

deomed®

Deomed Medikal Yayıncılık

Woo / Laxer / Sherry

**Klinik Uygulamada Pediyatrik Romatoloji**

Türkçe Editörü / Ö. Kasapçopur

Çeviri / M. Üzel

16.5 x 24 cm, VIII + 136 Sayfa

ISBN 978-975-8882-20-5

Türkçe birinci baskı © Deomed, 2009.

[www.deomed.com](http://www.deomed.com)

## 2 / Tedavinin Genel İlkeleri

### 2.1 / Giriş

Her tedavinin amacı hastalıkların neden ve/ya da oluşum mekanizmalarını hedeflemektir. Bu ana amaç ilaçlar ve yapılandırılmış rehabilitasyon kullanılarak gerçekleştirilebilir. Bazı durumlarda psikoterapi gerekir. Özellikle semptomlarını söyleyemeyen çok küçük çocuklarda, hastalık patolojisinin davranışta değişimlere yol açabileceği bilinmelidir. Kronik hastalıklar aile dinamiklerini, çocuk eğitimi ve gelişimini bozabilir. Bu nedenle, işlevi yeniden sağlamak ve çocuğun ailesi, okulu ve yaşlılarıyla yeniden tam olarak bütünleştirmek için multidisipliner bir yaklaşım sıklıkla gerekir. Bu yaklaşım yaşa uygun olmalıdır. Ergenliğe ve erişkinliğe geçiş yapılandırılmalıdır. İdeal olarak, tüm tedavi yöntemleri etkinliği belirlemek için kontrollü çalışmalara tabi tutulmalıdır. Ancak, her bireyin özgün genetik ve metabolik altyapısına bağlı olarak her zaman bireysel farklılıklar olduğundan, her te-

davinin doğasında deneme ve yanılma bileşeni vardır. Hekim kendi tercihi olan seçeneğe sıklıkla Bayesian yaklaşımıyla ulaşır; bu, geçmiş ve ortaklaşa deneyimlerle olduğu kadar, yayınlanmış verilerle birlikte başarı olasılığını en yükseğe çıkarmaktır.

### 2.2 / Enflamatuvar / Otoimmün Hastalıklar

Bu grup, enflamatuvar sistemin homeostazisini etkileyen belirlenmiş bir genetik mutasyonu olan juvenil idiyopatik artritleri (JİA), sistemik lupus eritematozus (SLE), juvenil dermatomyozit (JDM) ve vaskülitler gibi çoklu sistem enflamatuvar hastalıkları ve tekrarlayan ateş sendromlarını kapsar. Bu hastalıkların her birinin tanımı ve tedavi algoritmaları bu kitapta ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Bazıları için klinik kılavuzlar yayınlanmıştır; örn. Birleşik Krallık'ta JİA'nın tedavisi gibi.<sup>1</sup> Enflamasyon mediyatörlerinin etkisini ya da sentezini baskılayan antienflamatuvar ilaçlar, endojen anti-

**Tablo 2.1.** Çözünebilen mediyatörleri hedefleyen antienflamatuvar/immünmodülatör ilaçlar.

İlaç Tipi	Etki Şekli
NSAİD	Siklooksijenaz 1 ve 2 inhibityonu
Steroidler	Enflamatuvar sitokin üretimini baskılar
Metotreksat	Enflamatuvar sitokin üretimini baskılar, dihidrofolat redüktazı inhibe eder, yüksek dozlarda lenfosit proliferasyonunu inhibe eder
Anti-TNF	TNF'nin etkisini bloke eder (enflamasyon, T ve B hücre sinyali ve T hücre proliferasyonu)
IL-1ra	Doğal reseptör antagonistinin rekombinant biçimidir ve IL-1 $\alpha$ ve $\beta$ tarafından hücre sinyallerini bloke eder
Anti-sIL-6R	Tokilizumab: IL-6/IL-6R kompleksi tarafından hücre sinyalini bloke eden hümanize monoklonal antikordur

\*İnflksimab ve adalimumab TNF- $\alpha$ 'ya karşı, sırasıyla, rekombinant kimerik ve hümanize antikordardır; etanersept doğal olarak oluşan sTNFR'nin rekombinant bir biçimidir ve TNF- $\alpha$  ve LT  $\beta$  sinyalini bloke eder.

<sup>1</sup>NSAİD: Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar; TNF: Tümör nekrotizan faktör; IL-1: İnterlökin 1; IL-1ra: İnterlökin 1 reseptör antagonisti; IL-6: İnterlökin 6; IL-6R: İnterlökin 6 reseptörü; sIL-6R: Çözünebilen IL-6R.

**Tablo 2.2.** Hücreleri hedef alan immünmodülatör ilaçlar.

İlaç Tipi	Etki Şekli
Yüksek doz IV steroidler	Lenfosit sayısını düşürür; hücre sinyalini bloke eder
Siklofosfamid	Lenfositleri, B ve T hücrelerini azaltır
Siklosporin A	T hücre genlerinin transkripsiyonunu bloke eder
Mikofenolat mofetil	B ve T hücre proliferasyonunu inhibe eder
Azatiyoprin	T lenfositlerini inhibe eder
Hidroksiklorokin	Fosfolipid fonksiyonunu inhibe eder ve DNA'ya bağlanır
Sülfasalazin	Belirsiz
Leflunamid	Belirsiz
Kolşisin	Sitoskeletal transportu inhibe eder
Talidomid	Sitokin salgılarını ve T hücresi proliferasyonunu inhibe eder

enflamatuvar mediyatörleri uyaran ilaçların tersine, bu hastalıkları tedavi etmek için ilk seçeneklerdir. Bunlar arasında siklooksijenaz 1 ve 2'yi inhibe eden nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD), metotreksat, steroidler ve yeni antisitokin ajanlar (anti-TNF, IL-1ra ve anti-sIL-6R) vardır (Tablo 2.1). Enflamatuvar mediyatörleri bloke etmenin ötesinde, ikinci bir ilaç sınıfı sıklıkla paralel olarak kullanılır. Bu ilaçlar, ya patojenik olduğu düşünülen belirli lenfosit topluluklarını azaltarak ya da belirli hücresel işlevleri inhibe ederek hücresel immün yanıt dengesini değiştirme becerilerine dayanırlar. Bunlar arasında hidroksiklorokin, leflunamid, sülfasalazin, steroid, azatiyoprin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid, siklosporin A gibi ilaçlar ve klinik çalışma aşamasında olan biyolojik ilaçlar (monoklonal antikorlar ile B hücresi azaltılması, anti-CD20/rituksimab) vardır (bkz. Tablo 2.2). Kolşisin tekrarlayan ateş sendromlarında, küçük damar vasokülitlerinde ve Behçet hastalığında başarıyla kullanılmaktadır ve talidomid mukokutanöz Behçet'te özellikle yararlıdır. Etki biçimleri

tam açıklığa kavuşmamıştır fakat *in vitro* deneyler ile proenflamatuvar sitokinlerin baskılanmasının yanı sıra hücresel etkiler de gösterilmiştir. Son olarak, ağır sistemik JİA ve SLE'de otolog kök hücre nakli düşük oranda başarılı olarak kullanılmıştır fakat bu tedavi JİA'da %5 civarında mortaliteyle birlikte olan bir tedavi yöntemidir. Bu tedavi ayrıca uluslararası bir kurul tarafından yakın olarak izlenmekte olan deneysel bir tıbbi tedavidir. Her hastalığın özel tedavisi ilgili konularda ele alınmıştır.

### 2.3 / Enflamatuvar Hastalıklarda Ağrı

Ağrı eşiği JİA'sı olan çocuklarda belirgin oranda azalmıştır<sup>2</sup> ve klinik olarak bu çocuklarda ağrı amplifikasyonu karşılaşılabılır. Prostanoidlerin ve proenflamatuvar sitokin IL-1'in salgılanmasının ağrı ve düşük ağrı eşiğine neden olduğu gösterilmiştir. Bu mediyatörlerin periferik enflamatuvar etkilerine ek olarak, merkezi sinir sistemi üzerinde doğru-

dan etkileri vardır. Ağrının enflamatuvar yanıtı daha da artırdığına yönelik kanıtlar vardır. Bu nedenle, çocuğun tedavisi antienflamatuvar olduğu kadar analjezik tedaviyi de kapsamalıdır. Eklem ve kas işlevini iyileştirmek için fizyoterapinin doğrudan analjezik yararı olabilir. Bilişsel davranış tedavisi de ağrıyı azaltabilir ve işlevi iyileştirebilir.

## 2.4 / Tedavide Multidisipliner Yaklaşım

Enflamasyon, eklem şişmesi ve ağrıdan dolayı refleks inhibisyon yoluyla olduğu gibi, enflamatuvar sitokinler yoluyla doğrudan kasın zayıflamasına ve tükenmesine de neden olur. Juvenil dermatomiyozitte buna ek olarak iskelet kaslarının da enflamasyonu vardır. Eklem kontraktürleri sıklıkla oluşur. Sklerodermada deri ve yumuşak dokuların fibrozisi, sinovya etkilenmeksizin sakat bırakıcı kontraktürlere neden olabilir. Kemik gelişimi enflamasyon tarafından etkilenir ve genel olabileceği gibi lokal osteoporoz da oluşabilir. Diz gibi karmaşık eklemlerin biyomekaniği kolayca bozular. Bundan dolayı, enflamasyon ve rehabilitasyon sırasında uzman tarafından yapılan fizyoterapi çok önemlidir. Bu sorunlar yaralanma ya da cerrahi sonrasında uygulanan kas-iskelet fizyoterapisinden ayrıdır ve bu nedenle enflamatuvar hastalıklar için rehabilitasyon programı farklı olmalıdır.

Ağrı amplifikasyonu hem enflamatuvar hem de nonenflamatuvar sorunlarda görülür ve multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. İşlevi yeniden sağlanması fizyoterapist, podiatrist ve meşguliyet terapistinin kesişme alanıdır. Meşguliyet terapisti çocuğun evde, okulda ve toplulukta kendi kendine yetme becerisine daha fonksiyonel bir yaklaşımla bakar. Klinik

ve eğitim psikologları aile dinamiklerinin ve okula yeniden başlamanın değerlendirilmesine ve tedavisine yardım ederler. Sosyal çalışanlar gerekli toplumsal ve devlet (ya da sigorta şirketlerinin) desteğini elde etmeye yardım ederler.

## 2.5 / Tamamlayıcı ve Alternatif Tedaviler

Romatolojik bir sorunu olan çocuğun tüm gereksinimlerini kapsayacak multidisipliner bir yaklaşım vurgulanmıştır. Tamamlayıcı tedaviler, az sayıda resmi çalışma yürütülmüş olmasına karşın, çocuklar için yararlıdır.<sup>3,4</sup> Gevşeme teknikleri, masaj, aromaterapi ve akupunktur ağrıyı kontrol eder; bu konuda hastanın cesareti kırılmamalıdır.

Homeopati sıklıkla kullanılan bir çaredir. Bu tür çareler aşırı şekilde dilüe edilmiş maddelerden oluştukları için genellikle ters etkileri yoktur.

Doğu kökenli ve halk reçetelerine karşı ailelerin ilgisinde bir patlama olmuştur. Çin ve Hindistan kaynaklı belirli geleneksel ilaçların Batı dünyasında kullanılan ilaçlara benzer aktif maddeleri vardır fakat kontrollü çalışmalara tabi tutulmamışlardır. Bilinçsiz olarak kullanılmaları alkaloidlerin yaptığı ağır metal nefropatisi, kemik iliği baskılanması gibi belirgin yan etkilere yol açabildiği gibi steroidlerin de birçok yan etkisi bulunmaktadır.<sup>5</sup> Balık yağına olduğu gibi bazıları yardımcı olabilir. Glukozamin ve kondroitin antienflamatuvar değillerdir ama erişkinlerdeki artritte yararlıdırlar.

Sadece, alternatif tıp uygulayıcısının, enflamasyonun sürmekte olan klinik ve laboratuvar bulgularının varlığına karşın, bu yöntemlerin geleneksel ilaçların yerine geçmesi ge-