

Çocuk Romatolojisinde laboratuvar testleri

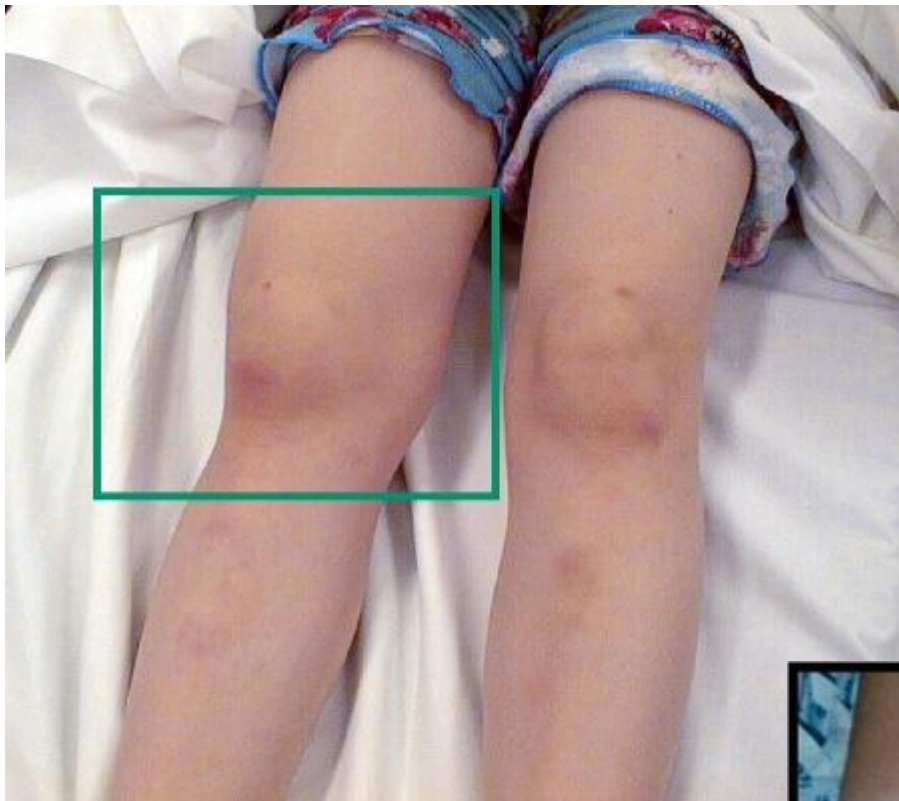
Prof. A Ece
Dicle Üniversitesi

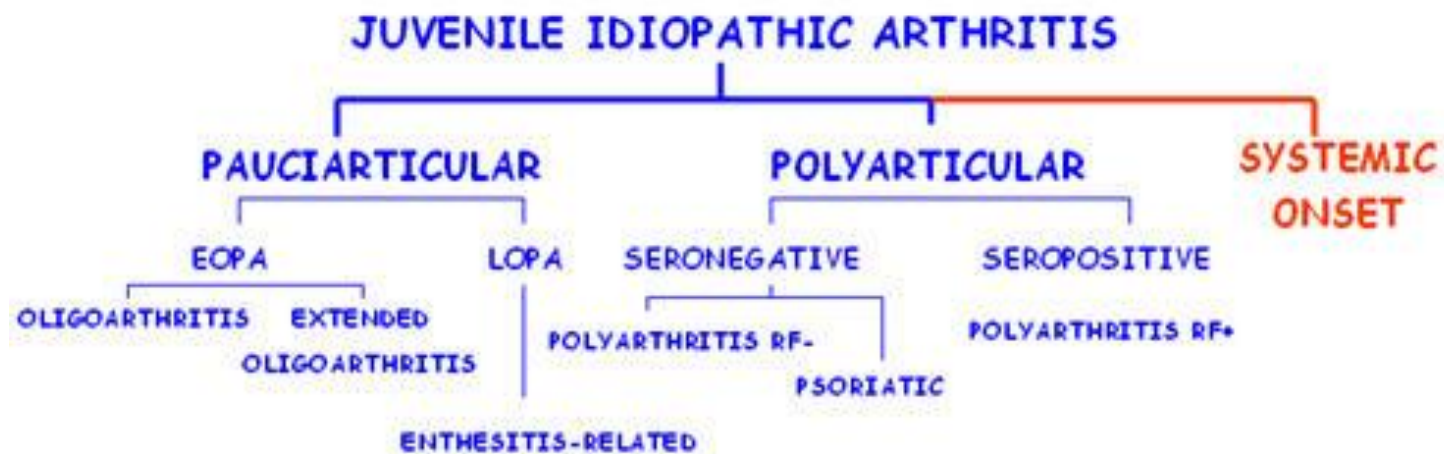


6.02.2020

A Ece

2







Romatolojik problemlerin çocuklardaki özellikleri

- Sıklığı tam olarak bilinmiyor
- Erişkinlerden daha seyrek olduğu ve hastalık spektrumunun erişkinlerden farklı
- Çeşitli enfeksiyöz, endokrin ve malign hastalıklarla benzer özellikler taşırlar.
- Romatolojik hastalıkları taklit eden bu hastalıkları ekarte etmek için laboratuvar testleri önem kazanır.

Öykü-FM-Bilgi

- Çocuklarda romatizmal hastalık varlığını kanıtlayacak veya dışlayacak **bir test mevcut değildir.**
- Bu nedenle çocuk romatizmal hastalıklarında hekimler olarak **iyi bir öykü** alma, dikkatli bir **fizik muayene** ve hastalık hakkında derin **bilgi** sahibi olmak ve çocukların erişkinler gibi olmadığını bilmek zorundayız

Tanı

- Çocuk romatolojisinde tanıya götüren bilgilerin yaklaşık;
 - %80-85'i iyi bir hastalık öyküsü
 - %10'u ayrıntılı fizik muayene
 - %5'i ise laboratuvar incelemeleriile elde edilir.

Neden Laboratuvar ?

- Laboratuvar testleri:
 - inflamasyonun varlığını kanıtlamak,
 - hastalığın aktivitesini belirlemek
 - tedaviye yanıt
 - tedavi sonucu oluşan toksisiteyi ölçmek
- için gereklidir

Antikor testleri

- Romatolojide kullanılan antikor testlerinin çoğunu tekrarlamaya gerek yoktur çünkü bir kez pozitifleşince artık pozitif kalır ve hastalık aktivitesi ile ilişkili değildir.
- Ancak **anti-ds DNA** antikor düzeyleri sistemik lupus eritematozus (**SLE**)’da hastalık aktivitesi ile koreledir ve alevlenmelerde periyodik olarak ölçülmelidir

Romatizmal hastalıklı çocuklarda başlangıç laboratuvar incelemeleri

- Tam kan sayımı (beyaz küre sayımı, polimorfonüveli ve lenfosit sayıları) – **Lösemi??**
- Eritrosit çökme hızı (EÇH)
- C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz belirteçleri
- **Diğer testler** ayrıntılı anamnez ve klinik durumun işaret ettiği **ön tanıya göre istenir.**

- El eklemlerinde eritematöz, hiperkeratotik lezyonları bulunan ve serum CPK ve/veya aldolaz düzeyi yüksek olan çocuklarda **dermatomiyozit** tanısı kuvvetle muhtemeldir
- Klinik belirtilerden hareketle öykü ve fizik muayeneye dayanarak ön tanı belirlenir

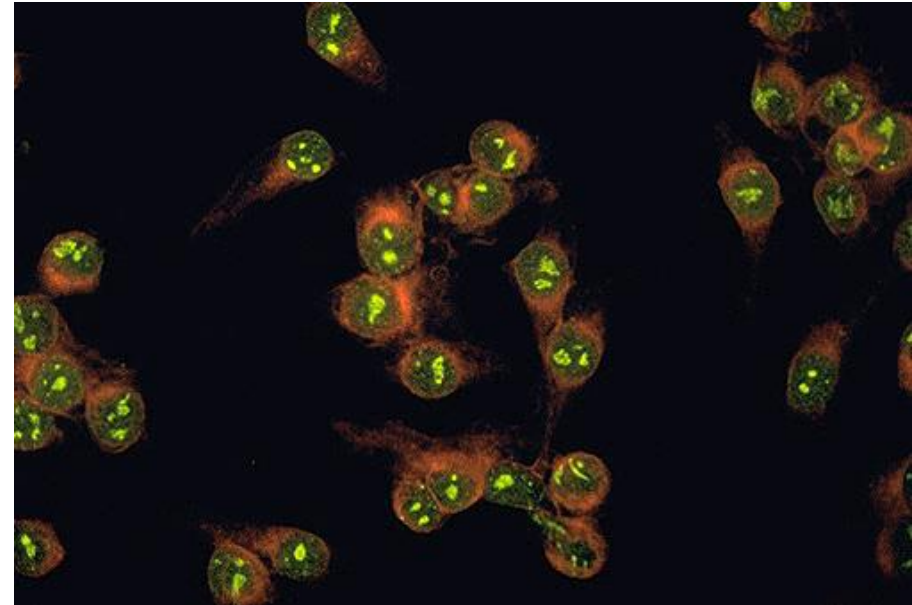
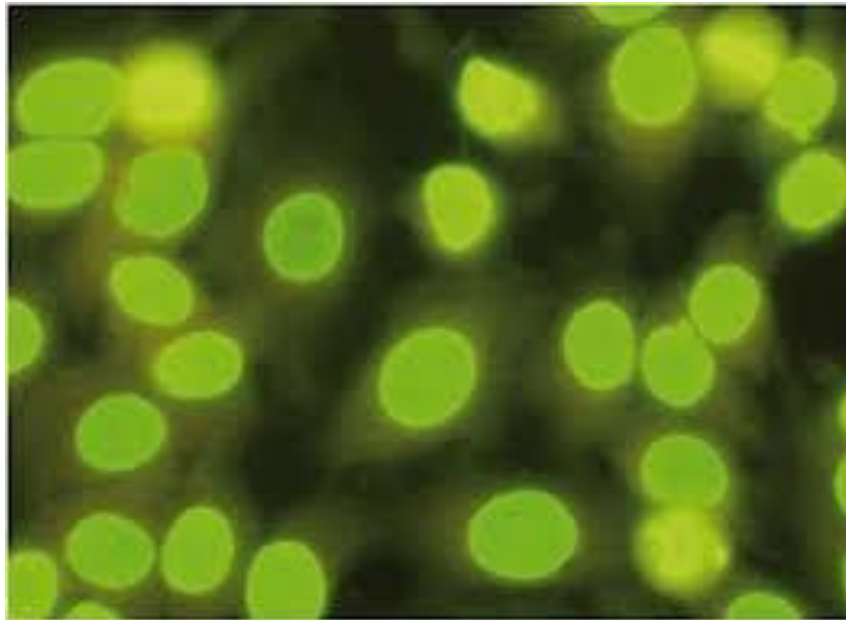
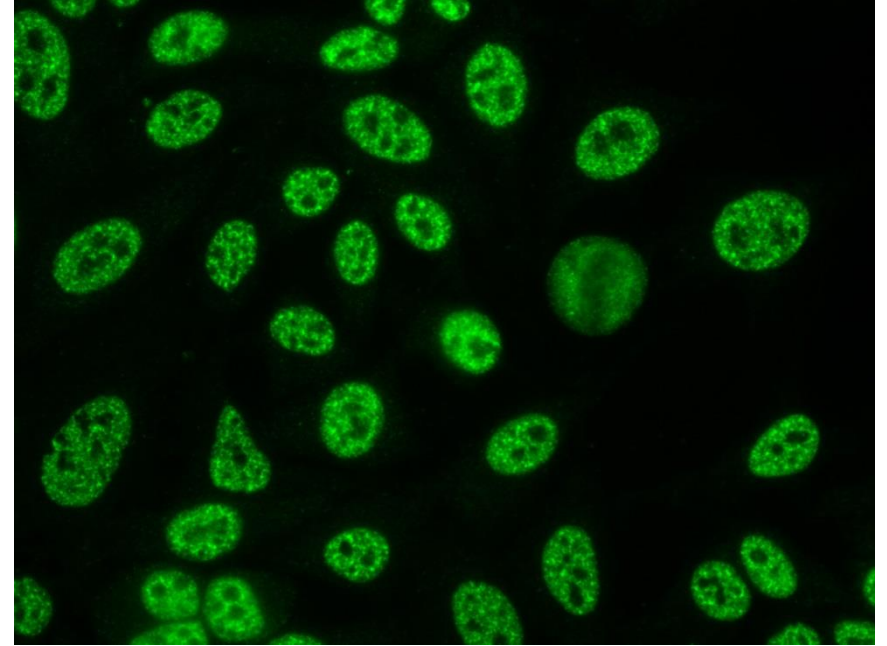
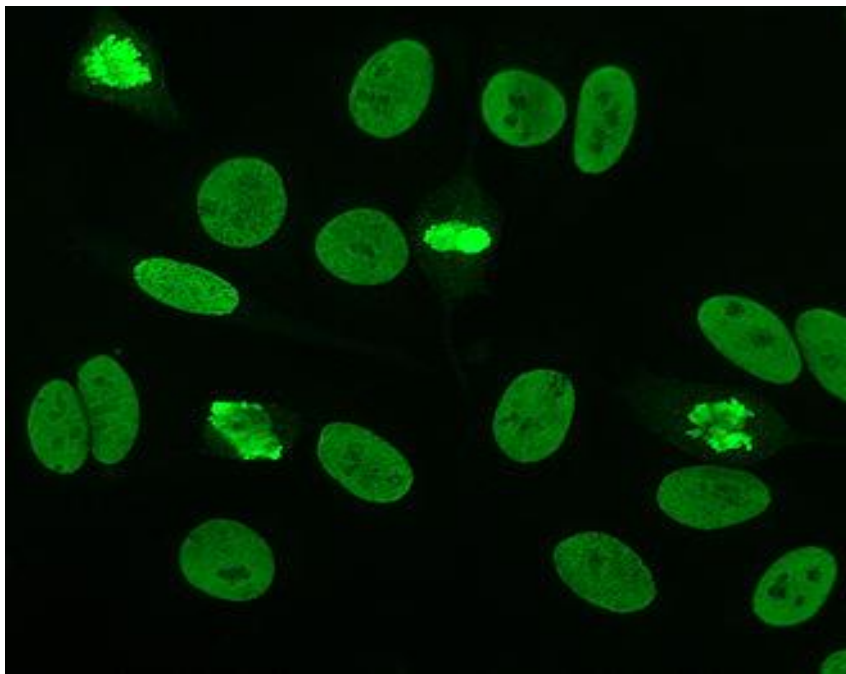


Antinükleer antikor (ANA)

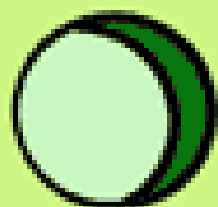
- Bir hastalıkla ilgili otoantikorun pozitif olması o hastalığı **ispatlamadığı gibi**, negatif olması da o hastalığı **ekarte ettirmez**.
- En sık kullanılan otoantikor testi, anti-nükleer antikor (**ANA**)dır.
- ANA çekirdeğin komponentleri olan **ds DNA, ribonükleik asit**, bağlı proteinler (**nRNP, Sm, La, Ro**), **nükleolus proteinleri** ve **sentromere** karşı gelişen antikorları içeren **heterojen bir antikorlar grubudur**.

Antinükleer antikor (ANA)

- ANA testi Hep2 kültür hücreleri antijen olarak kullanılarak indirekt immunfloresan yöntemi ile daha doğru sonuç verir.
- İmmunfloresan görünümleri farklı antikorlara ve hastalıklara işaret eder.
- Son zamanlarda ELİZA testi ile yapılmaya eğilim varsa da ELİZA testinin daha fazla **yalancı pozitif** ya da **yüksek titre sonuçlar** verdiği ve **sensitivite ve spesifitesinin immunfloresan testlerden düşük** olduğu bilinmektedir



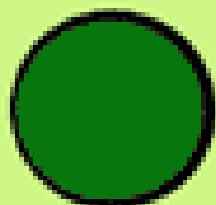
Peripheral
(rim)



anti-DNA (not
seen on HEp-2)

SLE

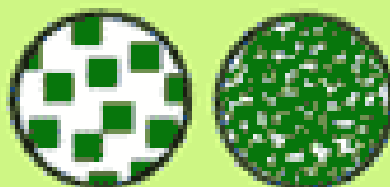
Homogeneous
(diffuse)



anti-DNA
anti-histone
anti-DNP
(nucleosomes)

RA & SLE
Misc. Disorders
(anti-ssDNA)

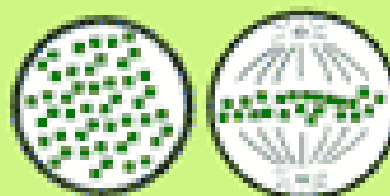
Speckled



anti-Sm & RNP
anti-Ro & La
anti-Jo-1 & Mi-2
anti-Scl-70

SLE & SS
PM/DM
PSS (Systemic)

Centromere



anti-centromere

PSS (CREST)

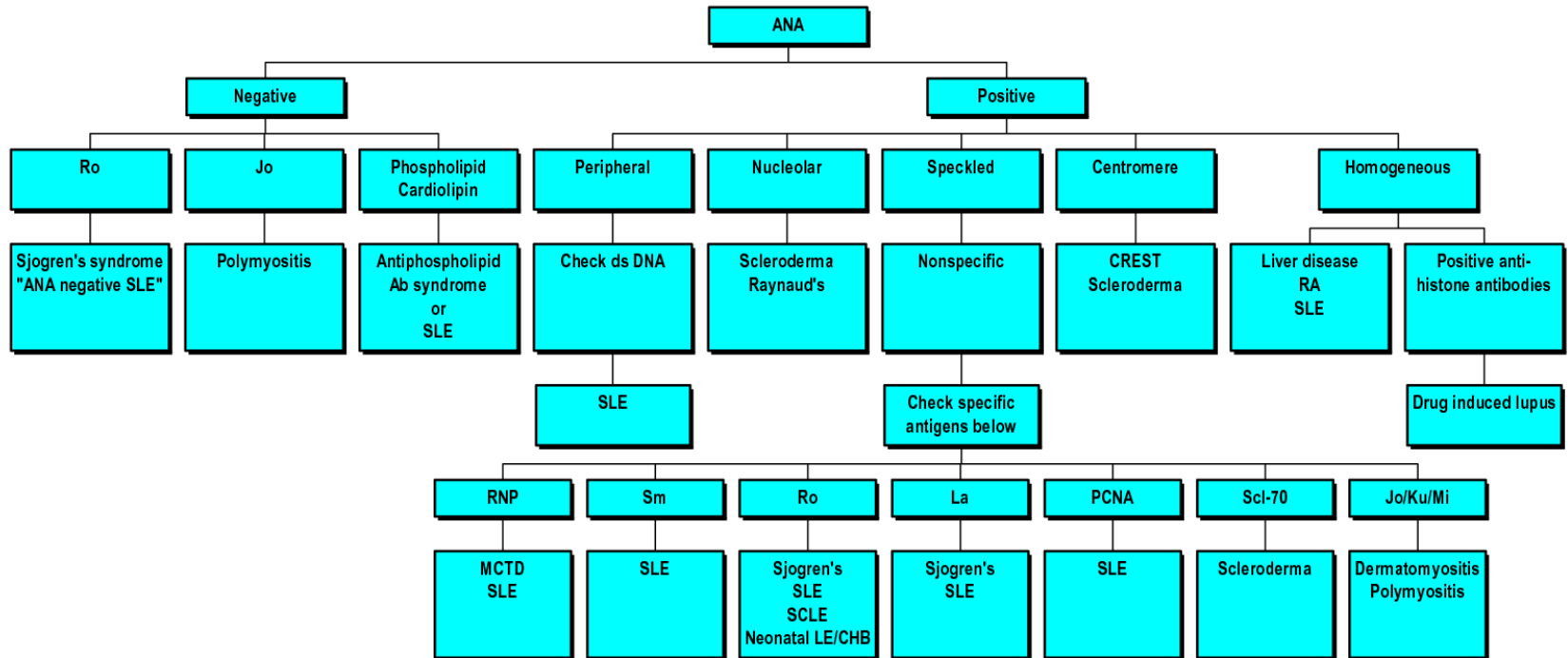
Nucleolar



anti-nucleolar

SLE & PSS

Interpretation of the Fluorescent Antinuclear Antibody Test



SLE - systemic lupus erythematosus
 MCTD - mixed connective tissue disease
 RA - rheumatoid arthritis
 RNP - ribonucleoprotein
 SCLE - subacute cutaneous lupus erythematosus
 CHB - congenital heart block
 Sm - Smith antigen
 PCNA - proliferative cell nuclear antigen
 CREST - Calcinosis
 Raynaud's phenomenon
 Esophageal motility disorder
 Sclerodactyly, and
 Telangiectasias
 (scleroderma with limited skin involvement)

Some drugs associated with drug induced lupus:

hydralazine	procainamide
dilantin	isoniazid
<u>less common:</u>	
methyldopa	quinidine
sulfonamides	α interferon
thiouracil	penicillamine
acebutolol	mysoline
cephalosporins	minocycline

Craft J. and Hardin JA. Antinuclear Antibodies, in Kelly WN et al eds, Textbook of Rheumatology, 4th ed. WB Saunders Co., 1993, pp 164-187

Antinükleer antikor (ANA)

- ANA testi pediatriide gereksiz yere çok fazla kullanılmaktadır.
- ANA romatizmal hastalıklar ve kas-iskelet sistemi hastalıkları açısından spesifite ve sensitivitesi düşük olduğu için **kas-iskelet sistemi ağrıları için bir tarama testi olarak kullanılmamalıdır.**
- ANA **sadece SLE, karma bağ dokusu hastalığı veya overlap sendromları için tanısal test** olarak kullanılmalıdır.

Antinükleer antikor (ANA)

- Çocukluk çağında en iyisi ANA testini tarama amaçlı istememektir, ancak eğer istendiyse **<1:640** gibi düşük titre pozitifliklerini, sistemik hastalık bulgusu yoksa ve çocuk sağlıklı görünüyorsa pozitif olarak dikkate almamak gerekir.
- ANA **normal çocukların %2-15'**inde düşük titrelerde **pozitif** bulunur.
- ANA pozitif hasta çocuklarda zaten hastalık belirti ve bulguları ortaya çıkmış olacaktır

ANA

- SLE, mikst konnektif doku hastalığı (MKDH) ve overlap sendromları için ANA:
- %98 gibi çok yüksek bir sensitiviteye sahip olmasına rağmen,
- %10 gibi düşük bir pozitif prediktif değer taşımaktadır .

Antinükleer antikor (ANA)

- Bir çalışmada pediatrik romatoloji kliniğinde **pozitif ANA saptanan** çocukların **sadece %55'inde** inflamatuvar bir romatizmal hastalık saptanmıştı.
- Bu hastalarda SLE veya MKDH hastalığını gösteren **anti-ds DNA, anti-Sm veya Anti-RNP** antikorları pozitifliği, **>1:640 ANA titresi** ile birlikte bulunmuştu .

(Breda L, Nozzi M, De Sanctis S, Chiarelli F. Laboratory tests in the diagnosis and follow-up of pediatric rheumatic diseases: an update. Semin Arthritis Rheum 2010;40:53-72.)

Antinükleer antikor (ANA)

- ANA pozitifliği juvenil idyopatik artrit (JIA)'de iridosiklit gelişmesi, erken başlangıçlı hastalık ve asimetrik artrit riski ile birlikte .
- ANA pozitifliği immünolojik toleransın kırıldığını gösteriyor ve bu durum oldukça yaygın olmakla birlikte çok nadiren hastalığa yol açar.
- Anti-nükleer antikorların şu anda bilinmeyen bazı faydalı fonksiyonları da olabilir.

McGhee JL, Kickingbird L, Jarvis JN. Clinical utility of ANA tests in children. BMC Pediatrics 2004;4:13.

- McGhee ve ark. 2004 yılında ANA titresinin klinikteki kullanımını araştırmışlardır
- 110 ANA (+) çocuktan:
 - sadece 10'unda SLE geliştiği,
 - 18'inde JIA,
 - birinde MKDH
 - birinde Raynaud fenomeniolduğunu bildirmişlerdi .

Sağlıklı çocuklarda ANA (+)'liği

- ANA sağlıklı çocuklarda sıklıkla pozitifdir ve ANA pozitifliği sonuçta bir romatizmal hastalık gelişmesi riskini artıracak bir belirteç değildir.
- Ayrıca çocuklarda JIA, dermatomiyozit, ankilozan spondilit gibi değişik hastalıklarda ANA titresi sağlıklı çocukların sonuçları ile o kadar çakışmaktadır ki, pozitif ANA testi sağlıklı çocukları bu hastalıklarda birisinden ayırmada yararsız gözükmemektedir.

- Gerçekte ANA testinin tanısal değeri $\geq 1:1080$ titrede pozitif olduğu zaman SLE'yi belirlemede yüksektir,
- ancak 1:320, 1:640 titreleri yine sağlıklı çocuklarla çakışır.

Sağlıklı erişkinlerde ANA (+)'liği

- ANA normal erişkin popülasyonda özellikle düşük titrelerde sıklıkla pozitiftir.
- Sağlıklı insanların:
 - %32'sinde ANA 1:40 titrede pozitif,
 - %13'ünde 1:80 titrede,
 - %3'ünde 1:320 titrede pozitiftir.
- Daha yüksek titre ($>1:640$) hastalık birlikteliğini daha fazla telkin eder

ANA pozitifliğine yol açan durumlar

Tablo 1. Anti-nükleer antikor (ANA) pozitif hastalıklar ve ANA negatif romatizmal hastalıklar

ANA (+) Romatizmal Hastalıklar	ANA (+) Non-Romatizmal Hastalıklar	ANA (-) Romatizmal Hastalıklar
Juvenil idyopatik artrit	Enfeksiyonlar (EBV, Hepatit C, Sıtma, TB, Parvovirüs, Lyme)	Sistemik başlangıçlı JIA
Psöriatik artrit	Tiroid hastalıkları (Hashimoto, Graves)	Romatizmal ateş
Sistemik lupus eritematozus	Malignite (ALL, lenfoma)	Post-streptokokal artrit
Juvenil dermatomyozit	Çevresel toksinler	Entezit-iliskili artrit
Skleroderma (Sistemik veya lokal)	İlaçlar (Fenitoin, prokainamid, etosüksimid, izoniazid)	Reaktif artritler
Karma bağ dokusu hastalığı	Gastrointestinal hastalıklar (İnflamatuvar barsak hastalığı, kronik hepatitler, primer bilyer siroz)	Vaskülitler (HSP, Kawasaki, Diğer vaskülitler)
İlaca bağlı lupus	Bir veya daha çok aile bireyinde ANA (+)'liği	Sarkoidoz

JIA: Juvenil idyopatik artrit, EBV: Ebstein-Barr virüs, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, HSP: Henoch-Schönlein purpurası, TB: Tüberküloz

- ANA pozitif bulunursa spesifik antikorlar bakılarak hastalık tanısına yardımcı olunabilir.
- Ayrıca SLE şüphesi varsa kompleman faktör 3 (C3), C4, EÇH ve CRP düzeyleri de bakılarak düşük C3-C4 ve yüksek EÇH-CRP düzeyleri ile hastalık aktivitesi anlaşılabilir.

Spesifik antikörler

Antikör	Hastalık
Anti-ds DNA	SLE, hastalık aktivitesi ve nefritle ilişkili
Anti-Histon	İlaç lupusu
Anti-Ribonükleoprotein	Karma bağ dokusu hastalığı, SLE
Anti-Pm-Scl	Sklero-dermatomiyozit
Anti-Scl-70 (Anti-topoizomerez I)	Skleroderma
Anti-Smith (Anti-Sm)	SLE
Anti-Ro/SSA	SLE, Sjögren send, neonatal lupus, anüler egzema
Anti-La/SSB	SLE, Sjögren sendromu, neonatal lupus

McGhee JL, Burks F, Sheckels J, Jarvis JN. Identifying children with chronic arthritis based on chief complaints: absence of predictive value for musculoskeletal pain as an indicator of rheumatic disease in children. *Pediatrics* 2002;110:354-359.

- Bir üniversite hastanesinde çocuk romatoloji servisine pozitif ANA test sonucu için gönderilen 90 çocuktan sadece 14'ünde JIA saptanmış
- Zaten öykü ve fizik muayene ile JIA tanısı belli olan bu hastaların teşhisinde pozitif ANA testinin hiçbir katkısı olmamıştı. Yani bu hastalar, ANA negatif de olsaydı yine JIA tanısı alacaklardı

SLE'de ANA

- ANA sadece SLE tanısında tarama testi olarak kullanılmaktadır.
- Buna göre lupusu tanımak veya ekarte etmek için ANA istenen bir çocuğa ilaveten tam kan sayımı, tam idrar tetkiki ve serum C3 ve C4 düzeyleri istenmelidir.

ANA ve SLE

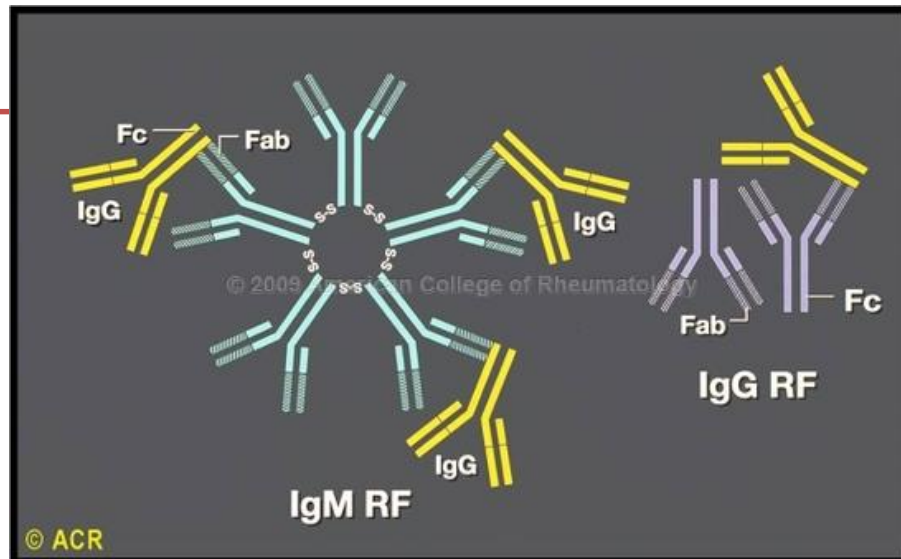
- SLE'nin demografik dağılımını da dikkate alarak, ANA pozitifliğinin SLE için pozitif prediktif değeri lupusun sık olduğu bir adölesanda yüksek iken, puberte öncesi çocuklarda daha nadirdir.
- Gerçekte 10 yaş veya altındaki bir çocukta ANA titresi $\leq 1:160$ ise rahatlıkla “ANA testi negatif çıkmış” diyebiliriz

Romatoid faktör (RF)

- Romatoid artrit için spesifik olmayıp, **Sjögren sendromu ve akut romatizmal ateşte de pozitif** olabilir.
- JIA subgruplarını belirlemede yararlıdır.
- ILAR kriterlerine göre RF pozitif JIA demek için en az iki ayrı RF testi pozitif sonuç vermelidir
- Pozitif klinik bulgularla birlikte >1:40 titre anlamlı kabul edilir.

RF

- Erişkin romatoid artritlilerin %85'inde çocuklardaki JIA'li hastaların %5-10'unda pozitif
- Normal popülasyondaki pozitiflik oranı %10'dur.

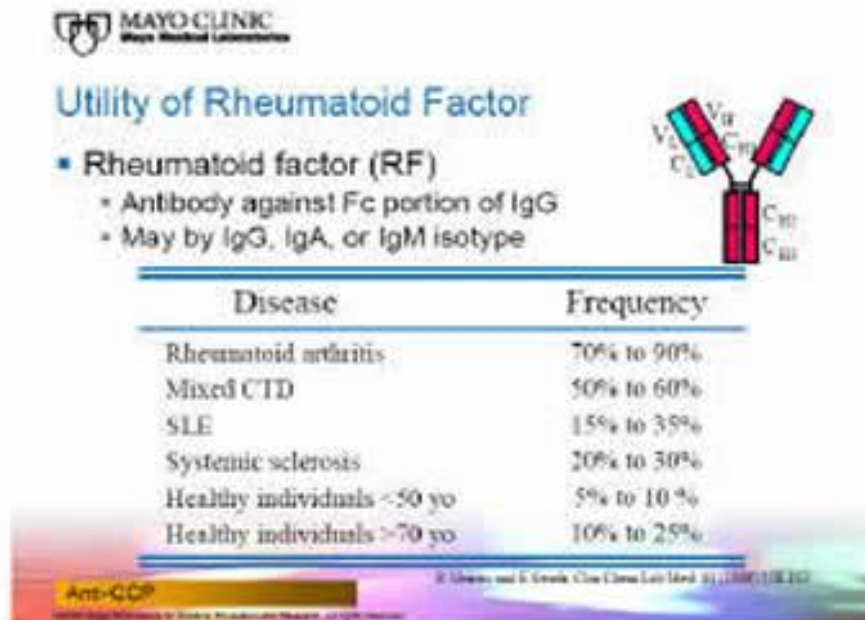


RF

- RF testi IgG molekülü Fc parçasına karşı gelişen IgM moleküllerini saptar.
- Ancak, RF testi pozitif çocukların çoğu JIA değildir, JIA'lı çocukların sadece %5-10'unda RF pozitifdir
- RF pozitif JIA'lı çocuklar poliartiküler tutulumlu olduğu için zaten klinik bulgularla kolaylıkla tanı alırlar,
- Dolayısıyla RF'nin tanıda öykü ve fizik muayeneye ilave bir katkısı olmamaktadır.

RF

- Romatoid faktör (-) bir çocukta hastalık sürecinde RF'nin pozitifleşmesi çok nadirdir.
- RF sıklıkla geç başlangıçlı, poliartiküler tutulumu olan ve eroziv artrit gelişen JIA'lı çocuklarda pozitiftir.



RF

- Anormal yüksek titrede pozitif RF değerleri ayrıca
 - SLE'de (%10-30),
 - sklerodermada (%25-45),
 - mikst kriyoglobulinemide (%40-100),
 - enfeksiyonlarda (sıtma, tüberküloz, lepra) ve malignitelerde bulunur

Eichenfield AH, Athreya BH, Doughty RA, Cebul RD. Utility of rheumatoid factor in the diagnosis of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatrics 1986;78:480-484.

- “RF testi çok fazla istenmesine rağmen, bir çocukta tanı için RF testini lüzumlu kılacak bir gerekçe yoktur”
- Ancak yine de prognozu daha iyi belirleyecek bir belirteç bulununcaya kadar bu test istenmeye devam edilecektir. Çünkü RF (+) poliartiküler JIA ağır seyreden bir JIA alt grubudur

Ayrıştırılabilir nükleer antijenler (ENA) profili

- Nükleer antijenler olup bunlara karşı gelişen antikorlar SLE, ilaçla oluşan lupus ve diğer bağ dokusu hastalıkları tanısında faydalıdır.
- ANA pozitif ise veya yüksek oranda bağ dokusu hastalığı şüphesi varsa ENA istenmelidir.

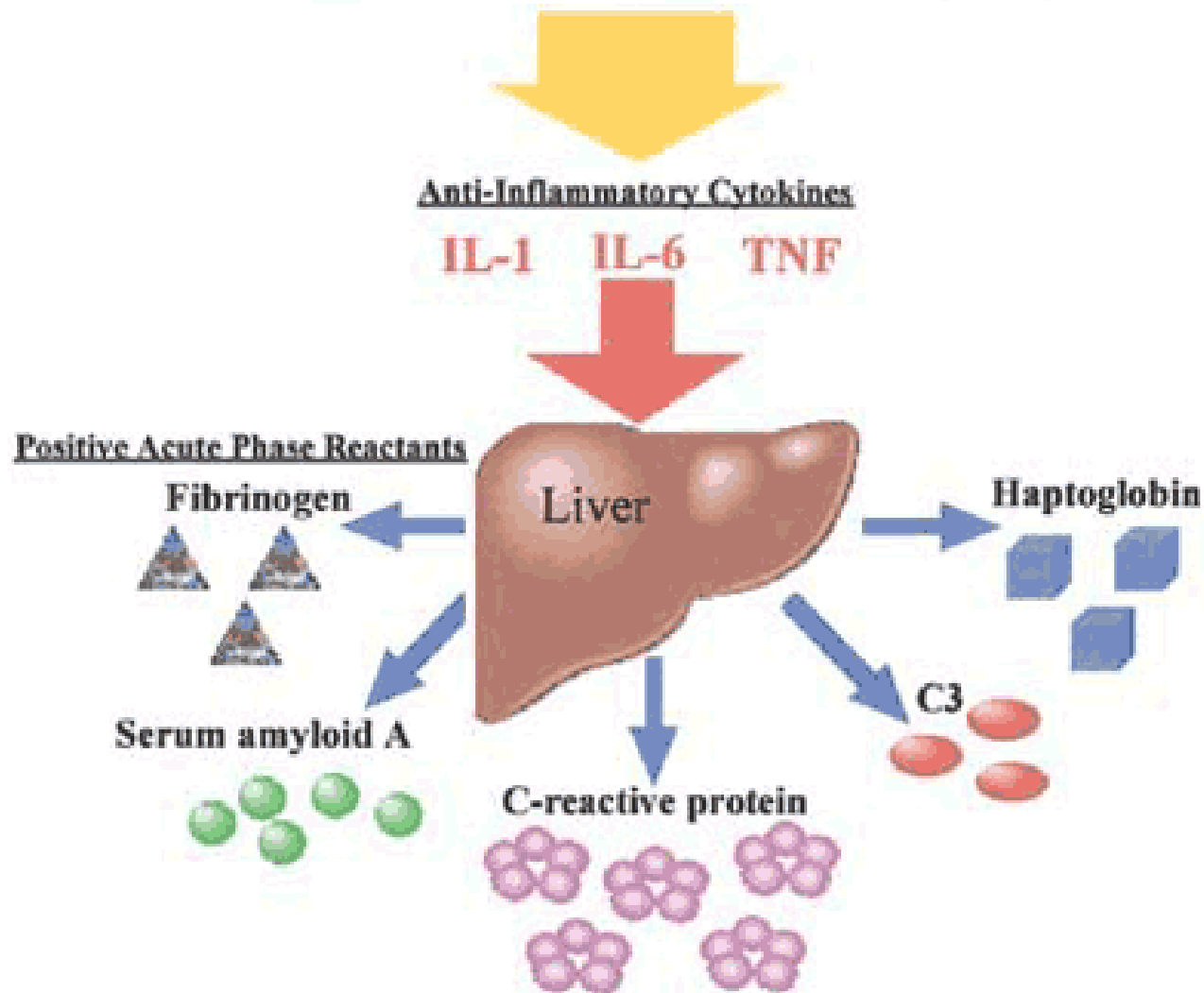
Anti-sitrüllinlenmiş antikor (ACPA)

- Anti-sitrüllinlenmiş antikor (ACPA)'nın erişkin RA'da sensitivitesi %50-85, spesifitesi %90-95
- Çocuklarda hepsi de poliartiküler RF (+) JIA'lı çocuklar olan hastaların %20'sinde pozitiftir.
- Bu nedenle çocuklarda değeri tartışmalı bir testtir.

Akut faz belirteçleri

- Akut faz belirteçleri (AFB) yangısal durumlarda yapımı artan proteinlerdir.
- Hastalığın akut döneminde monosit ve makrofajlar tarafından salınan interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör-alfa'nın etkisiyle karaciğerde yapımları artar.
- Akut faz belirteçleri herhangi bir **romatolojik hastalığa spesifik olmayıp akut enfeksiyonlar ve infiltratif durumlarda** da artan proteinlerdir.

INFLAMMATION

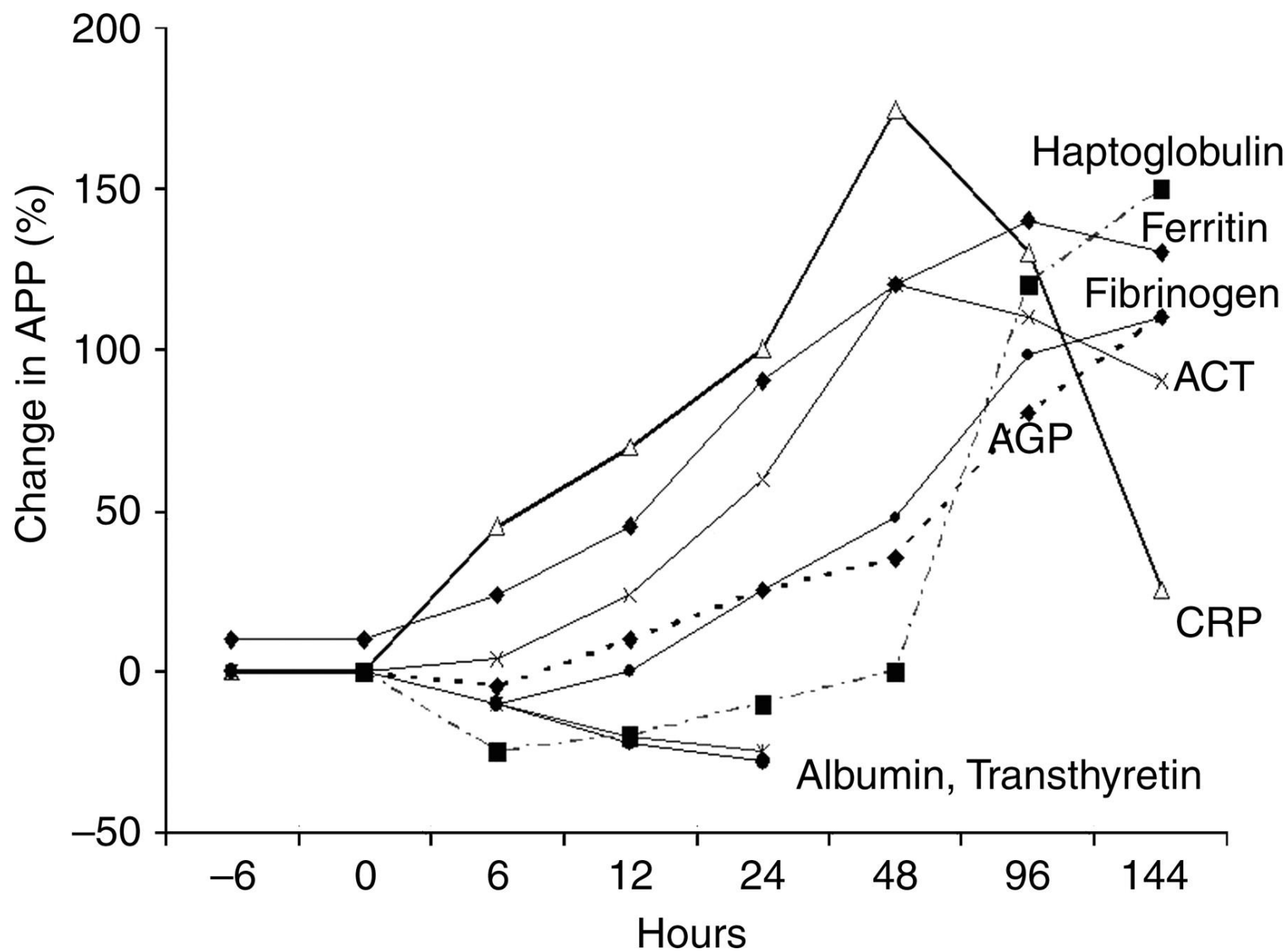


Source: Adv Neonatal Care © 2003 W. B. Saunders

Akut faz belirteçleri (AFB)

- C-reaktif protein (CRP)
- fibrinojen
- plazminojen
- ferritin
- LDH
- seruloplazmin
- kompleman faktörleri
- haptoglobin
- hemopeksin
- serum amiloid A
- alfa-2 makroglobulin
- hepsidin
- alfa-1 antitripsin
- granülosit koloni uyarıcı faktör
- IL-1 reseptör antagonisti

Group	Individual proteins
Positive APRs	
<i>Major APRs</i>	Serum amyloid A, C-reactive protein, serum amyloid P component
<i>Complement proteins</i>	C2, C3, C4, C5, C9, B, C1 inhibitor, C4 binding protein
<i>Coagulation proteins</i>	Fibrinogen, von Willebrand factor
<i>Proteinase inhibitors</i>	α_1 -Antitrypsin, α_1 -antichymotrypsin, α_2 -antiplasmin, heparin cofactor II, plasminogen activator inhibitor I
<i>Metal-binding proteins</i>	Haptoglobin, haemopexin, ceruloplasmin, manganese superoxide dismutase
<i>Other proteins</i>	α_1 -Acid glycoprotein, haeme oxygenase, mannose-binding protein, leukocyte protein I, lipoprotein (a), lipopolysaccharide-binding protein
Negative APRs	Albumin, pre-albumin, transferin, apoAI, apoAII, α_2 -HS glycoprotein, inter- α -trypsin inhibitor, histidine-rich glycoprotein



Negatif AFB'ler

- Akut yangıda yapımı azalan
 - albümin
 - transtiretin gibi moleküller ise olarak bilinir.

Eritrosit çökme hızı (EÇH)

- Yaş, cinsiyeti eritrosit morfolojisi, hemoglobin konsantrasyonu, serum immunglobulin düzeyi ve testin yapılış şeklinden etkilenir.
- Çeşitli enfeksiyöz, infiltratif ve otoimmün hastalık durumlarında yükseldiği için EÇH'nin romatolojide kullanımında dikkatli olmak gerekir.
- İnflamasyonun dolaylı bir belirtecidir ve heparinize kanda bakılır.
- Fibrinojen ve diğer AFBleri olan proteinler arttığında EÇH'da yükselir.

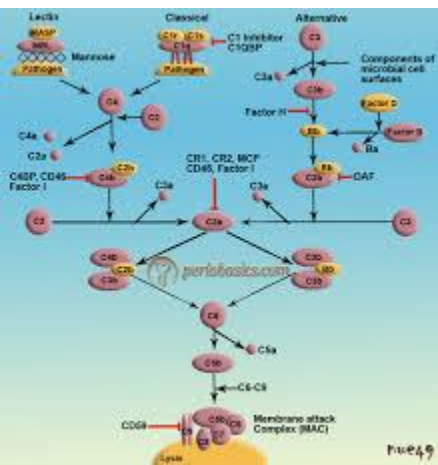
EÇH



- Anemi ve hipergamaglobulinemide EÇH yükselir.
- İnflamatuvar artritlerde tedaviye cevap olarak EÇH düşer.
- Ancak bazı hastalarda inflamatuvar artritin aktif döneminde bile EÇH yükselmeyebilir.

EÇH

- Klinik araştırmalarda JIA'da tedaviye cevabı değerlendirmek için araştırmacıların kullandığı 6 kriterden birisidir
- JIA'da hastalık aktivitesini takipte kullanılabilir ancak yükselmesi ve normale inmesi CRP'ye kıyasla daha uzun bir sürede gerçekleşir
- Oligoartiküler JIA'da başlangıçtaki yüksek EÇH değeri daha ağır bir hastalık seyri ile birlikte



Kompleman faktörleri

- Yüksek C3 ve C4 düzeyleri aktif inflamasyonla birlikte.
- Bunun istisnası SLE'dir ki, SLE'de hastalık aktivite durumunda C3 ve C4 düşer. Bunun nedeni SLE'de komplemanın alternatif yoldan aktive olarak tüketilmesidir.

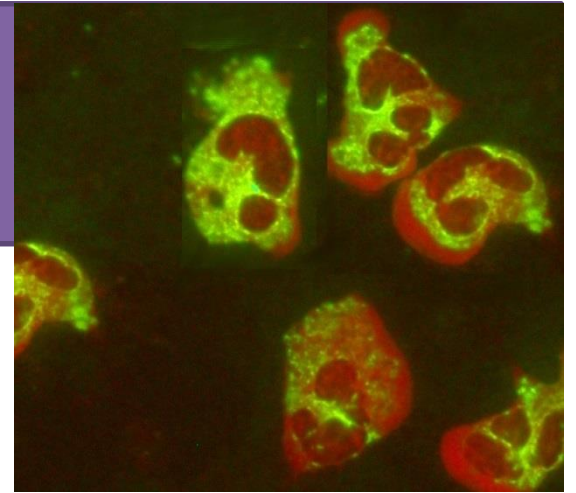
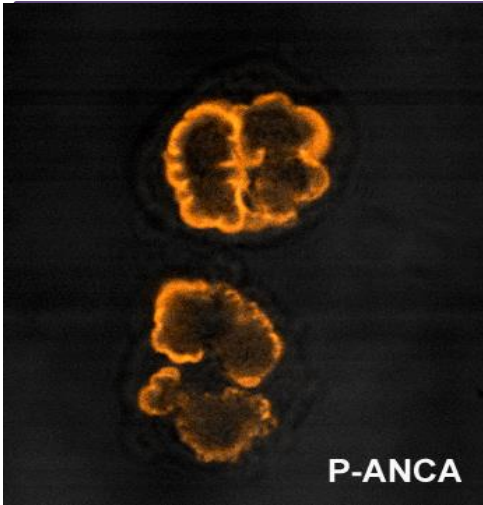
SLE de Kompleman

- SLE'de C3 düzeyi hastalık alevlenmeleri öncesinde düşer ve uygun tedavi ile haftalar-aylar sonra normale döner.
- Kalıcı C3 düşüklüğü, devam eden aktif lupus nefriti ile birlikte.
- C3 düzeyi SLE'de hastalık aktivitesini izlemede faydalıdır.
- Aksine C4 düzeyi, SLE'nin remisyon durumunda bile düşük olabilir. Bu nedenle lupusta C4'ü tek başına hastalık aktivite kriteri olarak almak doğru değildir

C3-C4

- Düşük kompleman düzeyleri ayrıca
 - akut poststreptokoksik glomerülonefrit,
 - membranoproliferatif glomerülonefrit,
 - karaciğer hastalığı,
 - mikst kriyoglobulinemi
 - kalıtsal kompleman eksikliklerinde
 - İnfektif endokardit
 - EBV enfeksiyonlarında
 - C3 ve C4 immünoturbidometrik yöntemle ölçülür

ANCA



- Anti-nötrofilik sitoplazmik antikorlar (ANCA) nötrofil ve monositlerin sitoplazmasındaki glomerüllere karşı oluşmuş antikorlardır.
- Wegener granülomatozis (c-ANCA), mikroskobik PAN ve Churgh Strauss sendromu (p-ANCA) tanısında yararlıdırlar.

ANCA

- ANCA, sitoplazmik ANCA (c-ANCA) ve perinükleer ANCA (p-ANCA) olarak ikiye ayrılır.
- Bu antikorlar c-ANCA'da antijen olarak proteinaz 3'e, pANCA ise miyeloperoksidaza karşı yönelmiştir.

ANCA

- pANCA mikroskobik PAN'lı çocukların %60'ında pozitiftir. pANCA ayrıca ülseratif kolit, romatoid artrit ve SLE'de de pozitifleşebilir.
- cANCA ise Wegener granülomatozis tanısındaki spesifitesi %85-90'dır

C-reaktif protein (CRP)

- Uygun bir stimulus sonrası CRP 4 saat içinde yükselir ve maksimum düzeyine 24-72 saatte çıkar, inflamasyon düzelince de hızla normal değerlere iner.
- C-reaktif protein hepatositlerden IL-1 ve IL-6 stimülasyonu sonucu üretilir, erken yükselip, inflamasyon geçtiğinde hızla normale iner

CRP

- Devam eden inflamasyonun daha güvenilir bir belirtecidir
- EÇH'dan farklı olarak hipergamaglobulinemi ve anemi varlığından etkilenmez
- Ayrıca dondurulmuş-depolanmış serum örneklerinde de çalışılabilir.

CRP

- İnflamasyon ne kadar şiddetli ise CRP de o oranda fazla yükselir.
- Normalin 1000 katı kadar yükselebilir ve etkin bir tedavi ile hızla normale iner.
- Ateşli çocuklarda CRP düzeyi **ciddi bakteriyel enfeksiyonları öngörmeye** total lökosit sayısı veya mutlak nötrofil sayısından daha yararlıdır

CRP ve SLE

- Bir tek SLE bu konuda bir istisna teşkil eder ki, SLE'de aktif hastalıkta EÇH yükselirken CRP normal kalır.
- Dolayısıyla SLE'li bir hastadaki yüksek CRP değeri bakteriyel bir enfeksiyonu düşündürür.

Serum Amiloid A

- Sürekli yüksek serum amiloid A düzeyi enflamasyon sonucu amiloid gelişiminin bir öncülü olarak alınabilir.
- Kronik enfeksiyon ve JIA veya Crohn hastalığı gibi idyopatik inflamatuvar hastalıklarda yaklaşık %10 oranında amiloidoz gelişir.
- Ailesel Akdeniz Ateşi tedavi edilmediği zaman özellikle M694V mutasyonu ile birlikte iken amiloidoz gelişim riski yüksektir.

Ferritin

- Çocuklarda ferritinin normal değerleri yaş ve cinsiyete çok bağlıdır.
- Serum ferritin düzeyi bir akut faz belirteci olarak da yükselir
- Fagositik makrofajlar ferritinin önemli bir kaynağıdır.
- Düşüklüğü demir eksikliğini gösterir, ancak inflamasyonda, demir eksikliği olsa bile yükselir.

Ferritin

- Ağır sepsis ve septik şokta >500 g/L üzeri serum ferritin düzeyleri kötü prognozu gösterir
- Serum ferritin sistemik JIA ve makrofaj aktivasyon sendromunda (MAS) yükselir.
- MAS'ta ferritin düzeyi ile tedavi cevabı arasında iyi bir korelasyon olduğu için ferritinin düşmesi MAS'ta prognozun iyiye gittiğini gösterir

HLA B27

- İnsan lökosit antijeni B27 ankilozan spondilitli hastaların %95'inde ve genel popülasyonun %5-8'inde pozitiftir.
- Ayrıca reaktif artrit, spondilitle birlikte psöriatik artrit ve inflamatuvar barsak hastalığı ilişkili artritler gibi seronegatif spondilartropatilerin %50-80'inde pozitiftir.
- HLA B27 entezit ve/veya artritle birlikte belirti veren 6 yaş üstü bir erkek çocukta JIA alt tipini belirlemek amacıyla istenmelidir.

Kriyoglobulinler

- Çocuklarda çok nadiren bulunmakla birlikte kriyoglobulinler 37⁰C'ın altında presipite olan, tekrar ısıtılınca yeniden çözünür duruma geçen antikorlardır.
- Tip I kriyoglobulin malignitede saptanırken,
- tip II ve tip III kriyoglobulinler romatizmal hastalık veya hepatit C'de saptanır.

Anti-fosfolipid antikorları

- Anti-fosfolipid antikorlar erişkin ve çocuk SLE'de sekonder anti-fosfolipid sendromu (AFS) olarak ve otoimmün hastalık belirtisi olmaksızın primer AFS'de pozitif bulunur.
- Antifosfolipid sendromu tanısı için anti-fosfolipid antikorların gösterilmesi şarttır
- AFS'de aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve/veya protrombin zamanı (PT) uzamıştır ve normal plazma ile bu durum düzelmez.

Pıhtılaşma testleri

- Anormal pıhtılaşma testleri (hipofibrinojenemi düşük PT veya aPTT, artmış fibrin ürünleri) makrofaj aktivasyon sendromunda görülür

Romatolojik hastalıklarda tam kan sayımı

Anemi

- Düşük hemoglobin düzeyi romatizmal hastalıklarda kronik hastalık anemisi ve iştahsızlığa bağlı besinsel demir alımı eksikliği nedenleriyle oluşabilir.
- Tedavi amacıyla kullanılan NSAİ ilaçlar sonucu gastrointestinal sistemden kanama da romatizmal hastalık anemisi gelişmesinde etkilidir.

Anemi

- Romatizmal hastalıklarda hemogloblin değeri genellikle 7 g/dl'nin altına inmez,
- eğer bu kadar düşmüşse
 - kan kaybı
 - hemoliz
 - ya da lösemi gibi infiltratif bir hastalık düşünülmelidir

Lökositoz

- Yüksek beyaz küre sayısı
 - enfeksiyon,
 - osteomiyelit
 - septik artriti düşündürür.
 - Ayrıca sistemik JIA ve Kawasaki hastalığında da beyaz küre yükselir.
 - Steroid alan hastalarda da lökosit sayısı yükselir.

Lökopeni

- Normalden düşük beyaz küre sayısı
 - lösemi gibi infiltratif hastalıkları,
 - SLE
 - azatiopurin veya metotreksat gibi ilaçların yan etkisi olarak görülür.

Trombositoz- Trombositopeni

- Artmış trombosit sayısı sistemik JIA'da görülebilir,
- azalmış trombosit sayısı ise
 - SLE'de
 - metotreksat ya da azatiopurin gibi ilaçların yan etkisi olarak görülebilir

Biyokimyasal testler

ALT-AST

- Yüksek alanin transferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST):
 - ilaç toksisitesi (metotreksat, sulfasalazin, NSAİ ilaçlar ve kolşisin),
 - otoimmün hepatit,
 - sistemik vaskülit
 - SLE’de

görülebilir

ALT-AST

- Metotreksat alacak çocuklarda başlangıçta karaciğer fonksiyon testleri ölçülmeli ve daha sonra 6-8 haftada bir hepatotoksisiteyi izlemek için tekrarlanmalıdır.

AST (=GOT)



ALT (=GPT)



JDM'de Enzimler

- Kas enzimleri (AST, ALT, laktik dehidrogenaz (LDH), aldolaz) artışı juvenil dermatomiyozit (JDM) tanısı için esastır ve tanı anında hastaların %90'ından fazlasına kas enzimlerinden en az biri yükselmiştir.
- Diğer JDM hastalık aktivitesi belirteçleri neopterin ve vonWillebrand faktör antijenidir.

İdrar Tetkiki

- İdrar tetkiki Reiter hastalığı ile birlikte olabilen idrar yolu enfeksiyonu için;
- hematüri ve granüler silendirler.....SLE nefriti
- veya NSAİİ kullanımına bağlı interstisyel nefriti düşündürür.
- Bu nedenlerle uzun süreli ilaç alanlarda düzenli idrar tetkikleri gereklidir



Proteinüri ve hematüri

- lupus nefriti,
- vaskülit
- ilaç toksisitesi (siklosporin vb.) sonucu oluşabilir

LDH

- Kas-iskelet sistemi şikayetleri bulunan bir hastada,
 - sürekli yüksek LDH düzeyi ile birlikte
 - tam kan sayımı anormallikleri de varsa
- akut lenfoblastik lösemi veya non-Hodgkin lenfoma gibi lenfoproliferatif bir hastalığı düşünmek gerekir

Sinovyal sıvı incelemesi

- Septik artrit şüphesinde yapılır.
- Sinovyal sıvı lökosit sayısı $>100.000/\text{mm}^3$ olması genellikle septik artritle birlikte.
- Septik artritte sinovyal sıvı proteini artmış ve glukoz düzeyi düşmüştür.
- Romatizmal hastalıklara bağlı artropatilerde sinovyal sıvı lökosit sayısı $>1500/\text{mm}^3$ 'dir ve PNL hakimiyeti vardır.

Hemorajik sinovyal sıvı

- Travmatik iğne aspirasyonu dışında eklem sıvısında bol eritrosit bulunması (hemartroz) durumunda
 - hemofili,
 - von Willebrand faktör eksikliği,
 - Glanzman trombositopenisi
 - sinovyal tümör düşünülmelidir



Genetik testler

- Sistemik otoimmün sendromlar veya herediter periyodik ateş sendromları yeni tanınan immün hastalıklar olup, tekrarlayan ateş, serozal, mukozal veya kutanöz inflamasyonla karakterizedir.

Periyodik ateş sendromları

- Ailesel Akdeniz Ateşi,
- TNF-reseptör ilişkili periyodik sendrom (TRAPS),
- hiper IgD sendromu,
- ailesel soğuk otoimmün sendromu,
- Muckle-Wells sendromu
- yenidoğan başlangıçlı multisistemik inflamatuvar hastalık (NOMID)'dir.
 - Bu 6 tekrarlayan ateş sendromu ile ilişkili 4 gende 170'den fazla mutasyon saptanmıştır



Genetik testler

- Gelecekte proteomik teknolojiler muhtemelen romatizmal hastalıklı çocukların klinik takibinde devrim yapacaklardır.
 - Genetik bilim dalı hastalıkların tanısı, klinik gidişi, tedavi seçimi ve tedaviye cevabın izlenmesi için gerekli olan biyobelirteçlerle ilgili verileri sağlayacak gibi gözükmemektedir
- Ali M, Manolios N. Proteomics in rheumatology: a new direction for old diseases. Semin Arthritis Rheum 2005;35:67-76.

Sonuç

- Çocuk romatolojisinde laboratuvar testleri iyi bir anamnez ve fizik muayeneyi takiben tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır.
- Tanı büyük oranda klinik olarak konur.
- Gerçek endikasyonlarında romatizmal testleri kullanırken maliyet-yarar dengesini gözetmek ve aşırı tanılardan kaçınmak için gereklidir.

ÖZET

- Çocuklarda romatizmal hastalıklar erken tanı ve tedavi edilmezse ciddi sonuçlara yol açan, büyüme gelişmelerini bozan önemli bir hastalık grubudur. Anti-nükleer antikörler ve anti-ds DNA'nın sistemik lupus eritematozus için ve c-ANCA'nın Wegener hastalığı için tanısal kriter olması dışında, romatizmal hastalıklar için tanı koyduracak spesifik testler bulunmamaktadır.

ÖZET

- Çocuk romatolojisinde ayrıntılı bir hastalık öyküsü ve iyi bir fizik muayene ile çok yüksek oranda hastalık tanısı konabildiği ve hastalıklar için tanı koydurucu veya ekarte ettirici özgül tek bir test veya test paneli bulunmadığı için, laboratuvar testlerini iyi bir klinik bilgi temelinde seçici olarak istemek gerekir.