlerde yapılmış çalışmalara dayanılarak GK, konvansiyonel HMARI'ler ve biyolojik ajanların değişik kombinasyonları daha sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır. Sistemik başlangıçlı JIA'da kullanılan kombinasyonlar i.v. metil prednizolon/siklofosfamid ve metotreksat/pulse siklofosfamid'dir. Belki de günümüzde agresif JIA için en sık kullanılan kombinasyon tedavisi metotreksat ve etanersept tedavisidir. Bu kombinasyonun erişkinlerde de gösterildiği gibi sinerjist terapötik etkinliği vardır. Bu kombinasyonlar nadiren kullanılıyor olsalar da, metotreksat ya da sülfasalazine tek başına cevap vermeyen ağır hastalarda ve tecrübeli bir romatoloğun gözetiminde uygulanmalıdır (5).

ÖZET ve ÖNERİLER

JIA'da hastalık başlangıcından sonraki birkaç yıl içinde radyolojik değişikliklerin geliştiği gösterildiğinden, anti-inflamatuvar tedavi mümkün olduğu kadar çabuk başlanmalıdır. Mevcut ilaçların daha etkin kullanımı kadar yeni geliştirilen ilaçların, özellikle biyolojik tedavi ajanlarının kullanıma girmesi son dekatta JIA tedavisinde oldukça dramatik değişikliklere yol açmıştır. Farklı alt gruplara sahip JIA'nın tedavisinde de hangi durumda hangi basamaktaki ilacın ne kadar dozda ne kadar süre kullanılacağına, tedaviye hangi noktada ek yapılması gerektiğine karar vermek için kesinleştirilmiş tedavi algoritmaları yoktur. Karar daha çok klinisyenin tecrübesine dayalıdır. Bu yönde Wallace tarafından geliştirilmiş algoritma şekil 1,2 ve 3'de verilmiştir

Referanslar

1. Warren RW, De Guzman MM, Bernal CB, Perez MD. Juvenile idiopathic arthritis (Juvenile rheumatoid arthritis). In:Koopman WJ, Moreland LW (Eds). Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia, USA, 2005; pp. 1277-1300.
2. Borchers AT, Selmi C, Cheema G, Keen CL, Shoenfeld Y, Gershwin ME. Juvenile idiopathic arthritis. Autoimmun Rev. 2006;5:279-98.
3. Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M, Sibilia J. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. J Rheumatol. 2006;33:1377-81.

4. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol.* 1998;25:2445-9.
5. Giannini EH, Brunner HI. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ, Moreland LW (Eds). *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology.* Lippincott Williams&Wilkins. Philadelphia, USA, 2005; pp. 1301-17.
6. Guthrie B, Rouster-Stevens KA, Reynolds SL. Review of medications used in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Emerg Care.* 2007;23:38-46.
7. Jordan A, McDonagh JE. Juvenile idiopathic arthritis: the pediatric perspective. *Pediatr Radiol.* 2006;36:734-42.
8. Cakmak A, Bolukbası N. Juvenile rheumatoid arthritis: physical therapy and rehabilitation. *South Med J.* 2005;98:212-6.
9. Passo MH: Emerging therapies in juvenile rheumatoid/idiopathic arthritis. *Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care.* 2006, 36: 97-103.
10. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 2002 ;109:109-15.
11. Kasapçioğlu Ö, Arısoy N. Jüvenil idioptatik artrit. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38:8-19.
12. Duffy CM, Gibbon M, Yang H, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal toxicity in a practice-based cohort of children with juvenile arthritis. *J Rheumatol.* 2000;27(suppl 58):73.
13. Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Cabral D, et al. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol.* 2004;31:179-182.
14. Kulas DT, Schanberg L: Juvenile idiopathic arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001, 13: 392-398.
15. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH. The long-term effect of methotrexate therapy on the liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:2226-2234.
16. Murray KJ, Lovell DJ: Advanced therapy for juvenile arthritis. *Best Prac. Res. Clin. Rheumatol.* 2002, 16: 361-378.
17. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM: Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arc. Dis. Child.* 2003, 88: 197-200.
18. Brooks CD. Sulfasalazine for the management of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2001;28:845-53.
19. Van Rossum MA, van Soesbergen RM, Boers M, Zwinderman AH, Fiselier TJ, Franssen MJ, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, Wulffraat NM, van Luijk WH, Oostveen JC, Kuis W, Dijkmans BA; Dutch Juvenile Idiopathic Arthritis Study group. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:1518-24.
20. van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwinderman AH, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, van Luijk WH, van Soesbergen RM, Wulffraat NM, Oostveen JC, Kuis W, Dijkstra PF, van Ede CF, Dijkmans BA. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. Arthritis Rheum.* 1998;41:808-16.
21. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, Horneff G, Calvo I, Szer IS, Simpson K, Stewart JA, Strand V; Leflunomide in Juvenile Rheumatoid Arthritis (JRA) Investigator Group. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2005;352:1655-66.
22. Silverman E, Spiegel L, Hawkins D, Petty R, Goldsmith D, Schanberg L, Duffy C, Howard P, Strand V. Long-term open-label preliminary study of the safety and efficacy of leflunomide in patients with polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52:554-62.
23. Schimmer BP, Parker KL: Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; Inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (Eds). *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics.* McGraw-Hill. New York, USA, 2005; pp 1587-1612.
24. Kayaalp SO. Kortikosteroidler, kortikosteroid antagonistleri ve ACTH. Kayaalp SO (Ed). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji.* Hacettepe-Taş Kitabevi. Ankara, 2005. s.1079-107.
25. McDonagh JE: Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001, 13: 399-404
26. Cimaz R: Osteoporosis in childhood rheumatic diseases: prevention and therapy. *Best Prac. Res. Clin. Rheumatol.* 2002, 16: 397-409.
27. Thornton J, Ashcroft DM, Mughal MZ, Elliott RA, O'Neill TW, Symmons D. Systematic review of effectiveness of bisphosphonates in treatment of low bone mineral density and

- fragility fractures in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2006;91:753-61.
28. Cleary AG, Murphy HD, Davidson JE: Intra-articular corticosteroid injections in juvenile idiopathic arthritis. *Arc. Dis. Child*. 2003, 88: 192-196.
29. Ilowite NT. Update on biologics in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:613-8.
30. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW, Giannini EH; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;58:1496-504.
31. Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, Hospach T, Huppertz HI, Keitzer R, Küster RM, Michels H, Moebius D, Rogalski B, Thon A: The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2004, 63: 1638-1644.
32. Simonini G, Giani T, Stagi S, de Martino M, Falcini F. Bone status over 1 yr of etanercept treatment in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44:777-80.
33. Tynjälä P, Lahdenne P, Vähäsalo P, Kautiainen H, Honkanen V. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1044-9.
34. Vojvodich PF, Hansen JB, Andersson U, Sävendahl L, Hagelberg S. Etanercept treatment improves longitudinal growth in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34:2481-5.
35. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, Wouters C, Silverman ED, Balogh Z, Henrickson M, Apaz MT, Baidam E, Fasth A, Gerloni V, Lahdenne P, Prieur AM, Ravelli A, Saurenmann RK, Gamir ML, Wulffraat N, Marodi L, Petty RE, Joos R, Zulian F, McCurdy D, Myones BL, Nagy K, Reuman P, Szer I, Travers S, Beutler A, Keenan G, Clark J, Visvanathan S, Fasanmade A, Raychaudhuri A, Mendelsohn A, Martini A, Giannini EH. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 ;56:3096-106.
36. Lahdenne P, Vähäsalo P, Honkanen V. Infliximab or etanercept in the treatment of children with refractory juvenile idiopathic arthritis: an open label study. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:245-7.
37. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008 21;359:810-20.
38. Sundel R . Management of polyarticular onset juvenile rheumatoid arthritis. In: Rose BD (Ed). *UpToDate* (online database), Waltham, MA, 2008.
39. Kvien TK, Høyeraal HM, Sandstad B. Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis: a single center double blind comparative study. *J Rheumatol*. 1986;13:118-23.
40. Savolainen HA, Kautiainen H, Isomäki H, Aho K, Verronen P. Azathioprine in patients with juvenile chronic arthritis: a longterm followup study. *J Rheumatol*. 1997;24:2444-50.
41. Ostensen M, Høyeraal HM, Kåss E. Tolerance of cyclosporine A in children with refractory juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1988;15:1536-8.
42. Lehman TJ, Schechter SJ, Sundel RP, Oliveira SK, Huttenlocher A, Onel KB. Thalidomide for severe systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: A multicenter study. *J Pediatr*. 2004;145:856-7.
43. Adams A, Lehman TJA: Update on pathogenesis and treatment of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2005, 17: 612-16.
44. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:279-300.

Corresponding author:

Doç. Dr. Gülümser Aydın,

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, KIRIKKALE

İş Telf: 0 (318) 225 63 72

GSM: 0532 508 4238

e-mail: gulumser_aydin@yahoo.com