



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK ANABİLİM DALI

JÜVENİL İDYOPATİK ARTRİTLİ ÇOCUKLARDA (2–18 YAŞ)
B₁₂ VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE OKSİDATİF STRES İLE
İLİŞKİSİ

Uzm. Dyt. Nihan ÇAKIR BİÇER

DOKTORA TEZİ

ANKARA, 2015



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BESLENME VE DİYETETİK BÖLÜMÜ**

**JÜVENİL İDYOPATİK ARTRİTLİ ÇOCUKLARDA (2–18 YAŞ)
B₁₂ VİTAMİNİ EKSİKLİĞİ VE OKSİDATİF STRES İLE
İLİŞKİSİ**

Uzm. Dyt. Nihan ÇAKIR BİÇER

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Emine AKSOYDAN

ANKARA, 2015

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı çerçevesinde Nihan Çakır Biçer tarafından yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 14/07/2015

Tez Konusu: “Jüvenil İdyopatik Artritli Çocuklarda (2-18 Yaş) B12 Vitamini Eksikliği ve Oksidatif Stres İle İlişkisi”

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. Emine AKSOYDAN

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Doç. Dr. Gülhan Samur

Hacettepe Üniversitesi

Prof. Dr. Gül Kızıltan

Başkent Üniversitesi

Prof. Dr. Muhittin Tayfur

Başkent Üniversitesi

Prof. Dr. Emine Aksoydan

Başkent Üniversitesi

Doç. Dr. Mendane Saka

Başkent Üniversitesi

ONAY: Bu tez, Başkent Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulunun 14/07/2015 tarih ve 116... Karar Sayısı ile kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Rengin ERDAL
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tanıdığım ilk günden beri her konuda yanımda olduğunu ve desteğini hissettiğim Uzm. Dr. Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK'e,

Laboratuvarını açtığı ve deneyimlerini paylaştığı için Uzm. M. Şerif CANSEVER'e,

Hastalarını karşıladığı sevecenlikle polikliniğine kabul eden Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR'a,

Güler yüzlü karşılamalarını eksik etmeyen Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı ve Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı ekibine,

Biyokimyasal analizler için kapısını açan Uzm. Dr. Hacer EROĞLU ve Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı ekibine,

Başta Yard. Doç. Dr. Şule ŞAKAR olmak üzere İstanbul Arel Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'ndeki tüm çalışma arkadaşlarıma,

Lisans ve doktora eğitimim süresince bilgilerini, deneyimlerini içtenlikle paylaşan Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nün tüm öğretim üyelerine,

Lisans dönemimden beri desteğini hissettiğim, anlayışını ve içtenliğini hiç azaltmadan yanımda olan danışmanım Prof. Dr. Emine AKSOYDAN'a

Her zaman yanımda olduklarını hissettiğim eşime ve aileme,

Ne kadar teşekkür etsem az...

ÖZET

Çakır Biçer N, Jüvenil İdyopatik Artritli Çocuklarda (2–18 Yaş) B₁₂ Vitamini Eksikliği ve Oksidatif Stres İle İlişkisi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Doktora Programı, Doktora Tezi, 2015.

Jüvenil idyopatik artrit (JIA), çocuklukta sık görülen enflamatuvar hastalıklardandır. JIA gibi hastalıklar, sitokin düzeylerindeki artışla erken dönemde ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riski oluşturmaktadır. B12 vitamini düzeyinden etkilenen homosistein, kardiyovasküler risk faktörü olarak oksidatif strese yol açmaktadır. Bu çalışmada, JIA'lı hastalarda serum B12 vitamini eksikliği sıklığının ve B12 vitamini suplementasyonunun oksidatif stres parametrelerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Temmuz-Eylül 2014 tarihleri arasında Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, Uluslararası Romatoloji Dernekleri Cemiyeti ölçütlerine göre JIA tanısı almış 62'si kız, 40'ı erkek toplam 102 hasta ile çalışmaya başlanmıştır. Başlangıçta serum B12 vitamini düzeyi 400 pg/mL'nin altında olan 57 (%55.9) hasta müdahale, üzerinde olan 45 hasta (%44.1) kontrol grubuna alınmıştır. Serum B12 vitamini düzeyi 300 pg/mL olan hastalara toplam 3, 300–400 pg/ml olanlara 2 defa olmak üzere 1000 µg B12 vitamini suplementasyonu uygulanmıştır. Yaş ortalaması kızlarda 9.7±4.5 yıl, erkeklerde 10.1±3.7 yıldır. Çalışma başladıktan sonra çalışma protokolüne uymayan 32 hasta çıkartılmış, 40 kız (%57.1) ve 30 erkek (%42.9) toplam 70 hasta ile çalışmaya devam edilmiştir. Hastaların %47.2'si oligoartriküler JIA, %31.4'ü poliartriküler JIA, %10'u sistemik JIA, %7,1'i jüvenil psöriatik artrit ve %4.3'ü psöriatik artrit tanılıdır ve dağılım farklılık göstermektedir (p<0.05). İlk görüşmeden 110±24.3 gün sonra ikinci görüşme gerçekleştirilmiştir. Hastaların ilk ve ikinci görüşmelerdeki vücut ağırlıkları, boy uzunlukları, yaşa göre boy persentilleri ve beden kütle indeksi ortalamaları istatistiksel farklılık göstermiştir (p<0.05). Grupların muayene bulgularında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Serum C reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), lipid profili açısından gruplar arasında farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Müdahale grubunun serum B12 vitamini düzeyi ilk görüşmede 281.4±85.4 pg/mL iken suplementasyon

sonrası 782.9 ± 486.1 pg/mL'e yükselmiştir ($p < 0.05$). Günlük diyetle B12 vitamini alımı iki grupta da önerilen günlük alımın (RDA) ve diyetle referans alımın (DRI) üzerinde saptanmıştır. Müdahale grubunun ortalama serum homosistein düzeyi ilk görüşmede 15.4 ± 6.4 $\mu\text{mol/L}$, ikinci görüşmede 3.4 ± 2.2 $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunun ise sırasıyla 11.4 ± 4.3 $\mu\text{mol/L}$ ve 8.8 ± 3.2 $\mu\text{mol/L}$ bulunmuştur ($p < 0.05$). Ortalama malondialdehid düzeyinde görüşmeler arasında farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Müdahale grubunda ESH ile CRP, kontrol grubunda serum B12 vitamini ile hareket kısıtlı eklem sayısı, serum B12 vitamini ile ESH, serum B12 vitamini ile CRP, serum folat ile ESH, metotreksat dozu ile homosistein arasında pozitif ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$). İlk görüşmede müdahale grubundaki hastaların %59.5'inin, kontrol grubunda ise %87.9'unun homosistein düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ saptanmıştır ($p < 0.05$). Suplementasyon sonrası müdahale grubundaki hastaların tamamının, kontrol grubunun %93.9'unun homosistein düzeyi ≤ 14.9 'dir ($p > 0.05$). Bu sonuca göre özellikle müdahale grubunda homosistein düzeyindeki düşüş, hastaların kardiyovasküler riskini azaltmak açısından önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Jüvenil idyopatik artrit (JIA), B₁₂ vitamini, homosistein, malondialdehid, oksidatif stres

Bu çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu ve Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA14/130) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

ABSTRACT

Çakır Biçer N, Relationship Between Vitamin B₁₂ Deficiency and Oxidative Stress in Children (2-18 Years) With Juvenile Idiopathic Arthritis. Baskent University Institute of Health Sciences, Nutrition and Dietetics Program, Doctoral Dissertation, 2015.

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a common inflammatory disease in childhood. Due to increased cytokine levels, diseases such as JIA generate risk for early atherosclerosis and cardiovascular disease. Homocysteine is affected to vitamin B₁₂ levels lead to oxidative stress as a cardiovascular risk factor. Aim of this study is evaluation of vitamin B₁₂ deficiency frequency and effects of dietary intake and supplementation on oxidative stress. 62 female and 40 male, total 102 JIA patients admitted to Cerrahpaşa Medical Faculty Children Hospital Children Rheumatology Polyclinic in July-September 2014 and diagnosed by International League of Associations of Rheumatology criteria were included. Average age was 9.7±4.5 and 10.1±3.7 years in females and males, respectively. 57 patients (%55.9) were included to intervention group according to serum vitamin B₁₂ level (<400 pg/mL) and 45 patients (%44.1) were included to control group (vitamin B₁₂ level ≥400 pg/mL). 32 patients were excluded after study was started due to noncompliance of study protocol and 40 female and 30 male patients were continued. Subtypes of patients were 47% oligoarticular JIA, 31.4% polyarticular JIA, 10% systemic-onset JIA, 7.1% JPsA and 4.3% psoriatic arthritis (p<0.05). 1000 µg vitamin B₁₂ supplementation was implemented 3 times to the patients who has more than 300 pg/mL vitamin B₁₂ level and 2 times to the patients who has 300-400 pg/mL vitamin B₁₂ level. Second consultation was carried out 110±24.3 days later. Differences between first and second consultations in average of body weight, height, height for age and body mass index of patients were determined (p<0.05). No significant difference were observed in consultation findings (p>0.05). Differences between groups in CRP, erythrocyte sedimentation rate (ESR), lipid profile levels were not differed (p>0.05). In intervention group, average serum vitamin B₁₂ level was 281.4±85.4 pg/mL and increased to 782.9±486.1 pg/mL after supplementation

($p < 0.05$). Daily vitamin B₁₂ intake was above the RDA recommendation in both groups. Average homocysteine levels in intervention group were 15.4 ± 6.4 $\mu\text{mol/L}$ in first consultation, 3.4 ± 2.2 $\mu\text{mol/L}$ in second consultation and in control group 11.4 ± 4.3 $\mu\text{mol/L}$ and 8.8 ± 3.2 $\mu\text{mol/L}$, respectively ($p < 0.05$). Differences between average malondialdehyde levels were not observed ($p > 0.05$). Positive correlations were found between ESR and number of joints with limited range of motion in intervention group. Besides, positive relations were established between serum vitamin B₁₂ and number of joints with limited range of motion, serum vitamin B₁₂ and CRP, serum folate and ESR, methotrexate dosage and homocysteine levels in control group ($p < 0.05$). Homocysteine levels were ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ in 59.5% of patients in intervention group and 87.9% of patients in control group in first consultation ($p < 0.05$). After the vitamin B₁₂ supplementation, homocysteine levels were ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ in all patients of intervention group and 93.9% of patients in control group ($p > 0.05$). According to these results, especially in intervention group, the reduction in homocysteine level has important effect on decreasing in cardiovascular risk.

Key words: Juvenile idiopathic arthritis (JIA), vitamin B₁₂, homocysteine, malondialdehyde, oxidative stress

This study is approved by Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty Dean of Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee and Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project No: KA14/130) and supported by Baskent University Research Fund.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
TABLOLAR	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Jüvenil İdyopatik Artrit	2
2.1.1. Jüvenil idyopatik artrit ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi	5
2.1.2. Jüvenil idyopatik artrit ve enflamasyon	6
2.1.3. Jüvenil idyopatik artrit ve ateroskleroz.....	9
2.1.4. Endotel disfonksiyon.....	11
2.1.5. Jüvenil idyopatik artrit ve C reaktif protein	14
2.1.6. Jüvenil idyopatik artrit ve dislipidemi	15
2.2. Lipid Peroksidasyonu ve Malondialdehid	19
2.3. Homosistein.....	20
2.3.1. Homosistein metabolizması.....	20
2.3.2. Homosistein ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi	22
2.4. B ₁₂ Vitamini (Kobalamin).....	25
2.4.1. B ₁₂ vitamininin kimyasal yapısı	25
2.4.2. B ₁₂ vitamini metabolizması ve vücuttaki görevleri	27
2.4.3. B ₁₂ vitamini kaynakları	29
2.4.4. B ₁₂ vitamini gereksinimi	30
2.4.5. B ₁₂ vitamini eksikliği.....	30

2.4.6. B ₁₂ vitamini eksikliği tedavisi.....	34
2.4.7. B ₁₂ vitamini ve oksidatif stres ilişkisi.....	35
2.5. Jüvenil İdyopatik Artrit'in Medikal Tedavisi	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi	43
3.2. Müdahale ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması.....	43
3.3. B ₁₂ vitamini (hidroksikobalamin) suplementasyonu.....	44
3.3.1. Müdahalenin etkinliğinin izlenmesi	45
3.4. Veri Toplama Araçları ve Yöntemi	46
3.4.1. Kişisel özellikler.....	46
3.4.2. Antropometrik ölçümler.....	47
3.5. Biyokimyasal parametrelerin analizleri.....	47
3.6. Besin tüketiminin saptanması	48
3.7. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi	49
4. BULGULAR	51
4.1. Hastaların Genel Özellikleri.....	51
4.2. Hastaların Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	57
4.3. Hastaların Muayene Bulguları.....	64
4.4. Hastaların Biyokimyasal Parametreleri	66
4.5. Hastaların Besin Tüketim Durumlarının Değerlendirilmesi	69
4.6. Müdahalenin Etkinliğinin Değerlendirilmesi.....	80
5. TARTIŞMA	92
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	105
7. KAYNAKLAR	116
EK 1: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı	

EK 2: Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu Kararı

EK 3: Gönüllü Onam Formu

EK 4: Hasta Takip Formu

EK 5: Biyokimya Parametreleri Referans Aralıkları

SİMGELER ve KISALTMALAR

ADMA	Asimetrik dimetil arjinin
ACR	Amerikan Romatoloji Koleji
ApoA	Apolipoprotein A
ATP	Adenozin trifosfat
BKİ	Beden kütle indeksi
Co	Kobalt
CRP	C-reaktif protein
dL	Desilitre
DMARD	Geleneksel hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar
DRI	Diyetle Referans Alım
eNOS	Endotel nitrik oksit sentaz
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
ET-1	Endotelin-1
FDA	Gıda ve İlaç Dairesi
g	Gram
GAS	Görsel analog skalası
GSH	Glutasyon
GSHRd	Glutasyon redüktaz
GSHPx	Glutasyon peroksidaz
FAD	Flavin adenin dinükleotid
FMN	Flavin mononükleotid
H₂O₂	Hidrojen peroksit
Hcy	Homosistein
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	İnsan lökosit antijeniniuyt
holoTC	Holotranskobalamin
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
hsCRP	Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein

ICAM-1	İntraselüler adhezyon molekülü 1
IF	İntrinsik faktör
IFN-γ	İnterferon-gamma
IL	İnterlökin
ILAR	Uluslararası Romatoloji Dernekleri Cemiyeti
iNOS	Uyarılabilir nitrik oksit sentaz
IU	İnternasyonal ünite
JIA	Jüvenil idyopatik artrit
JPsA	Jüvenil psoriatik artrit
kg	Kilogram
kkal	Kilokalori
KVH	Kardiyovasküler hastalık
L	Litre
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
m	Metre
MCV	Ortalama korpuskular volüm
MDA	Malondialdehid
mg	Miligram
mL	Mililite
mm	Milimetre
MMA	Metil malonik asit
mmHg	Milimetre civa
MS	Metiyonin sentaz
MTX	Metotreksat
NADPH	Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
ng	Nanogram
nNOS	Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	Nitrik oksit
NSAID	Steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar
O₂^{·-}	Süperoksit
OH[·]	Hidroksil radikali

ONOO⁻	Peroksinitrit
pg	Pikogram
piHDL	Pro-enflamatuar HDL
PON 1	Paraoksonaz
RA	Romatoid artrit
RF	Romatoid faktör
RNS	Reaktif nitrojen türleri
ROS	Reaktif oksijen türleri
SAM	S-adenozil metiyonin
SAH	S-adenozil homosistein
SCCD	Klinik olmayan kobalamin eksikliği
sJIA	Sistemik başlangıçlı juvenil idyopatik artrit
SOD	Superoksit dismutaz
SLE	Lupus eritematosus
SpA	Spondilartropati
TBA	Tiobarbitürik asit
TBARS	Tiobarbitürik asit reaktif maddeleri
TNF-α	Tümör nekrozis faktör- α
VCAM-1	Vasküler adhezyon molekülü 1
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
μg	Mikrogram
μmol	Mikromol

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Sinovyal dokudan salınan sitokinler ve diğer enflamatuar araçların yol açtığı pro-enflamatuar olaylar	8
2.2. Enflamasyonun aterogenezi ilerletme yolları	13
2.3. Plak oluşumunu önlemede HDL kolesterolün rolü	17
2.4. Homosistein ve metiyonin metabolizması	21
2.5. Hastalıkların patogenezinde homosisteinin rolünü gösteren 2 model	24
2.6. B ₁₂ vitamininin kimyasal yapısı	26
2.7. B ₁₂ vitamininin taşınması ve hücresele emilimi	28
2.8. Kobalamin eksikliği durumunun altta yatan nedene göre izleyebileceği farklı seyirlerinin şematik gösterimi	32
2.9. İmmün bileşen hücreleri arasındaki etkileşim	37
3.1. Çalışma planı.....	45

TABLÖLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Jüvenil idyopatik artrit alt tiplerinin sınıflaması	4
2.2. Romatoid artrit ve ateroskleroz için risk faktörleri	10
2.3. Jüvenil idyopatik artritte lipid profilindeki anormallikler	16
2.4. Bazı besinlerin B ₁₂ vitamini içerikleri	29
3.1. Önerilen günlük enerji ve makro besin ögesi alım miktarları	48
3.2. Önerilen günlük antioksidan vitaminlerin alım miktarları	49
3.3. Önerilen günlük antioksidan minerallerin alım miktarları	49
4.1.1. Cinsiyete göre yaş ve muayene bulguları ortalamaları	52
4.1.2. Müdahale ve kontrol gruplarının sosyo-demografik özellikleri.....	53
4.1.3. Hastaların anne ve babalarının yaş ortalaması, eğitim durumu, meslek ve sağlık durumu dağılımı	55
4.1.4. Müdahale ve kontrol gruplarına göre hastalık alt tiplerinin dağılımı	56
4.1.5. Müdahale ve kontrol gruplarına göre şikayet, tedavi başlama yaşı ve hastane yatış sayısı	57
4.2.1. Müdahale ve kontrol gruplarına göre antropometrik ölçümlerin ortalamaları. 60	

4.2.2. Müdahale ve kontrol gruplarının persentil gruplarına göre yaşa göre ağırlık, boy ve BKİ persentillerinin dağılımı.....	63
4.3.1. Müdahale ve kontrol gruplarının muayene bulguları ve metotreksat kullanma durumları.....	65
4.4.1. Müdahale ve kontrol gruplarının 1. ve 2. görüşmedeki biyokimyasal parametre ortalamaları	68
4.5.1. Müdahale ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre enerji ve besin ögesi alımlarının RDA'ı karşılama yüzdesi ortalamaları ve RDA'ı karşılayan hastaların dağılımı.	76
4.6.1. İlk görüşmedeki homosistein düzeylerine göre müdahale ve kontrol grubunun muayene bulguları ve metotreksat dozu ortalamaları	82
4.6.2. İlk görüşmedeki homosistein düzeylerine göre müdahale ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları	86
4.6.3. Muayene bulguları ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki	
4.6.4. Müdahale ve kontrol grubunun kardiyovasküler risk faktörü gruplarına göre dağılımı	91

1. GİRİŞ

Romatizmal hastalık grubunda yer alan jüvenil idyopatik artrit (JIA), periferik eklemleri de kapsayan kronik ve aşındırıcı sinovit ile karakterize, sistemik enflamatuvar bir hastalıktır (1). JIA tanısı almış hastalarda artan proenflamatuvar sitokinler ve sistemik enflamasyonla ilişkili metabolik değişiklikler, ateroskleroza yol açabilen vasküler endotel hasarına neden olabilmektedir (2, 3).

Endotel disfonksiyona yol açan etmenler arasında yer alan bir başka metabolit ise homosisteindir (Hcy). Hcy, metiyoninin sisteine dönüşümü esnasında oluşan ara bir metabolittir ve kanda düzeyinin yükselmesi, vasküler hasara yol açabilmektedir (4). Folat ve B₁₂ vitamininin diyetel eksikliği, kan Hcy düzeyinde artışa neden olabilmektedir. İnsanlarda metil grubunun transferi ve hücre bölünmesinde esansiyel olan B₁₂ vitamini, sinir sistemi hücrelerinin proliferasyonu, olgunlaşması ve rejenerasyonu için önemli bir göreve sahiptir. B₁₂ vitamini, folik asit ile birlikte Hcy metabolizmasında enzimatik esansiyel kofaktör görevi ile Hcy düzeyinin düşük kalmasını sağlamaktadır (5). Çalışmalar B₁₂ vitamini eksikliğinin, Hcy düzeyinde belirgin yükselmeye neden olmaksızın; sitokinler, büyüme faktörleri, nitrik oksit metabolizmasına etkileri ve reaktif oksijen türleri üretimi ile oksidatif strese yol açabileceğini göstermiştir. Ayrıca, serum B₁₂ vitamini düzeyi normal sınırlar içerisinde olmasına rağmen, anemi gibi ağır klinik bulguların görülmediği ancak, B₁₂ vitaminin vücuttaki fonksiyonlarını yerine getirmesini engelleyen “fonksiyonel B₁₂ vitamini eksikliği” farklı hastalıklarda ve yaş gruplarında bildirilmektedir (6).

Bu çalışmanın amacı; JIA tanısı almış çocuklarda (2–18 yaş) B₁₂ vitamini eksikliğinin görülme sıklığını değerlendirmek, eksikliğin beslenme alışkanlıkları ile ilgili boyutunu belirlemek ve eksiklik bulgularını saptamaktır. Ayrıca, serum B₁₂ vitamini düzeyi 400 pg/mL'nin altında olanlarda eksikliğin giderilmesine yönelik müdahalenin etkinliğinin belirlenmesi de çalışmanın amaçlarından biridir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Jüvenil İdyopatik Artrit

Romatizmal hastalıklar, bağ dokusunun kronik iltihabı ve bu iltihabın neden olduğu eklem ve kas tutulum bulguları ile belirlenen, bağ dokusu hastalıkları ya da kollajen vasküler hastalıklar olarak adlandırılan hastalık grubunu oluşturur (7). Eklem tutulumu ile karakterize, ağrı, tutukluk şikayetinin geliştiği ve önemli derecede deformitelere neden olabilen, kronik, ilerleyici, enflamatuar hastalıklardır (2). Romatizmal hastalıkların etiyopatogenezi tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, bu hastalıkların oluşumunda otoimmün mekanizmaların ve genetik yatkınlığın rolü olduğu bilinmektedir. Bu grup hastalıkların bazılarında vücut dokuları ile reaksiyon veren antikor veya hücrelerin varlığı, serum immünglobulin düzeylerindeki değişiklikler ve bu hastalarda çeşitli immün yetersizlik göstergelerinin saptanması, karmaşık bir otoimmün mekanizmanın ya da konağın immün yanıtı ile enflamatuar sistemlerine ilişkin bozuklukların etiyopatogenezden sorumlu olduğu görüşünü desteklemektedir (7).

Romatizmal hastalıkları epidemiyolojik açıdan 2 büyük gruba ayırmak mümkündür. Birinci grupta, toplumdaki sıklıkları son derece yüksek olan yumuşak doku romatizmaları (mekanik bel/boyun ağrıları, fibromiyalji, miyofasiyal ağrı), lokal romatizmalar (tendinit, bursitler), post-travmatik ağrılar, osteoartroz ve osteoporoz sayılabilir. İkinci grupta ise toplumda sıklıkları %1 ve altında olan jüvenil idyopatik artrit (JIA), spondilartropatiler (SpA), konnektif doku hastalıkları ve vaskülitler gibi enflamatuar romatizmal hastalıklar sıralanabilir (8).

Uluslararası Romatoloji Dernekleri Cemiyeti (International League of Associations of Rheumatology – ILAR)'nin tanımına göre JIA, tek bir hastalık değildir; 0–16 yaş grubu çocuklarda bilinmeyen etiyoloji ile ortaya çıkan ve sürekli (6 haftadan uzun süre) görülen tüm artritleri kapsamaktadır (1, 9, 10). JIA terimi, daha önceki dönemlerde Avrupa ve Kuzey Amerika'da kullanılan jüvenil kronik artrit veya jüvenil romatoid artrit yerine uyarlanmıştır. Kısa ve uzun dönemli birçok engelliğe yol açabilmektedir (1, 10).

JIA, çocuklukta ve genç bireylerde en sık görülen romatizmal hastalıktır ve İngiltere’de insidansı yaklaşık 10.000’de 1 ve prevalansı %0.1 olarak bildirilmiştir (11–13). Yüksek gelirli ülkelerde ise yıllık insidansı, 100.000’de 2–20 vaka, prevalansı ise 100.000’de 16–150 vakadır (1, 11). Ülkemizde ise JIA görülme sıklığının 100.000’de 64 vaka olduğu belirtilmiştir. (14).

ILAR sınıflamasına göre JIA 7 alt tipe ayrılmaktadır; oligoartiküler JIA, romatoid faktör (RF) pozitif poliartiküler JIA, RF negatif poliartiküler JIA, sistemik başlangıçlı JIA (sJIA), entezit ile ilişkili artritler, juvenil psoriatik artritler (JPsA) ve sınıflandırılmayan JIA (Tablo 2.1) (1).

Tablo 2.1. Jüvenil idyopatik artrit alt tiplerinin sınıflaması (1)

Sistemik artritler

En az 2 hafta süren ve gün içerisinde en az 2 kez yükselen ateşe eşlik eden;

- 1- Eritematöz döküntü
 - 2- Genel lenf bezi büyüklüğü
 - 3- Hepatosplenomegali ve/veya splenomegali
 - 4- Poliserözit
-

Oligoartritler

Hastalığın ilk 6 ayında 1–4 eklem etki eden artritler. 2 alt sınıfta tanımlanır;

- 1- Sürekli oligoartrit: Hastalık süresince 4’den fazla eklem etki etmeyen
 - 2- Uzamış oligoartrit: Oligoartiküler hastalığın 6. ayından sonra 4’den fazla eklem etki eden
-

Poliartritler (Romatoid faktör negatif)

Hastalığın ilk 6 ayında 5 veya daha fazla eklemi etkileyen artritler; RF testi negatif.

Poliartritler (Romatoid faktör pozitif)

Hastalığın ilk 6 ayında 5 veya daha fazla eklemi etkileyen artritler; ilk 6 ay içerisinde farklı 3 RF testinin en az 2 tanesi pozitif.

Psoriatik artritler

Tipik psoriatik cilt döküntüsü ile birlikte artrit veya artrit ve aşağıdaki ölçütlerden en az 2 tanesinin varlığı;

- 1- Daktilitis
 - 2- Tırnaklarda noktalanma veya onikolizis
 - 3- Birinci veya ikinci derece akrabalarda psoriasis
-

Entezit ile ilişkili artrit

Artrit ve entezit veya artrit ya da entezit ile birlikte aşağıdaki ölçütlerden en az 2 tanesinin varlığı;

- 1- Sakroilyak eklem duyarlılığı ve/veya enflamatuar lumbosakral ağrı
 - 2- HLA-B27 pozitifliği
 - 3- Erkeklerde 6 yaşın üzerinde başlangıç
 - 4- Akut (sempomatik) anterior üveyit
 - 5- Birinci derece akrabalarda ankilozan spondilit, entezitle ilişkili artrit, enflamatuar bağırsak hastalığıyla birlikte sakroileit, reaktif artrit (Behçet hastalığı) veya akut anterior üveyit öyküsü
-

Sınıflandırılmayan artritler

Yukarıdaki ölçütlerin hiçbirini karşılamayan artritler veya aşağıdaki ölçütlerden en az 2 tanesinin varlığı;

- 1- Birinci derece akrabalarda psoriasis veya psoriasis öyküsü
 - 2- Erkeklerde 6 yaşından sonra HLA-B27 pozitifliğinde artritler
 - 3- Birinci derece akrabalarda ankilozan spondilit, entezitle ilişkili artrit, enflamatuar bağırsak hastalığıyla birlikte sakroileit, reaktif artrit (Behçet hastalığı) veya akut anterior üveyit öyküsü
 - 4- En az 3 ay içinde 2 veya daha fazla IgM romatoid faktör varlığı
 - 5- Hastada sistemik JIA varlığı
-

JIA: Jüvenil idyopatik artrit, HLA: insan lökosit antijeni, Ig: İmmünglobulin.

JIA tedavi edilmediğinde, eklem hasarı nedeniyle engellilik, büyüme geriliği, kronik iridosiklit nedeniyle körlük ve hatta sistemik JIA'da çoklu organ yetmezliği ve ölüm ile sonuçlanabilir (15, 16).

2.1.1. Jüvenil idyopatik artrit ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi

Tanımlanmış kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörleri varlığında ortaya çıkan klinik tablo ile aterosklerotik süreçler çocukluk döneminde başlar. Aterosklerotik vasküler değişimin gösterildiği çocuk ve genç yetişkinlerdeki çalışmalar, risk faktörlerinin sayısı ve yoğunlukları ile ilişkilidir (17, 18). Birçok çocuk için vasküler tutulumun derecesi daha azdır ve ilerleme hızı yavaştır. Zıt olarak, homozigot hiperkolesterolemi, çocuklarda klinik koroner olayların ortaya çıkması gibi bazı kronik pediatrik durumlar, ilerlemiş ateroskleroz ile ilişkilidir. JIA gibi kronik enflamatuvar hastalıklar ise erken KVH için yüksek risk oluşturan pediatrik durumlar olarak değerlendirilmektedir (19, 20).

JIA, periferik eklemleri de kapsayan kronik ve aşındırıcı sinovit ile karakterize, sistemik enflamatuvar bir hastalıktır. JIA'lı hastalarda, koroner kalp hastalığının prevalansında artış ve yüksek kardiyovasküler mortalite oranları görülmektedir. Bu hastalarda KVH için risk artışı, aterosklerozisin sonucudur (21).

Ateroskleroz, arterlerin kronik enflamatuvar hastalığıdır. İskemik kalp hastalığı, serebral dolaşım bozuklukları veya periferik arterlerin dolaşım bozuklukları şeklindeki aterosklerotik süreçlerin klinik sonuçları, yetişkin popülasyonda ortaya çıkar ancak aterosklerotik değişimler, çocukluk döneminde başlamaktadır (22).

JIA hastalarında hızlanmış aterogenezin ve artmış koroner kalp hastalığının nedenleri aktif bir araştırma alanıdır. Epidemiyolojik gözlemler, klasik aterosklerotik risk faktörleri haricindeki diğer mekanizmaların da JIA'da görülen kardiyovasküler komplikasyonların artan prevalansında rol oynayabileceğini göstermektedir (3).

JIA'nın klinik seyri ve tanısı değişkendir. Modern yaklaşımlar ile hastalık remisyonuna daha fazla ulaşılmaktadır ancak birçok hasta için JIA, uzun dönem immuno-düzenleyici tedavi gerektiren ve yaşam kalitesine belirgin şekilde etki eden bir hastalıktır. Araştırmalar, JIA'lı yetişkinlerin en az üçte birinin dirençli bir aktif hastalığa sahip olduğunu ve genellikle poliartriküler seyrettiğini bildirmektedir (23,

24). Sürekli sistemik enflamasyonun aterosklerozu ilerlettiği bilindiğinden, JIA'lı bireylerin ve özellikle de dirençli enflamasyonu olanların KVH riski altında olabileceği bildirilmektedir (13).

Yetişkin romatoid artrit (RA) hastalarıyla yapılmış çalışmalara göre ateroskleroz, RA hastalarında ölümlerin temel nedenidir (25–28), yüksek mortalitenin %35-50'si KVH'lerden kaynaklanmaktadır (25, 26) ve yaşam beklentisinin 5–10 yıl azalmasına neden olmaktadır (25–28).

RA'lı hastalarda KVH'ların, genel popülasyondan daha erken yaşta ortaya çıktığı görülmektedir, (en azından ilk aşamalarda) sıklıkla asemptomatiktir ve geleneksel risk faktörlerine ek olarak da spesifik risk faktörlerini kapsamaktadır. Özellikle yüksek kardiyovasküler mortalite ve morbidite, kronik enflamasyon, otoimmün hastalığın süresi, aktivitesi ve immunosupresif tedavinin [glukokortikoidler ve metotreksat (MTX)] etkileri ile açıklanabilir (29). Wolfe ve ark. (30), düşük hastalık aktivitesi ve kısa hastalık süresinin RA'da daha iyi sonuçlar ile ilişkili olduğunu gözlemlemiştir.

RA ve aterosklerozun enflamatuvar hastalıklar olması nedeniyle her ikisi de çeşitli yaygın patojenik mekanizmaları paylaşabilir (26, 27, 31–33). RA, ilerlemiş KVH için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (25, 27, 28, 34, 35). RA'da KVH mortalitesi artışına yol açan mekanizmalar, hastalığın oldukça erken dönemlerinde görülebilir (35). Çeşitli çalışmalar, RA ile ilişkili aterosklerozda enflamasyonla bağlantılı risk faktörlerine işaret etmektedir (26, 27, 31, 33–36).

2.1.2. Juvenil idyopatik artrit ve enflamasyon

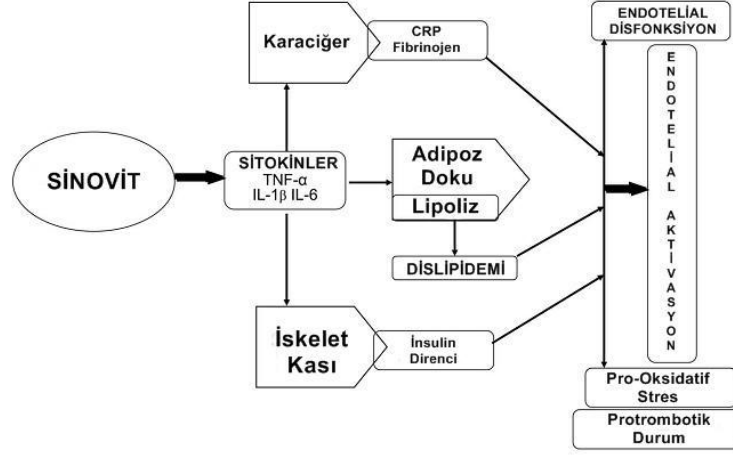
RA hastalarında yüksek KVH mortalitesi, ileri derecede sistemik enflamasyon nedeniyle ortaya çıkmaktadır (25). Yüksek enflamasyona sahip olan aktif RA, aterosklerozun ilerlemesine ve RA'da artmış KVH morbidite ve mortalitesine yol açabilir (36).

Epidemiyolojik gözlemler, enflamasyon ile kardiyovasküler olaylar arasında bağlantı olduğunu ve klasik risk faktörlerinin yanı sıra lupus eritematosus (SLE) ve RA gibi hastalıklarda, hastalığa özgü faktörlerin de aterosklerozu ilerlettiğini bildirmektedir (37–39). Otoimmün hastalıklarda görülen risk artışı, damar sistemi

üzerine sistemik enflamasyonun doğrudan veya dolaylı etkisi nedeniyledir (40). Kronik enflamasyonun bağımsız olarak, kendi başına veya geleneksel olmayan risk faktörleri ile birlikte etki edebileceği gösterilmiştir (28, 41). RA ve diğer otoimmün kronik enflamatuar hastalıklar, geleneksel ve (enflamasyon, dislipidemi, homosistein, oksidatif stres, trombotik değişkenler, insülin direnci ve otoantijenler gibi) geleneksel olmayan/hastalıkla ilişkili risk faktörleri arasındaki ilişkinin anlaşılmasını sağlayabilir (42).

JIA'lı bireyler için artmış kardiyovasküler risk patogenezi, enflamasyonun etkisi üzerine kurulabilir. JIA'da bazı alt türlerinde (özellikle sistemik ve poliartriküler JIA) daha belirgin olmakla birlikte sistemik enflamasyon görülebilir (13) ve kandaki enflamatuar gösterge düzeylerindeki artış ve hastalığın eklem dışı belirtileri ile ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.1) (21). Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin (IL)-1 ve IL-6 gibi sinovyal dokuda üretilen pro-enflamatuar sitokinler, sistemik dolaşıma salınabilir. Dolaşımdaki bu sitokinler; endotel disfonksiyon, insülin direnci, dislipidemi, protrombotik etkiler ve pro-oksidatif stresi kapsayan proaterojenik değişimleri ortaya çıkartarak, yağ dokusu, iskelet kası, karaciğer ve vasküler endotel de dahil olmak üzere organ fonksiyonlarında değişime yol açabilmektedir (39). JIA'nın patogenezinde pro-enflamatuar sitokinlerin önemi, TNF- α baskılanması (43) ve sistemik alt tipte IL-1, IL-6 blokajının (44, 45) yararlı tedavi edici etkisiyle desteklenmektedir (13).

Romatoid Artrit : Hızlanmış aterogeneze yol açan mekanizmalar



Şekil 2.1. Sinovyal dokudan salınan sitokinler ve diğer enflamatuar araçların yol açtığı pro-enflamatuar olaylar (5)

CRP: C reaktif protein, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , IL: İnterlökin

Kronik enflamasyonun aterosklerotik plak oluşumunda önemli bir rol oynadığı anlaşılmıştır (39, 46, 47) ve bu süreçte asıl neden olarak nitrik oksit sentaz tarafından üretilen nitrik oksitte (NO) azalma ile karakterize olan endotel disfonksiyon görünmektedir. Asimetrik dimetil arjinin (ADMA), NO sentazın endojen inhibitörüdür ve kardiyovasküler risk için yeni bir gösterge olarak ortaya çıkmıştır; RA hastalarında plazma ADMA düzeyinin yüksek olduğu güncel olarak gösterilmiştir (48).

Son yıllarda, genel popülasyonda birçok biyolojik gösterge kardiyovasküler risk ile ilişkilendirilmiştir (49). Bu kardiyovasküler biyolojik göstergeler, (geleneksel risk faktörlerine zıt olarak) yeni kardiyovasküler risk faktörleri olarak tanımlanabilir. Örneğin; monosit kemoatraktan protein-1'in, vasküler adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ve intraselüler adezyon molekülü 1 (sICAM-1) gibi adezyon moleküllerinin düzeyleri, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında, RA'da yüksek bulunmuştur ve karotid intima kalınlığı ölçümleri ile koreledir (50). Ayrıca, JIA'da sICAM-1, E-selektin ve P-selektin gibi adezyon moleküllerinin düzeylerinde artış bildirmiştir (51). Bu biyolojik göstergelerin bu hasta grubunda gelecekteki kardiyovasküler risk ile bağlantısını değerlendirmede daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (13).

Kronik olarak sitokin düzeylerindeki artışın enflamasyona yol açabilmesi, yıllar içerisinde vasküler bozulmaya ve uzun vadede de endotel hasara neden olabilir (52). Primer sistemik vaskülitli olan hastalarda ciddi endotel disfonksiyon varlığının ve vaskülitte sekonder endotel disfonksiyonun JIA hastalarında ateroskleroz gelişiminin altında yatan mekanizma olabileceği bildirilmiştir (53).

2.1.3. Jüvenil idyopatik artrit ve ateroskleroz

Ateroskleroza katkıda bulunan temel mekanizmalar Tablo 2.2’de özetlenmiştir. Çeşitli temel romatizmal hastalıklarda gelişen ateroskleroz süreci, kapsamlı şekilde tanımlanmıştır (29, 54, 55).

Tablo 2.2. Romatoid artrit ve ateroskleroz için risk faktörleri (29, 36)

A. Arterial kan akışının azalmasına veya yok olmasına yol açan lezyonlar

1. Plak
2. Arter duvarının kalınlaşması ve sertleşmesi
3. Tromboz

B. Lezyon oluşumundaki mekanizmalar

1. Geleneksel
 - Yaş
 - Sigara kullanımı
 - Lipid profili
 - Sedanter yaşam
2. Enflamatuvar
 - Akut faz proteinleri (CRP, fibrinojen)
 - Otoantikorlar (RF, anti-oxLDL)
 - Proaterojenik sitokinler (Th0/Th1 tipi)
 - Kemokinler
 - Anjiogenik büyüme faktörleri
 - Matriks yıkıcı metalloproteinazlar
 - Hücre adezyon moleküle ekspresyonunda artış
 - Hiperhomosisteinemi
 - Defektif apoptoz
3. Dislipidemi ile birlikte lipid ve dokuların kronik oksidatif hasarı
4. İmmün yanıtlar
5. Fibroblastların/düz kasların proliferasyonu
6. Tromboz
7. Arter duvarlarında plak, hipertrofi nedeniyle tıkanma ve trombus
8. İyatrojenik
 - Metotreksat – çift yönlü?
 - Kortikosteroidler – çift yönlü?

CRP: C reaktif protein, RF: romatoid faktör, oxLDL: okside düşük dansiteli lipoprotein

Ateroskleroz ile RA ve SLE gibi otoimmün hastalıkların patogeneğinde yer alan enflamasyon mekanizmaları arasında birçok paralellik ortaya çıkmaktadır. Her ikisinde de makrofaj, B hücreleri, T hücreleri ve endotel hücrelerin aktivasyonu, Th1/Th2 oranında değişim ve enflamatuvar sitokinlerde artış olmaktadır (56).

Otoimmün hastalıklarda görülen kronik enflamasyon ve immün düzensizliğin etkileri, endotel aktivasyonu ve endotel disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur (42).

Amerikan Kalp Birliği, Amerikan Pediatri Akademisi'nin onayı ile Aralık 2006'da bir rehber yayınlamış ve ailesel hiperkolesterolemi, diyabet, kronik böbrek hastalığı, geçirilmiş neoplastik hastalık, Kawasaki hastalığı, konjenital kalp hastalığı, kalp transplantasyonu öyküsü ve kronik enflamatuar hastalık gibi tıbbi problemleri olan çocukları, KVH için yüksek risk altındaki çocuklar olarak tanımlamıştır (19). Bu hastalıklar, risk düzeylerine göre 3 gruba ayrılmıştır ve kronik enflamatuar hastalıklar, orta düzey risk taşımaktadır (22).

2.1.4. Endotel disfonksiyon

Endotel; vasküler sağlığın, trombosit aktivitesinin ve trombozun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Normal endotelin özellikleri, antitrombotik ve antikoagülan dengenin korunmasını mümkün kılmaktadır. Vasküler endotel hasar, aterosklerozdaki temel olaydır ve endotel disfonksiyon ile ilişkilidir (32, 57).

Kronik sistemik enflamatuar süreç, vasküler endotel üzerine olan etkisiyle aterosklerozu başlatır (58). Endotel, kardiyovasküler fonksiyonun temel düzenleyicisidir ve vasodilatasyon, platelet agregasyonunun önlenmesi, antikoagülan ve profibrinolitik etkilere sahip olma ve anti-enflamatuar etki gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla atero-koruyucu rolünü sürdürür (59). RA hastalarında kardiyovasküler riskin artması, endotel disfonksiyon ve ilerlemiş ateroskleroz ile sonuçlanır. RA'nın kendisi, preklinik ateroskleroz ve erken dönem koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür (60, 61).

Russell Ross (32), 1999 yılında aterosklerozun enflamatuar etiolojisi hipotezini yayınlamıştır. Bu hipoteze göre, ateroskleroz gelişiminde ilk aşama, endotel disfonksiyondur. Enflamatuar reaksiyon, endotel hücreler üzerine oksidatif olarak değişmiş düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün etkisi ile doğrudan başlar. Lenfositler, makrofajlar, kemokinler, sitokinler, büyüme faktörleri ve proteolitik enzimler, aterosklerotik plak gelişiminde önemli bir rol oynar. IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proenflamatuar sitokinler, aterosklerotik lezyonların gelişimi ve

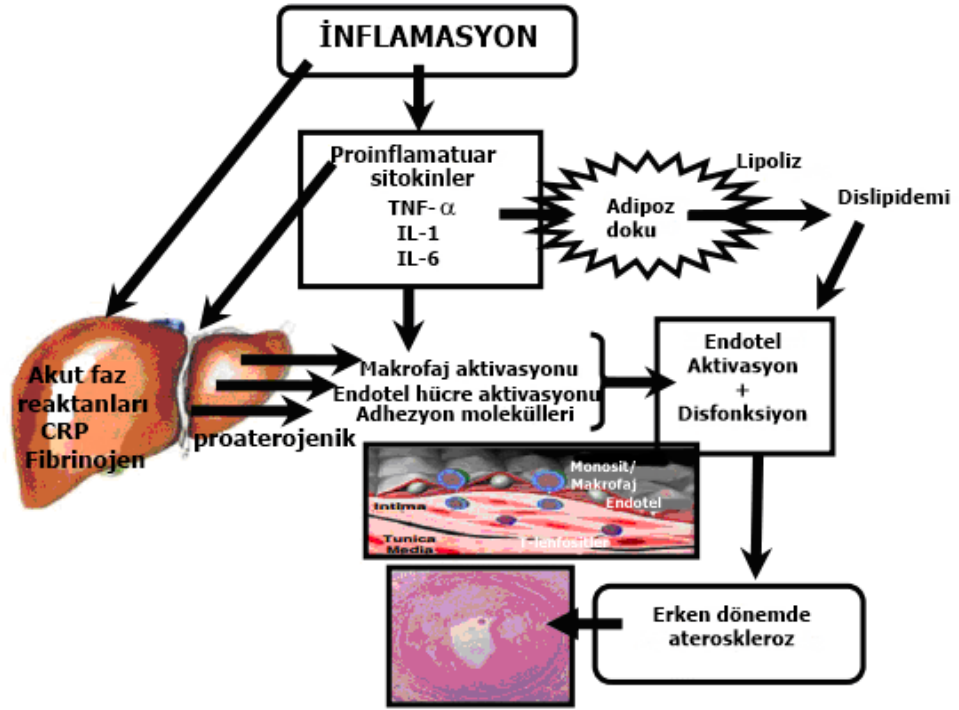
ilerlemede önemli bir rol oynamaktadır. Enflamatuar süreç, C reaktif protein (CRP) gibi akut faz proteinlerinin düzeylerinde artış ile de gösterilir (22).

Endotel disfonksiyon, yapısal aterosklerotik lezyonların oluşumundan çok daha önce ortaya çıkan, ateroskleroz gelişiminde erken dönemdeki anahtar olaydır (42) ve kardiyovasküler sağlığın “barometresi” gibi hareket ederek, yapısal vasküler duvar hasarından önde gelir. Akut enflamasyon, hem NO hem de endotel kökenli hiperpolarize faktörün vasküler salınımını değiştirebilen pro-enflamatuar sitokinlerin etkisi aracılığıyla, endotel fonksiyona engel olabilir (62). Enflame eklemlerden kronik sitokin salınımı, RA’da endotel hücreler tarafından adezyon moleküllerinin artan üretiminde yer alır ve doğrudan veya insülin duyarlılığı, CRP ve karaciğerde fibrinojen üretimi üzerine etkileri aracılığıyla endotel fonksiyonu bozabilir (50). Hayvan artrit modelinde adezyon molekülü P-selektinin, enflame endotelde plateletlerin hızlı birikimine aracılık ettiği ve endotel hücre etkileşimlerinde artış için temel bir yapı sağladığı bildirilmiştir. TNF- α , hem RA hem de ateroskleroza enflamatuar sürecin başlamasında ve ilerlemede anahtar bir role sahiptir. TNF- α , endotel nitrik oksit sentaz (eNOS) mesajcı RNA’yı doğrudan bozarak ve fosforilasyonu baskılayarak, eNOS’ın aktivasyonunu ve böylelikle de kan damarlarının akışa bağlı gevşemesi için esansiyel olan NO’i engeller (63). Endotel disfonksiyonun özelliği, NO’ün üretiminde veya aktivitesinde azalma nedeniyle NO aracılı endotel bağımlı vasodilatasyonun bozulmasıdır (61, 64).

Kronik enflamasyon ve endotel disfonksiyon, aterosklerotik sürecin her aşamasında anahtar rol oynar. Kardiyovasküler risk faktörlerinin etkisi altında enflamasyon, endotelden salınan adezyon molekülleri ICAM-1, VCAM-1 ve monositlerin tutunmasını ilerletir. Adezyon moleküllerinin ekspresyonu, TNF- α , IL-1, CRP ve CD40/CD40 ligant etkileşimi gibi pro-enflamatuar araçlarla uyarılır. Tüm bu araçlar, RA gibi otoimmün hastalıklarda yüksek miktarda görülmektedir ve endotel üzerine hasar verici etki ortaya koyarlar (Şekil 2.2). RA ve SLE gibi sistemik otoimmün hastalıklarda, endotel disfonksiyonun ortaya çıktığı görülmektedir (65). Güncel çalışmalar, KVH risk faktörü olmayan genç-orta yaşlı, hastalığın erken aşamalarındaki RA hastalarında bozulmuş endotel fonksiyonu göstermiştir (66).

Vasküler fonksiyona zarar verebilen enflamasyonu gösteren benzer sonuçlar, SLE’de de rapor edilmiştir. Bu gözlemler, RA ve SLE gibi otoimmün hastalıklarda

kronik enflamasyonun endotel disfonksiyona, sonrasında ise ateroskleroz ve kardiyovasküler olaylara yol açabileceğini göstermektedir. Ayrıca hem RA hem de SLE’de hastalık süresi ve hastalık aktivitesi, ilerlemiş ateroskleroz ile ilişkilidir. Bu nedenle daha şiddetli enflamasyon, daha şiddetli aterosklerotik süreç anlamına gelmektedir. Bu durum, uzun hastalık süresine ve artmış eritrosit sedimentasyon hızına (ESH) sahip RA hastalarında koroner kalsifikasyon prevalansı ve şiddetinin arttığını gösteren birçok çalışmanın sonucunda bildirilmiştir (66). Diğer bir çalışmada, sürekli akut faz reaktanı artışının eşlik ettiği ve diğer ekstra-artiküler bulguları olan RA hastalarında, yüksek kardiyak mortalite gösterilmiştir (25, 42).



Şekil 2.2. Enflamasyonun aterogenezi ilerletme yolları (42)

CRP: C reaktif protein, TNF- α : Tümör nekrozis faktör- α , IL: İnterlökin

2.1.5. Jüvenil idyopatik artrit ve C reaktif protein

CRP, genel popülasyonda ateroskleroz için risk artışı açısından tutarlı bir göstergedir. Otoimmün hastalığı olan hastalar arasında yüksek CRP düzeyleri, RA ve SLE gibi hastalıklarla uyarılan sistemik enflamasyonla korale olan artış ile karışmaktadır (29).

RA veya JIA gibi kronik enflamatuvar hastalıklar, çoklu etiyojijiye ve patogeneze sahiptir. Son yıllarda, başta SLE ve RA olmak üzere sistemik bağ dokusu hastalıklarında aterosklerotik enflamatuvar süreçler ve enflamatuvar değişimler arasındaki benzerlik dikkat çekmektedir. RA'nın seyrindeki sürekli yüksek CRP değerleri, KVH nedeniyle ölüm riskini arttırmaktadır (67). CRP, kardiyovasküler olaylar için bağımsız ve çok güçlü bir tanısal etmen olarak tanımlanmaktadır. CRP, sadece yayılmış enflamatuvar reaksiyon için bir gösterge değildir, aynı zamanda aterosklerozun patogenezinde yer alan bir aracıdır. CRP, yetişkin RA'lı hastalarda karotid intima duvar kalınlığı ile ölçülen subklinik ateroskleroz ve klinik olarak KVH olay varlığı ile korale bulunmuştur (21, 22).

Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, enflamasyon göstergeleri ve kardiyovasküler olay riski arasında güçlü ve tutarlı bir ilişki ile yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP)'nin kardiyovasküler olaylara işaret eden tüm enflamatuvar ve lipid göstergeleri arasında en güvenilir ve en baskın olanı olduğunu göstermektedir (68). Risk faktörü olan ve olmayan erkeklerde miyokard enfarktüsü ve inme için CRP düzeyinin bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir (69). CRP, enflamatuvar otoimmün hastalıklarda yaygın bir şekilde ölçülen akut faz proteinidir ve hem aterosklerotik lezyonların erken dönemdeki oluşumuna hem de stabil olmayan plakların gelişimine aktif ve doğrudan bir katılımcıdır (42).

Ateroskleroz gelişimi üzerine CRP'in biyolojik etkisi, lezyon büyümesi ve gelişiminde yer alan hücreler üzerine CRP'nin doğrudan etkisini ve kompleman sistem gibi immünite ve enflamasyonda rol alan, diğer faktörlerin karmaşık bir ağını kapsamaktadır. Güncel çalışmalar, CRP'nin proaterojenik özelliklere sahip olduğunu göstermiştir (Şekil 2.2); kompleman sistemi aktive eder, monosit kemotaktik protein-1'in endoteli üretimini, endotelin-1 (ET-1)'in ve IL-6'nın salınımını uyarır, adezyon moleküllerini (ICAM-1, VCAM-1, selektinler) artırır, LDL kolesterolün makrofaja alımına aracılık eder ve doku elemanının monosit üretimini uyarır (42).

2.1.6. Jüvenil idyopatik artrit ve dislipidemi

JIA'lı çocuklarda lipid metabolizması disfonksiyonu görülmektedir (22) ve lipid profili değerlendirilmiştir ancak farklı sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 2.3) (13). Ilowite ve ark. (72), JIA'lı hastalarda yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyinde düşüş ve LDL kolesterol düzeyinde artış bildirmişlerdir. Bu anormallik, sistemik JIA'da ve yüksek hastalık aktivitesine sahip hastalarda daha sık görülmektedir. Benzer gözlemler, 26 JIA'lı Yunan çocukla yapılmış bir çalışmada da gözlenmiştir (73). Düşük HDL kolesterol ve artmış trigliserit düzeyleri aktif JIA'lı çocuklarda görülmüştür ancak inaktif hastalığı olanlarda gözlenmemiştir. Bunun tersine, JIA'lı 51 çocuğun sağlıklı kontrollerle kıyaslandığı bir çalışmada, düşük HDL kolesterol ve aynı zamanda da düşük LDL kolesterol ve trigliserit düzeyi bildirilmiştir (74). Diğer bir çalışmada, LDL kolesterolde azalmanın haricinde herhangi bir anlamlı anormallik saptanmadığı belirtilmiştir (75). Marangoni ve ark. (71), poliartiküler JIA'lı hastalarda HDL kolesterol düzeyinde düşme bulmuştur ancak hastalık aktivitesi veya süresi ile ilişkili değildir. Breda ve ark. (70), oligo ve poliartiküler JIA tanısı almış 38 puberte dönemi öncesindeki çocuğun açlık lipid profilini kontrol grubuyla kıyaslamışlardır. Toplam kolesterol, trigliseritler ve LDL kolesterol, JIA grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ve HDL kolesterolde farklılık gözlenmemiştir. Alt tipler ve hastalık aktivitesi ile ilişki açısından analiz yapılmamıştır.

Tablo 2.3. Jüvenil idyopatik artritte lipid profilindeki anormallikler (70–75)

	JIA alt tipleri (n)	N	Kontrollerle kıyaslandığında JIA'da lipid profili	İlaç tedavisi
Ilowite ve ark. (72)	Sistemik (9) Oligoartriküler (15) Poliartriküler (11)	35	↓ Total kolesterol ↓ LDL ↓ HDL ↑ Trigliserit ↑ VLDL	6 ay içinde kortikosteroid kullananlar dahil edilmemiş
Tselepis ve ark. (73)	Poliartriküler (11) Oligoartriküler (8) Sistemik (3)	26	↓ HDL ↑ Trigliserit ^a	NSAID (23) MTX (10) Metilprednisolon (6)
Goncalves ve ark. (74)	Oligoartriküler (22) Poliartriküler (17) Sistemik (12)	51	↓ HDL ↑ Trigliserit ↑ VLDL	MTX NSAID Klorokinon Sistemik steroidler
Bakkaloglu ve ark. (75)	Oligoartriküler (19) Poliartriküler (16) Sistemik (2)	37	∨ Total kolesterol ∨ Trigliserit ∨ HDL ↓ LDL	Steroid tedavisi alan hasta bulunmamakta
Marangoni ve ark. (71)	Sadece poliartriküler	28	↓ HDL ↑ LDL ↑ Trigliserit ↑ Total kolesterol	Steroidler Klorokinon MTX/AZA (12) Biyolojik ilaç kullanan yok
Breda ve ark. (70)	Oligoartriküler Poliartriküler	38	↑ Total kolesterol ↑ LDL ↑ Trigliserit ∨ HDL	Tek başına NSAID/DMARD (özellikle MTX) (22) Etanersept (16)

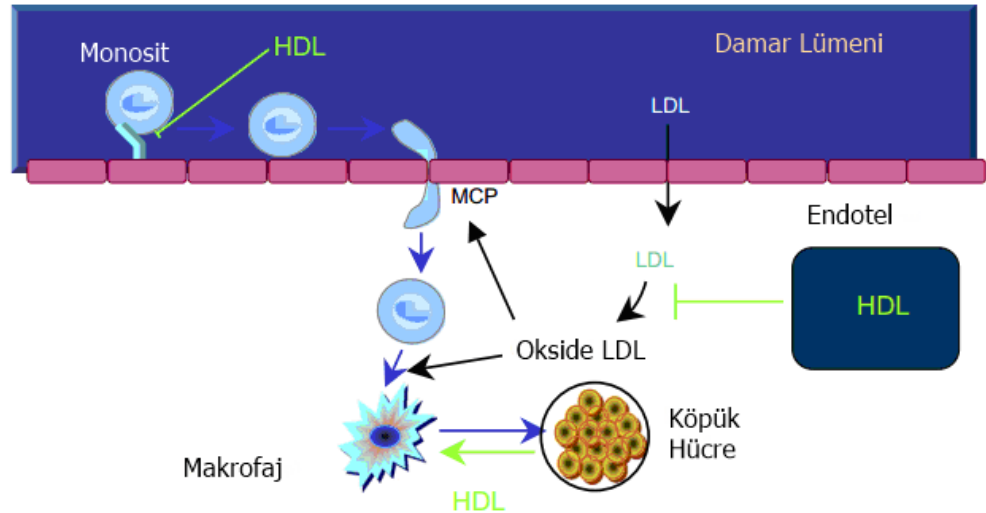
↓: kontrollerle kıyaslandığında JIA'da düşme; ↑: kontrollerle kıyaslandığında JIA'da artış; ∨: JIA ve kontroller arasında fark gözlenmemiş. ^aTrigliserit artışı, sadece aktif JIA'lı hastalarda görülmüştür.

JIA: Jüvenil idyopatik artrit, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol, NSAID: Steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar, MTX: Metotreksat; DMARD: hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar

Çalışmalar arasındaki farklı sonuçların nedeni açık değildir ancak, kan lipid fraksiyonları üzerine etkisi olabilen hastalık alt tipi ve hastalık aktivite düzeyleri ile lipid profilinde görülen değişimler bağlantılıdır (76). Ek olarak, enflamatuar artritte lipid profili değerlendirilirken, çeşitli ilaç tedavileri de karıştırıcı olabilir. Klorokin tedavisi, yüksek HDL kolesterol düzeyleri ile ilişkilidir (77); kortikosteroid tedavisi, tüm lipid fraksiyonlarını arttırabilir ve RA'da yapılmış güncel bir meta-analize göre

TNF- α baskılayıcı tedavi de artmış HDL kolesterol düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (78).

HDL kolesterolün genellikle ateroskleroza karşı koruyucu olduğu açık bir şekilde bilinmektedir (79). LDL kolesterol ve trigliserit düzeyi düşerken, HDL kolesterol düzeyinin artması, uzun yıllardır tedavi hedeflerindedir. HDL kolesterolün plak oluşumundan koruyucu rolü, Şekil 2.3’de gösterilmiştir. Şeklin üst kısmında, fonksiyonel HDL kolesterolün endotel hücreler üzerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu bastırdığı; şeklin alt kısmında ise büyük oranda taşıdıkları apolipoprotein A (ApoA) molekülleri aracılığıyla, ters yönde kolesterol taşınmasına yardım ettiği görülmektedir. ApoA, kolesterolü köpük hücreden makrofaj içerisine veya arter duvarının dışına taşır. Sonuç olarak fonksiyonel HDL kolesterol, LDL kolesterolü oksidasyondan korumada önemli bir role sahiptir ve böylelikle okside LDL kolesterolün azalan miktarı, plak oluşumunda önemlidir. Bu antioksidan etki, HDL kolesterol parçası üzerinde taşınan özellikle de paraoksonaz 1 (PON 1) gibi bazı enzimler sayesinde gerçekleşir (29).



Şekil 2.3. Plak oluşumunu önlemede HDL kolesterolün rolü (29)

HDL kolesterol, en az 3 süreçte yer alır. Endotel hücre yüzeyleri üzerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır, antioksidan enzimler (özellikle paraoksonaz 1) sayesinde LDL kolesterolün oksidasyonunu önler ve HDL kolesterol üzerinde özellikle apolipoprotein A1 aracılığıyla köpük hücrelerden kolesterolü temizleyerek, ters kolesterol taşınmasına katılır.

Bazı durumlarda HDL kolesterolün normal fonksiyonunu göstermediği, normal koruyucu kapasitesinin bozulabildiği ve koruyucu olmaktan çok pro-enflamatuar hale gelebildiği güncel olarak bildirilmiştir. Örneğin; cerrahi müdahale sonrasında HDL kolesterol, 2 hafta süresince koruyucu kapasitesini kaybedebilir. Bu durum, akut enfeksiyonlarda da ortaya çıkmaktadır. Koroner arter hastalığı olan bir grup hastanın tüm standart lipid ölçümleri normal saptanmıştır ancak (normal sınırlarda olmasına rağmen) HDL kolesterol, LDL kolesterol oksidasyonundan korumada yetersizdir (29).

Normal koruyucu HDL kolesterol molekülleri, stres ve enflamasyon durumunda değişir. ApoA1 ve PON miktarı azalarak, okside enflamasyon ürünleri ve akut faz reaktanları serum amiloid A ve seruloplazmin ile kısmen yer değiştirir. Koruyucu HDL kolesterolün pro-enflamatuar HDL (piHDL) kolesterole dönüşümünde ana süreç, muhtemelen HDL kolesterol molekülünün peroksidasyonudur (29).

Güncel veriler, kronik enflamasyon durumu olan otoimmün romatolojik hastalıkların, piHDL kolesterol ile ilişkili olduğunu ve piHDL kolesterol varlığının, ateroskleroz gelişimi için ek bir risk faktörü olabileceğini bildirmektedir. Bir çalışmada SLE (n=150), RA (n=48) hastaları ve yaş açısından eşleşmiş sağlıklı kontrol grubundan HDL kolesterol izole edilip değerlendirilmiştir. Değerlendirmede LDL kolesterol oksidasyonuna ve piHDL kolesterole floresans yöntemiyle bakılmıştır. piHDL kolesterole sahip olan SLE hastalarının oranı (%45), RA hastalarından (%20) ve her iki hasta grubu da sağlıklı kontrollerden (%4) anlamlı ölçüde fazla saptanmıştır. Çalışmada ilginç olarak SLE hastalarında piHDL kolesterol varlığının, hastalık aktivitesiyle korele olmadığı ve hastalık aktivitesi değişimine rağmen piHDL kolesterol düzeylerinin dalgalanma göstermediği görülmüştür. Bu gözlem, kronik otoimmün hastalığı olanlarda, düşük düzeyde enflamasyonun dahi HDL kolesterol parçalarının değişimi için yeterli olduğunu, bireyin koruyucu ya da piHDL kolesterole sahip olması açısından genetik etkilerin temel bir rol oynadığı sonucunu ortaya çıkartmıştır. Bu noktada, piHDL kolesterole sahip olan hastaların ateroskleroz için daha fazla risk altında olup olmadığı en önemli soruyu oluşturmaktadır (29). SLE hastalarıyla yürütülmüş güncel bir çalışmada (80),

ultrason değerlendirmesinde %90'ından fazlasının karotid plağına ve piHDL kolesterole sahip olduğu saptanmıştır (80).

2.2. Lipid Peroksidasyonu ve Malondialdehid

Serbest radikaller gibi oksidan moleküllerin, başta çoklu doymamış yağ asitleri olmak üzere çift karbon bağı içeren lipidlere saldırması, lipid peroksidasyonu olarak tanımlanmaktadır. Glikolipidler, fosfolipidler ve kolesterol, güçlü ve ölümcül olabilen peroksidatif değişimin bilinen en iyi hedeflerindedir. Ayrıca lipidler lipooksijenaz, siklooksijenaz ve sitokrom P450 enzimleri ile de okside olabilir. Hücreler, membran lipid peroksidasyonuna yanıt olarak onarma kapasitelerini kullanır ve sağ kalımı sürdürülebilir veya hücre ölümünü uyarabilir. Fizyolojik veya düşük peroksidasyon düzeyi altında antioksidan savunma sistemleri ya da antioksidan proteinlerin sentezini arttırmak için sinyal yollarını aktive ederek, hücreler varlıklarını sürdürülebilir. Daha yüksek lipid peroksidasyonu altında oksidatif stres onarım kapasitesi aşılır, hücre apoptozu uyarılır ve moleküler hücre hasarı gelişir (81, 82).

Lipid peroksidasyonu sonucunda birçok farklı oksidasyon ürünü oluşur. Lipid hidroperoksitleri, bu sürecin temel ürünleridir. İkincil ürünler olarak tromboksan A2 (83) aracılığı ile araşidonik asit ve çoklu doymamış yağ asitlerinin bozulmasıyla en son oluşan malondialdehid (MDA), lipid peroksidasyonunun en mutojenik ürünüdür (84). MDA, tiobarbitürik asit reaktif maddelerinin (thiobarbituric acid reactive substances, TBARS) kimyasal olarak belirlenmesiyle ölçölür (85).

Membran yapısının bozulması sonucunda oluşan MDA'nın, hücre içi sinyalleşmeyi ve gen ekspresyonunu etkilediğini bildiren çalışmalar mevcuttur. MDA, fosfolipidlerin, proteinlerin ve DNA'nın geri dönüşümsüz olarak değişmesine neden olur (86). Aşırı MDA üretiminin, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, kanser, KVH, diyabet ve karaciğer hastalıkları gibi patolojik durumlar ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (82, 87). Ayrıca MDA, kardiyomiyositlerin membran akışkanlığını ve potansiyelini azaltarak sitotoksik etki gösterebilir (88).

2.3. Homosistein

Son yıllarda endotel disfonksiyona yol açan etmenler arasında homosistein (Hcy) de yerini almıştır. İlk olarak 1962 yılında doğumsal Hcy metabolizması bozukluğu olan çocuklarda Hcy'nin çok yüksek düzeylerinin mental geriliğe ve sıklıkla kardiyovasküler bir olay nedeniyle erken ölüme yol açtığı tanımlanmıştır. Birkaç yıl sonra ise sistasyonin- β -sentaz enzimi bozukluğunun yüksek plazma Hcy düzeylerine ve bunun sonucunda da homosistinüriye neden olduğu bildirilmiştir. 1969 yılında McCully (89), yürüttüğü otopsi çalışmalarında fibröz plak oluşumu ve elastikiyetin kaybolması nedeniyle aterosklerozun ortaya çıktığını gözlemlemiş ve çok yüksek Hcy düzeylerinin, Hcy metabolizmasında genetik defekti olan bireylerde ciddi vasküler lezyonlara neden olduğu sonucuna varmıştır. Daha ileriki dönemlerde kan damarlarına yüksek Hcy ve thiolakton düzeylerinin toksisitesini gösteren in vivo deneyler ve endotel hücreler ile in vitro deneyler aracılığıyla Hcy'nin, türevlerinin ya da ürünlerinin, vasküler hasardan sorumlu olduğu sonucunu destekleyen bulgular elde edilmiştir (90). Aynı zamanda bu çalışmalar, koroner arter hastalığı olan bireylerde, sağlıklı kontrollere göre daha sık anormal Hcy metabolizması görüldüğünü ve Hcy'nin aterogenez için bir risk faktörü olabileceği hipotezini ortaya çıkartmıştır (5).

2.3.1. Homosistein metabolizması

Hcy, metiyoninin sisteine dönüşümü esnasında oluşan ara bir amino asittir ve bu tiyol için DNA kodu bulunmamaktadır (91). Remetilasyon döngüsünde yer alan ve kaynağı diyetel proteinler olan metiyonin, metiyonin adenzil transferaz ile S-adenozil metiyonine (SAM) dönüştürülür. SAM, sadece Hcy'nin remetilasyonunun ve transsülfürasyonunun önemli bir düzenleyicisi değil, aynı zamanda da nükleik asitlerin metilasyonu, kreatinin ve fosfotidilkolinin sentezi ve birçok nöro-düzenleyicilerin oluşumu için de metil grup vericisi olarak da görev yapmaktadır (Şekil 2.4). Adenzin trifosfat (ATP) ve metiyonin aktivasyonu aracılığı ile SAM'in S-adenozil homosisteine (SAH)'a demetilasyonu, azalan SAM varlığının hücrel büyüme, farklılaşma ve fonksiyonunu neden güçlü bir şekilde etkileyeceğini açıklayan süreçler için önemlidir. Bu nedenle eğer metiyonin ve SAM düzeyleri

İntraselüler Hcy fazla üretilirse plazma içine taşınmasına yol açar. Plazmada Hcy'in yaklaşık %70'i albumine bağlıyken; sadece %1'i serbest indirgenmiş yapıda bulunur ve kalan kısmı disüflitleri oluşturur. Tüm bu Hcy içeren türevlerin toplamı, toplam Hcy olarak adlandırılmaktadır (92). Açlık toplam Hcy düzeyi; 15 µmol/L altında ise referans aralığında (15 µmol/L, 95. persentildir), 15–30 µmol/L ılımlı hiperhomosisteinemi, 30–100 µmol/L orta düzeyde, 100 µmol/L üzeri ise şiddetli hiperhomosisteinemi olarak değerlendirilmektedir (5).

RA'lı hastaların %20-42'sinde hiperhomosisteinemi bildirilmektedir (93, 94). Hcy düzeyinin enflamasyonun şiddeti ile korale olduğu görülmektedir. Hiperhomosisteinemi, sitokin üretimi için sinoviyositlerin uyarılmasıyla enflamasyonu ilerletebilir (3, 95, 96).

2.3.2. Homosistein ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi

Bir meta-analiz çalışmasında 4000'den fazla birey değerlendirilmiş, Hcy'nin KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve popülasyonun %10'unun, yüksek Hcy nedeni ile risk altında olduğu sonucuna varılmıştır (97). Diğer bir meta-analizin sonuçlarına göre ise Hcy ve KVH arasındaki nedensel ilişki oldukça kuvvetlidir. Toplam Hcy düzeyinde 3 µmol/L azalmanın, iskemik kalp hastalığı riskini %16, derin ven trombozu riskini %25 ve inme riskini %24 azaltacağı bildirilmiştir (4, 98).

Hiperhomosisteinemi, aterogenezde anahtar faktör olabilir (99). Homosisteineminin hangi mekanizmayla ateroskleroza yol açtığı tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvanlarda Hcy uygulamasının vasküler hasara ve tromboza neden olduğu rapor edilmiştir. Daha önceki çalışmalar, endotel fonksiyonu değiştirme ve endotel hücelere zarar verme, endotele bağlanan doku plazminojen aktivatörünü değiştirme ve prostasiklin üretimini azaltma yolu ile Hcy'nin ateroskleroz patogenezinin katkıda bulunabileceğini bildirmiştir (100–102). Yüksek Hcy düzeyleri, vasodilatör ve antiplatelet etkilerini de kapsayarak, endotel kökenli NO üretimini bozabilir ve vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyarabilir (103–105). Hcy, platelet agregasyonunu da arttırabilir, koagülasyon faktörlerini (V, X ve XII) aktive edebilir ve bu nedenle de koagülasyon basamaklarını ve fibrinolizi etkileyebilir. Hcy'nin vasküler düz kas hücre proliferasyonunu arttırarak, damar

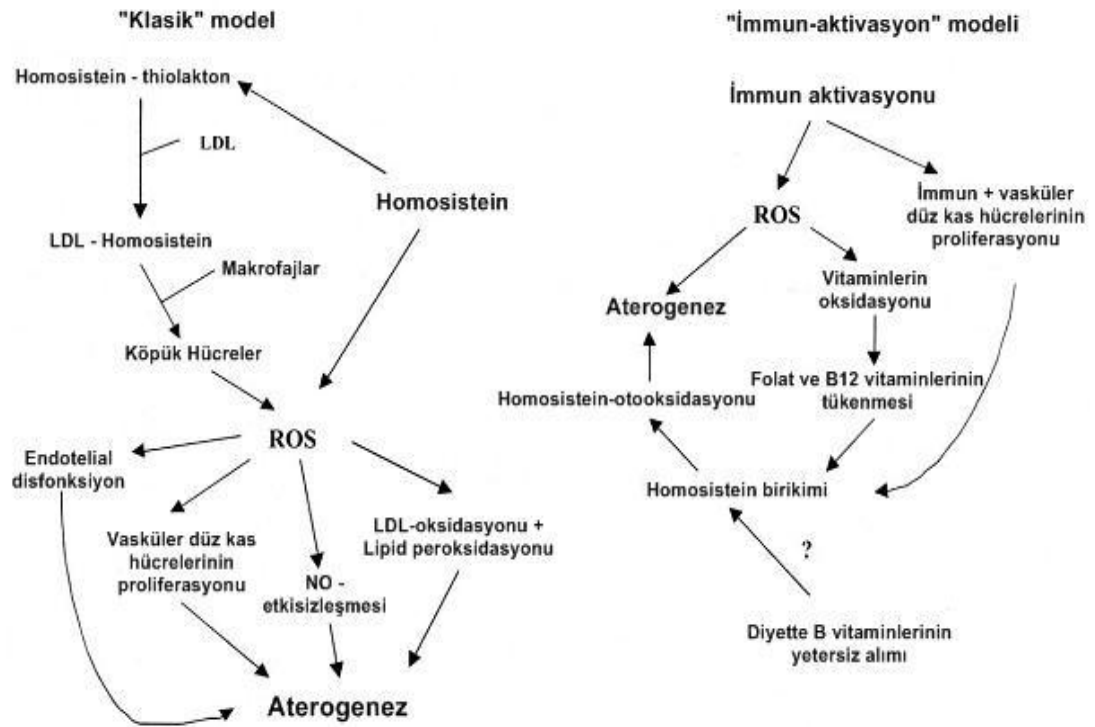
duvarları üzerine doğrudan etki ettiği bildirilmektedir. Hcy'nin platelet tutulumunu arttırması, pıhtılaşmayı önlemesi veya LDL kolesterol oksidasyonunu ilerletmesi, diğer etki mekanizmalardandır (106–108).

İmmun-endotel hücre etkileşiminin değişmesi: Hcy'nin ateroskleroz patogeneziye katkıda bulunabilmesi açısından olası mekanizmalardan biridir. Nötrofiller ve endotel hücreler arasındaki etkileşimin Hcy'den etkilendiği bulunmuştur ve bu durum endotel hücrelerin, lökositler tarafından yönetilen oksidatif değişimlerin hedefi haline gelmesini kolaylaştırabilir (5, 109).

Lökositlerin arter duvarına kemotaksisi ve birikimi, ateroskleroz gelişimi ile ilişkili enflamatuar süreçlerde kritik bir olay olabilir. Vasküler endotel, kemoatraktanların üretimini ve lökositlerin tutunması ve yer değiştirmesini düzenleyerek, immün sistemin önemli bir bileşeni olarak değerlendirilmektedir (110). Dolaşımda yüksek Hcy düzeyi, sadece vasküler endotel fonksiyonu değil, immün sistem hücrelerini de etkileyebilir. Nötrofiller gibi polimorfonükleer hücrelerin endotel hücrelere tutunması, akut enflamasyondaki temel olayken; T hücreleri gibi monosit ve lökositlerin endotel hücrelere tutunması, yağlı çizgilerin oluşumu, ateroskleroz gelişimi ile ilişkili enflamatuar süreçlerin başlamasında ve ilerlemesinde önemli bir aşama olarak bildirilmektedir (111). Ayrıca, aktive olmuş monositler ve makrofajlar tarafından üretilen IL-1, TNF- α , interferon gibi çeşitli enflamatuar sitokinler, lökositlerin endotele çekimini ve tutunmasını yöneten kemokinler, diğer sitokinler ve adezyon molekülleri için gen kodlamasını arttırmak amacıyla endoteli uyarabilir (102).

Bazı enzim defektleri, fizyolojik değişimler, olumsuz yaşam biçimi alışkanlıkları, Hcy yüksekliğinin nedenleri arasında sayılmaktadır. Bazı kronik hastalıklar da orta düzey hiperhomosisteinemi ile ilişkili görülmektedir. Orta düzeyde yükselmiş Hcy düzeyleri, nörodejeneratif hastalığı olan hastalarda ve romatoid artrit, Behçet hastalığı, Raynaud fenomeni, böbrek disfonksiyonu veya hipotiroidizm gibi hastalıklara sahip olanlarda görülmektedir. Hiperhomosisteinemi, RA'da sıklıkla gözlenmektedir ve tek nedeninin MTX kullanımı olmadığı bildirilmiştir (112). Azalmış B vitaminleri düzeyleri ile paralel olarak uyarılmış Th1-immun yanıt ve oksidatif stres görüldüğünden, immün aktivasyonun Hcy birikiminden sorumlu olabileceği bildirilmektedir (113). Neoptein veya TNF-R75 kD

gibi immün aktivasyon göstergelerinin yüksek kan düzeyleri tarafından hücrel immün sistemin uyarılması, bu hastalıkların seyrinde görülmektedir ve hastalarda Hcy birikimi, immün aktivasyon esnasında meydana gelen metabolik değişimlerin yan etkisi olarak görülebilir. Yaygın olarak kabul edilen görüşe zıt olarak Hcy'in, hastalık gelişimi ve ilerlemesi için birincil neden olmaktan çok immüno-düzenleyici aşamalardan kaynaklandığı düşünülmektedir (Şekil 2.5) (5).



Şekil 2.5. Hastalıkların patogenezinde homosisteinin rolünü gösteren 2 model (5)

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, ROS: Reaktif oksijen türleri, NO: Nitrik oksit

Hormonlar, anti-epileptikler ve MTX gibi ilaçların Hcy düzeyine etki ettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (112). MTX, dihidrofolat redüktazı engeller ve MTX benzeri antifolatlar, dihidrofolatın, tetrahidrofolata dönüşümünü engellediği için folatı tüketir (114). Bu durum, hücre fonksiyonu ve yeniden üretimi için gereken DNA ve RNA nükleotidlerinin sentezini azaltmaktadır. MTX, hücre üretimini baskıladığından dolayı, kanser, psoriasis veya romatoid artrit için tedavi olarak

kullanılmaktadır. Sulfasalazin, ralritreksed, trimetreksat, trimethoprim gibi diğer antifolatlar da büyük olasılıkla Hcy düzeyi üzerine benzer etkiye sahiptir (91).

2.4. B₁₂ Vitamini (Kobalamin)

Hcy yüksekliğinin en çok bilinen nedenlerinden biri folik asit ve B₁₂ vitamini (kobalamin) eksikliğidir. Addison 1849'da, farklı hastalarda diğer semptomların yanı sıra halsizlik ve huzursuzluğun eşlik ettiği, “aneminin belirgin türü”nü rapor etmiştir. Addison'un anemiyi yanlış bir şekilde adrenal hastalığa bağlaması nedeniyle hastalık, başlangıçta ölümcül seyirli bilinmektedir ve Bierner tarafından “pernisyöz anemi” adını alana kadar bu şekilde tanımlanmıştır (115).

B₁₂ vitamini ile ilgili çalışmalar, George Minot ve William Murphy'nin yüksek miktarda karaciğer tüketimiyle pernisyöz aneminin tedavi edilebileceğini keşfettikleri 1926 yılında başlamıştır ve bu çalışmalarıyla 1934 yılında Nobel Ödülü almışlardır (116). İkinci önemli katkı da Castle'ın, pernisyöz anemili hastaların karaciğer veya et tüketimleri sonrasında gastrik sıvıdaki “intrinsik faktör (IF)” ile birleştiğinde etkin bir şekilde yanıt verdiğini keşfetmesidir. Kobalaminin sentezi üzerine kristallografik çalışması ile yapısını açıklayan Hodgkin'in çalışması da Nobel ödülü kazanmıştır (115).

2.4.1. B₁₂ vitamininin kimyasal yapısı

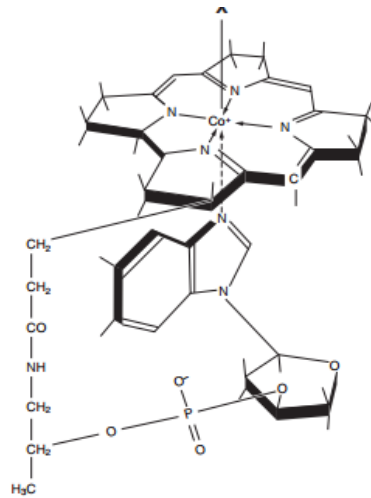
B₁₂ vitamini, bir nükleotid kalıntısına bağlı olan merkezi bir kobalt atomu ile porfirin benzeri makromolekülden oluşan, önemli bir metaloenzimdir (117). En son keşfedilen B vitaminidir. Bu vitamin, kompleks bir moleküldür ve adını, içerdiği eser element olan kobalttan (Co) ve çeşitli nitrojen atomlarından alır (118).

Kobalamin, korin ailesinden gelen organometalik bileşiktir ve yapısındaki tetrapirrol halkasının (korin) karakteristik özelliğine sahiptir ancak kobalamini farklı kılan özellik, molekül yapısında Co atomu bulunmasıdır ve yapısındaki pirol halkası, vitamin aktivitesine sahip olma veya olamama durumunu belirler. (119, 120). Doğasındaki kobalt-karbon (Co-C) bağı, memelilerdeki çeşitli enzimatik sistemlerde

kofaktör olarak etki etmeye uygun molekül yapısı kazandıran, özgün kimyasal özellikler sağlamaktadır (119).

B₁₂ vitamini, kofaktör türleri metil-, hidroksi- ve deoksiadenosil-kobalamin yapıları ile neredeyse tamamen hayvansal besinlerde bulunur. Bitkiler tarafından sentezlenmediği gibi insanlar da yeterli kobalamin depolarını korumak için hayvansal besinlere bağımlıdır (121).

Tetrapireol halkasında merkezdeki kobalt atomu, korin halkasının sağladığı 4 nitrojen liganda sahiptir. Alt eksenindeki ligand veya diğer adıyla “nükleotid kuyruğu”, merkezdeki kobalt iyonuna beşinci nitrojen ligandını sağlayan 5,6-dimetilbenzimidazol grubudur. Üst eksenindeki ligand, değişken R grubudur. R grubu siyanid ise (kobalaminin en bilinen türü) siyanokobalamin oluşur. R grubu yerine OH, H₂O, CH₃ ve 5'-deoksiadenosil gibi gruplar geçerse, kobalamin ailesinin diğer üyeleri, sırasıyla; hidrosikobalamin, aquakobalamin, metilkobalamin ve adenosilkobalamin oluşur. Korin halkasının periferal, yan zincirlerinde asetamid ve proprionamid grupları yer alabilir (119). En önemli kobalamin, prostetik yapısı olan metilkobalamindir, çoğunlukla sitoplazmada bulunur ve Hcy'nin metiyonine metilasyonunda 5-metiltetrahidrofolatın kofaktörüdür. Deoksiadenosilkobalamin ise genellikle mitokondride bulunur ve propionat metabolizmasında metilmalonil CoA'nın süksinil CoA'ya moleküler düzeyde yeniden düzenlenmesinde kofaktör olarak görev yapar. Hidrosikobalamin en stabil olan kobalamin yapısıdır (115). Kobalaminin kimyasal yapısı Şekil 2.6'da gösterilmektedir.

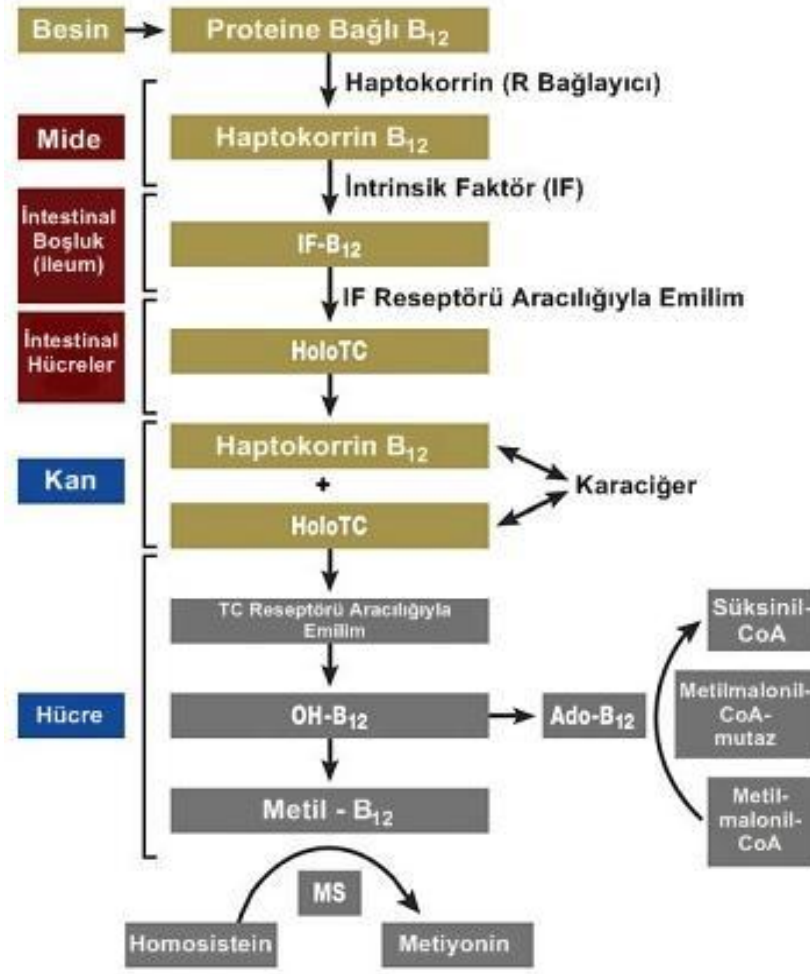


Şekil 2.6. B₁₂ vitamininin kimyasal yapısı (119)

2.4.2. B₁₂ vitamini metabolizması ve vücuttaki görevleri

B₁₂ vitamininin çok az bir miktarı pasif difüzyonla emilerek, intestinal mukozadan geçebilir ancak normal koşullarda bu göz ardı edilebilecek kadar düşük bir miktardır. B₁₂ vitamini emiliminin temel yolu, intestinal lümeninde spesifik bağlayıcı protein ile birleşmesiyle gerçekleşir (120).

Kobalaminin emilimi, gastrointestinal sistemin normal fonksiyonuna bağlıdır ve etkili bir şekilde emilimini sağlamak için bağırsaklarda karmaşık bir süreç işlemektedir; (1) gastrik asit ve pepsin tarafından besinlerden kobalaminin serbestleşmesi, (2) midede serbest kobalaminin haptokorrin ile bağlanması, (3) haptokorrinin proksimal ince bağırsakta sindirimi ve kobalaminin gastrik parietal hücrelerden salgılanan IF'e transferi, (4) ince bağırsakta kobalamin-IF yapısının spesifik reseptörlere bağlanması ve (5) kobalamin-IF yapısının endositozu ve sonrasında IF'un serbest kalması (121, 122). İnce bağırsaktan emildikten sonra kobalamin, serumda büyük oranda 2 proteine bağlanır. Kobalaminin %70-90'ı biyolojik olarak inaktif olan haptokorrine bağlıyken, geri kalan kısmı transkobalamin II'e bağlıdır ve holotranskobalamin (holoTC) olarak adlandırılır. HoloTC, spesifik reseptörler aracılığı ile tüm hücreler tarafından kobalaminin alımını sağlar, biyolojik olarak aktif kobalamin içerir ve kobalaminin hücrelere taşınması için gereklidir (117, 123). Transkobalamin II-kobalamin yapısı, hedef hücreler üzerinde transkobalamin II reseptörlerine bağlandıktan sonra endositoz olur. Hücre içerisinde kobalamin, transkobalamin II'den ayrılır, indirgenir ve mitokondride metilmalonil-CoA mutaz veya sitoplazmada metiyonin sentaz için kofaktör olarak bağlanır. Deoksiadenosilkobalamin, L-metilmalonil CoA'nın süksinil CoA'ya izomerizasyonunda, L-metilmalonil CoA mutazın kofaktörüdür. Diğer taraftan ise metilkobalamin, metiyonin sentazın kofaktörüdür. Bu enzim, metiyonin sentezi esnasında 5-metil-tetrahidrofolatın bir metil grubunu Hcy'e transfer eder. Kobalaminin intraselüler eksikliği durumunda, metil malonik asit (MMA) ve Hcy'nin plazma düzeyleri artar (Şekil 2.7) (116).



Şekil 2.7. B₁₂ vitamininin taşınması ve hüresel emilimi (116)

IF: İntrinsik faktör, MS: Metiyonin sentaz, HoloTC: Holotranskobalamin.

B₁₂ vitamini, koenzim olarak 2 farklı yapıdadır; adenosilkobalamin ve metilkobalamin (124). Vücutta metiyonin, treonin ve valin amino asitlerinin metabolizmasında koenzim olarak ve DNA sentezi için gerekli olan metil-tetrahidrofolatın, tetrahidrofolata transformasyonunda görev alır. Ayrıca kobalamin, DNA sentezinden normal hematolojik ve nörolojik fonksiyonları sürdürmeye kadar birçok fonksiyon için elzemdir (9, 125).

2.4.3. B₁₂ vitamini kaynakları

B₁₂ vitamini, özgün bir vitamindir çünkü bitkiler veya memeliler ve kuşlar gibi daha gelişmiş canlılar tarafından yapılamaz, sadece bakteri ve mantarlar gibi mikroorganizmalar tarafından üretilir ve hayvansal kaynaklı besinlerde besin zincirine katılır (118, 126).

İnsanlar için B₁₂ vitamininin ana kaynakları et, süt ürünleri, bazı deniz ürünleri ve yumurta da dahil olmak üzere, hayvansal besinlerdir (127).

Katı vejetaryenler veya yeterli miktarda hayvansal besin tüketmeyenler, B₁₂ vitamini eksikliği riski altındadır (120). Diyet B₁₂ vitamininin biyoyararlanımı, %50 olarak hesap edilmektedir (125). Bazı besinlerin B₁₂ vitamini içerikleri Tablo 2.4'de verilmiştir (128, 129).

Tablo 2.4. Bazı besinlerin B₁₂ vitamini içerikleri (128, 129)

Besinler (100 g)	B ₁₂ vitamini içeriği (mcg)	
	USDA	TürKomp
Dana karaciğer	59.3	133.5
Dana eti	1.94	1.67
Koyun eti	2.31	2.62
Tavuk eti	0.56	0.84
Tavuk ciğeri	16.58	
Hindi eti	1.1	1.68
Yumurta	0.89	0.69
Beyaz peynir	1.23	0.62
Kaşar peyniri	0.88	
Yoğurt, tam yağlı	0.37	0.42
Yoğurt, yarım yağlı	0.56	0.44
İnek sütü, tam yağlı	0.45	0.48
İnek sütü, yarım yağlı	0.53	0.4
İstavrit	9.43	7.39
Hamsi		4.83
Alabalık, yetiştirme	4.3	4.01
İstiridye	4.91	

USDA: Amerikan Tarım Bakanlığı, TÜRKOMP: Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı

2.4.4. B₁₂ vitamini gereksinimi

Amerika'da folat ve B₁₂ vitamini için diyet alım önerileri, Institute of Medicine tarafından 1998 yılında yayınlanmıştır (6, 125, 131, 132).

0–12 aylık bebeklerde B₁₂ vitamini için yeterli alım (adequate intake – AI) önerisi bildirilmiştir. AI önerisi, öncelikli olarak anne sütüyle beslenen bebeklerin ortalama B₁₂ vitamini alımının gözlenmesine dayanmaktadır (125).

Çocukluk dönemi için önerilen günlük B₁₂ vitamini alım miktarı; 1–3 yaş grubu için 0.7 µg/gün, 4–6 yaş grubu için 1.1 µg/gün, 7–10 yaş grubu için 1.4 µg/gün, 11–18 yaş grubu için ise 2.0 µg/gün'dür (132). Yetişkinler günlük 2.4 µg, hamile kadınlar ise 6 µg'a kadar B₁₂ vitamini almalıdır. B₁₂ vitamininin yetersiz alımı ve bozulmuş emilimi, B₁₂ vitamini eksikliğine neden olabilir. Gereksinimin hesaplanması, normal hematolojik durumu [(normal hemoglobin ve eritrositlerin ortalama korpuskular volümü (MCV)] sağlamak ve pernisiyöz anemide remisyonu korumak için gereken B₁₂ vitamini miktarının hesaplanmasına dayanmaktadır (116). Kromozom kırılması ve kaybının bir göstergesi olan periferal kan lenfositlerinde mikronükleus oluşumunun, B₁₂ vitamininin 410 pg/mL'nin üzerindeki düzeylerde minimize edildiği ve B₁₂ vitamini alımının 7 µg/gün olmasını gerektiği, bu nedenle de B₁₂ vitamini için güncel olan önerilen alım düzeyi, genomik stabilite için yetersiz olabileceği bildirilmiştir (123).

Besinlerden veya supplementasyonla aşırı B₁₂ vitamini alımıyla ilişkili herhangi bir olumsuz etki bildirilmemiştir. Bu nedenle B₁₂ vitamininin üst alım limiti (upper intake limit – UL) bulunmamaktadır (125).

2.4.5. B₁₂ vitamini eksikliği

B₁₂ vitamini eksikliği, özellikle kemik iliği ve intestinal mukoza gibi hızlı bir şekilde bölünen hücreler başta olmak üzere, hücre bölünmesinde bozulmaya neden olur ve DNA sentezi bu durumdan olumsuz etkilenir. Mitotik hızdaki azalma, anormal büyüklükte hücreler ve megaloblastik anemi ile sonuçlanır. Ayrıca B₁₂ vitamini eksikliği, sinir demiyelinizasyonu da ilişkili olup, mental gelişimde bozulmalar ve depresyon gibi nörolojik anormalliklere yol açabilir. Eksiklik süresi uzarsa, sinir hasarı görülebilir (124).

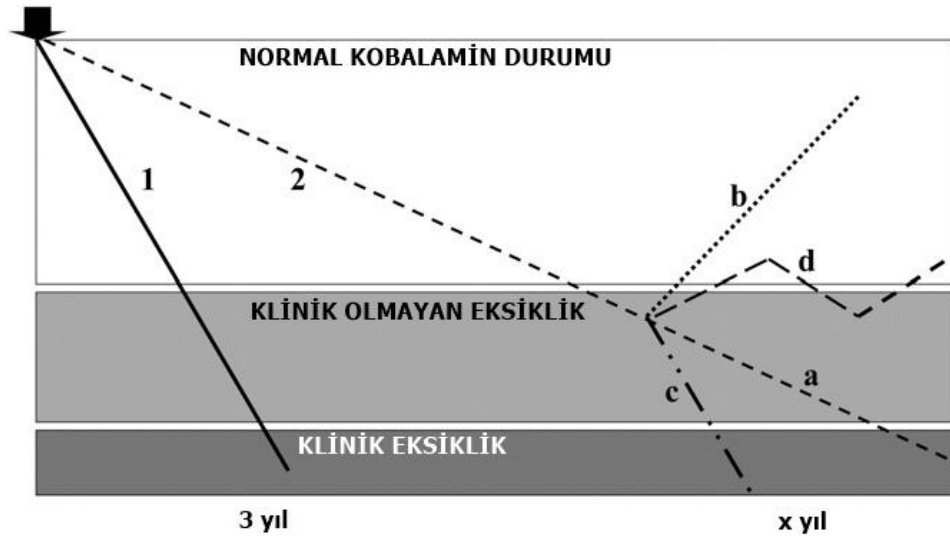
Son yıllarda, B₁₂ vitamini eksikliğinin daha erken gelişim evrelerinde tanımlanmasına izin veren, güvenilir ve hassas metabolik değerdendirmelerle metodolojik gelişmeler sağlanmıştır. Bunun sonucu olarak, asemptomatik klinik olmayan kobalamin eksikliğinin (asymptomatik subclinical cobalamin deficiency, SCCD), göreceli olarak daha nadir bir durum olan klinik eksiklikten daha yaygın olduğu anlaşılmıştır (115).

B₁₂ vitamini testi, 1949 yılından 1980'lerin sonuna doğru neredeyse tamamen kobalamin ölçümüne dayanmakta olup, temel amacı pernisiyöz anemili veya IF alımını engelleyen intestinal hastalığı olan vakaların %94'ünde görülen nadir ancak ciddi eksiklik durumunun tanınması ya da dışlanmasıdır (133). Kobalamin eksikliğinin klinik ayırıcı özelliği, megaloblastik anemi (vakaların %70'inden fazlası) ve/veya daha az görülmekle birlikte nörolojik disfonksiyondur (6).

Kobalamin eksikliğinin ve tanımının kapsamı, 1980'li yılların ortasındaki 2 gelişme ile değişmiştir. Bunlardan biri; sıklıkla klinik belirtisi olmayan-fonksiyonel eksikliğin, anemisi, makrositozu veya eksiklik semptomları olmayan hastalarda bildirilmesidir (134). Diğer bir gelişme ise kobalamin aracılı reaksiyonların substratları olan MMA ve Hcy'nin ufak yükselmelerinin güvenilir bir biçimde saptanmasıdır. Bu değerdendirmeler, klinik belirtisi olmayan kobalamin eksikliğinin, klasik klinik eksiklikten daha yaygın olduğunu kanıtlayan geniş araştırmalara olanak tanımıştır (6, 135).

Klinik belirtisi olmayan kobalamin eksikliği, yüksek sıklığı nedeniyle potansiyel bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, klinik eksiklik ile SCCD arasındaki önemli farklar atlanmaktadır. Patogenezdeki kesin farklılıklar, klinik eksiklikle açık bir şekilde görülürken, birçok SCDD vakasında belirgin değildir. Genellikle, altta yatan neden, eksikliğin kalıcı ve ilerleyici (örneğin; pernisiyöz anemi) ya da geçici ve kısa süreli olma durumunu belirler. (130, 136, 137). SCCD'nin ortaya çıkışına neden olan gözlemler ve yayınların sonuçlarına göre izleyebileceği süreçler Şekil 2.8'de özetlenmiştir. Bu şekilde, yukarıdan aşağıya doğru alanlarda normal kobalamin durumu, klinik olmayan eksiklik (klinik bulgu ve semptomlar olmadan hafif metabolik anormallikler) ve klinik eksiklik (hafif ve sonrasında ilerleyerek daha şiddetli hematolojik ve/veya nörolojik bulgu ve semptomlar) belirtilmektedir. Koyu renkli ok işareti (sol üst), progresyonu doğrusal

olarak gösterilen, kademeli kobalamin tükenmesinin başlangıcını göstermektedir. 1. çizgi; tükenme durumu, pernisiyöz anemiye simgelemekte ve ciddi, sürekli malabsorbsiyon nedeniyle görülmektedir. 2. çizgi: kobalamin dengesinin daha az tamamlanmış bozulmasını göstermektedir (örneğin; diyetsel yetersizlik veya besine bağlı kobalaminin sınırlı malabsorbsiyonu). Doğrudan veya dolaylı gözlemlerin yer aldığı çeşitli yayınların sonuçlarına göre şekilde bilinmeyen süre (x) daha yavaş bir süreçte gelişmekte, SCDD'e geçmesi için daha fazla zaman gerekmektedir ve bu durum da SCCD'nin neden daha yaygın olduğunu açıklayabilir. Bir noktada bu süreç; (a) sonunda klinik, semptomatik eksiklik yaratarak yetersizlik sürecinde seyredebilir; (b) bilinebilen ya da bilinmeyen nedenlerden dolayı tamamen düzelebilir; (c) daha hızlı bir şekilde ilerleyebilir ve klinik eksikliğe ulaşabilir (örneğin; kronik gastritte IF salgınım eksikliği); (d) normal ve hafif klinik olmayan eksiklik durumları arasında dalgalanmalar olabilir (6).



Şekil 2.8. Kobalamin eksikliği durumunun altta yatan nedene göre izleyebileceği farklı seyirlerinin şematik gösterimi (6)

B₁₂ vitamini eksikliği sıklığı: B₁₂ vitamini eksikliği ve tükenmesi, varlıklı ülkelerde özellikle yaşlı bireyler arasında yaygındır ve dünyada en sık fakir popülasyonda görülmektedir. Bu prevalans, katı vejetaryenler veya pernisiyöz anemili hastalar haricinde görülme gibi yanlış inançlar nedeniyle, geçmişte olduğundan daha düşük hesaplanmıştır (138).

1999 yılında yürütülen Meksika Ulusal Beslenme Araştırması'na göre Latin Amerikalı çocuk ve yetişkin kadınların %40'ında ciddi B₁₂ vitamini eksikliği saptanmıştır (139). Asya ve Afrika ülkelerinde yapılan çalışmalarda ise Kenyalı okul çocuklarının %70'inde (140), Hintli okul öncesi dönemdeki çocukların %80'inde (141) ve Hintli yetişkinlerin %70'inde ciddi eksiklik görüldüğü bildirilmiştir (138, 142). Venazuela'da yürütülmüş bir çalışmada hamile kadınlarda B₁₂ vitamini eksikliği görülme sıklığının %61.3 olduğu bildirilmiştir (143).

B₁₂ vitamini eksikliğin tanısı: B₁₂ vitamini eksikliğin saptanmasında toplam B₁₂ vitamini ölçümü, ucuz bir gösterge olarak kullanılır ancak, özellikle B₁₂ vitamin düzeyleri 400 pg/mL'nin altında olan bireylerde, sınırlı hassasiyete ve özgülüğe sahiptir (144). Toplam B₁₂ vitamini düzeyi, düşük referans aralığı içerisindeyse (156–400 pg/mL), B₁₂ vitamini eksikliği göz ardı edilemez (145). B₁₂ vitamini eksikliğin klinik bulguları, B₁₂ vitamini düzeyi referans aralığı (>156 mg/mL) içerisinde olanlarda da görülebilir. Normal B₁₂ vitamini düzeyi olan bireylerde intraselüler, metabolik olarak görülen SCCD nedeniyle, MMA düzeylerinde artış (>300 nmol/L) ve holoTC düzeylerinde düşüklük (<35 pg/mL) olabilir. Zıt olarak, B₁₂ vitamininin düşük düzeylerine rağmen normal MMA düzeyleri saptanabilir (116).

Yüksek serum kobalamin düzeylerinde dahi (>350 ng/L) MMA ve Hcy anormalliklerinin sürdüğü gösterilmiştir (6). Hvas ve ark. (146), 169 mg/mL altındaki düzeyleri B₁₂ vitamini eksikliği olarak tanımlarken, 169–338 pg/mL değer aralığındaki B₁₂ vitamini düzeylerinde Hcy-metiyonin döngüsünün iyi çalışmadığı (DNA sentezinin, metillenmenin iyi olmadığı), metil malonik asidürinin oluşabildiği bir “gri bölge” olduğunu ifade etmişler, ancak 338 pg/mL üzerindeki B₁₂ vitamini değerlerinin yeterli görülebileceğini bildirmişlerdir. Bir çalışmada DNA hipometilasyonunu, kromozom kırılmalarını, urasil depolanmasını ve mikronükleus oluşumunu en alt düzeye indirmek için B₁₂ vitamini plazma düzeyinin 406 pg/mL ve plazma Hcy düzeyinin <7.5 µmol/L olması gerektiği bildirilmiştir (147).

Düşük serum holoTC düzeyi, B₁₂ vitamini eksikliğin en erken göstergesidir ve vücut, yeterli B₁₂ vitaminine sahip olmadığında ve negatif B₁₂ vitamini dengesinin bir sonucu olarak depolar boşaldığında sinyal verir. Bu aşamada klinik veya hematolojik bulgular, henüz ortaya çıkmamış olabilir. Artmış MMA ve Hcy

düzeleleriyle birlikte görülen düşük holoTC, metabolik olarak görülen B₁₂ vitamini eksikliğinin bir göstergesidir. Klinik bulgular yeni yeni ortaya çıkabilir ancak atlanabilir ve bu nedenle hasta, klinik olarak fark edilmeyebilir. Klinik olarak önemli B₁₂ vitamini eksikliğinin kesin prevalansı bilinmemektedir; bulguların çeşitliliği geniştir ve vitamin eksikliğinin saptanması için yeni göstergeler daha fazla olarak sağlamaktadır (116).

2.4.6. B₁₂ vitamini eksikliği tedavisi

B₁₂ vitamini eksikliğinin tedavisinde vücut depolarını doldurmak amacıyla 1–3 aylık süreçte, günlük/haftalık intramusküler kobalamin uygulaması önerilmektedir (57, 136). Deneysel tek doz 1–2 mg (1000–2000 µg) kobalamin enjeksiyonunun anemiyi düzeltmek için yeterli olduğu bildirilmektedir. 1000 µg doz, depoları doyurmaya başlar. Birçok hastada enjekte edilen miktarın en fazla 150 µg'ı depolanabilir (136). İntramusküler siyanokobalamin ve hidroskobalamin, farklı farmakolojik özelliklere sahiptir. Hidroskobalamin, siyanokobalamininden daha büyük sistemik tutuluma ve hücrelerde bulunabilme özelliğine sahiptir ve siyanokobalamin tedavisi, bazı doğumsal metabolik hastalığı olan hastalarda etkisiz olabilir (120, 136). Bu nedenle, hidroskobalaminin 1 mg'lık koruma dozları her 1,5–3 ayda verilirken; siyanokobalaminin 1 mg'lık dozunun, 2 hafta aralıklarla verilmesi gerekebilir. Ayrıca bazı hastalar, normal serum kobalamin düzeyini korumak ve klinik olarak tekrarlamayı önlemek için her 2 kobalamin türevinde daha sık aralıklarla enjeksiyona ihtiyaç duymaktadır (57). Metabolik olarak aktif kobalamine dönüşümü gereken siyanokobalamin, sıklıkla Amerika'da kullanılan farmakolojik ilaçken; daha az sıklıkta enjeksiyonu gerektiren hidroskobalamin, Avrupa'da tercih edilmektedir. Metilkobalamin ise daha nadir kullanılan, daha az duyarlı türüdür (136).

Kobalaminin ince bağırsakta IF'den bağımsız pasif difüzyon ile emilmesi nedeniyle, günlük oral alınan yüksek dozdaki siyanokobalaminin, pernisiyöz anemi nedeniyle megaloblastik anemisi olan hastalarda gerilemeyi sağlayabileceği bildirilmiştir. Güncel olarak, randomize çalışmaların değerlendirildiği Cochrane Derlemesi, günlük oral tedavi için “B₁₂ vitamini eksikliği olan hastalarda kısa

dönemde hematolojik ve nörolojik yanıt elde etmede intramuskuler uygulama kadar etkin olabilir” sonucuna varmışlardır (148). Ancak, değerlendirilen çalışmalarda 104 hastanın sadece 9’u pernisiyöz anemiye ve 10’u da (hem besinsel kobalamin malabsorbsiyonuna hem de IF eksikliğine neden olan) atrofik gastrite sahipken; 66 hastada besinsel kobalamin malabsorbsiyonu veya düşük diyetel kobalamin alımı vardır. 20 hastadan fazlasında, geçmişte kullanılan Schilling testi uygulanmıştır. Ancak bu çalışmalarda hastaların çoğu, sadece düşük kobalamin ve yüksek metabolit düzeylerine, bazıları da megaloblastik anemiye sahip olduğu için seçilmiştir; hiçbiri, nörolojik anormallik varlığı olduğundan seçilmemiştir. Nörolojik yanıtlar gözlemlendiğinde sıklıkla objektif olarak değerlendirilemez. Bu nedenle, etkin tedavide gecikme, geri dönüşümsüz nörolojik disfonksiyona yol açabilir ve parenteral tedavi mutlaka değerlendirilmelidir (123, 148).

B₁₂ vitamininin, yaygın tedavi edici kullanımında kusursuz güvenilir profile sahip olduğu bildirilmiştir. Yüksek doz (1000 µg) haftalık intramuskuler B₁₂ vitamini uygulamasının, alerjik durumların değerlendirildiği bir çalışmada çeşitli kronik dermatozlar için yararlı olduğu ve randomize plasebo çalışmada B₁₂ vitaminin yüzeysel uygulanmasının atopik dermatit için etkili olduğu bulunmuştur (149). Diğer bir randomize plasebo çalışmada, tekrarlayan aftöz stomatitte dilaltı siyanokobalaminin etkin olduğu bildirilmiştir (150).

2.4.7. B₁₂ vitamini ve oksidatif stres ilişkisi

Son yıllarda B₁₂ vitamini üzerine olan çalışmalar sonucunda, B₁₂ vitamininin enflamatuar yanıt da dahil olmak üzere serbest radikal hasarını ve oksidatif stres yanıtlarını düzenleyebileceği gösterilmiştir. Sıklıkla oksidatif stresin eşlik ettiği kronik enflamasyon; kanser, ateroskleroz, nörodejeneratif hastalıklar ve artrit gibi birçok hastalığın bileşenidir. Bu nedenle, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (151).

Serbest radikaller: Kendilerini hücrel hasara güçlü bir şekilde yol açabilecek çok reaktif ve stabil olmayan türler yapan, dış atomik veya moleküler orbitallerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren moleküller veya moleküler parçacıklar olarak tanımlanabilir. Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif

nitrojen türleri (RNS), superoksit ($O_2^{\cdot-}$), nitrik oksit (NO \cdot) ve hidroksil radikali (OH \cdot) gibi hem serbest radikalleri hem de hidrojen peroksit (H_2O_2) ve peroksinitrit (ONOO \cdot) gibi diğer moleküler türleri içerirler. Oksijenden köken alan radikaller, canlı sistemlerinde oluşan radikal türlerinin en önemli sınıfını oluştururlar. Birçok hücrel ROS, mitokondri içerisinde oksijenin suya tamamlanmamış metabolik indirgenmesi sırasında ortaya çıkar (152).

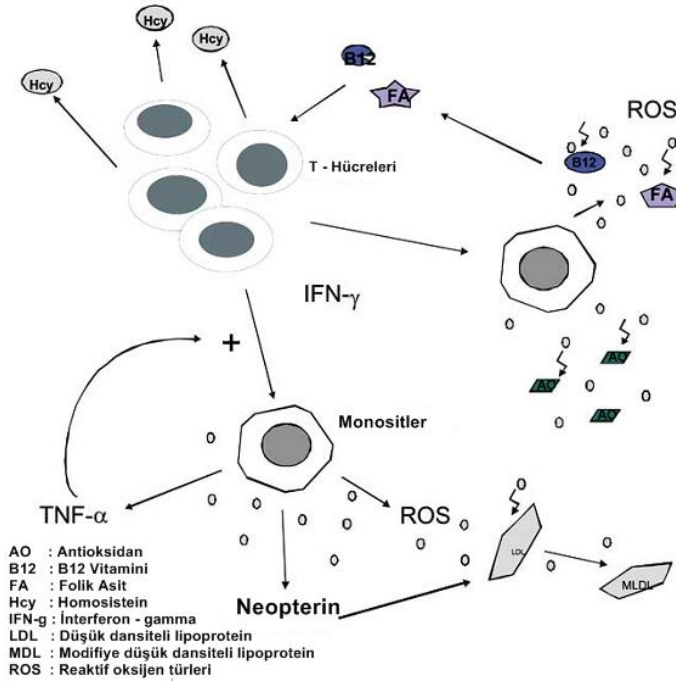
ROS, fizyolojik ve patolojik koşullar altında oluşur (153). Oksijen radikalleri, hücrelerde sinyal iletimi, gen transkripsiyonu ve çözünür guanilat siklaz aktivitesinin düzenlenmesi gibi önemli etkiler ortaya koyabilir. Ayrıca endotel hücrelerden üretilen NO'nin fizyolojik düzeyleri, vasoregülasyon, lökosit adezyonu, platelet agregasyonu, anjiogenez ve nöro-transmisyon için elzemdir. Aktive olmuş makrofajlar tarafından üretilen NO de immün yanıtın önemli bir aracıdır (152, 154).

Antioksidan savunma sistemleri: Serbest radikal üretimi tarafından oluşan hücrel hasarı engellemek veya azaltmak için organizmalar, antioksidan savunma mekanizmaları geliştirmiştir. Serbest radikallerin temizlenmesi, enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlarla başılır. Enzimatik antioksidan savunma; superoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSHPx), glutatyon redüktaz (GSHRd) ve katalaz aktivitelerinden oluşmaktadır (152).

SOD, $O_2^{\cdot-}$ 'i H_2O_2 ve O_2 'e parçalayarak uzaklaştırır. SOD izoformları, GSHPx veya katalaz aktivitesiyle ya da diğer peroksidazlar ile temizlenen H_2O_2 oluşturur. GSHPx, selenyum içeren enzim ailesindedir ve glutatyonun (GSH) oksidasyonu ile H_2O_2 'i suya indirgeyerek temizler. Bu reaksiyonun ürünü olan okside glutatyon (GSSG), GSHRd aracılığı ile tekrar GSH'a dönüştürülür (152).

H_2O_2 , hidroksil radikali veya hipokloroz asit gibi ROS'ni oluşturmak için monositleri/makrofajları güçlü bir şekilde uyaran aktive olmuş T-hücreleri tarafından, Th1- immün yanıtı sitokin interferon (IFN)- γ salgınır (Şekil 2.9). Oldukça reaktif olan bu oksijen araçları, hücrel makromoleküller ile hızlı bir şekilde etkileşime girerler ve hücrel hasara neden olurlar (5). Sağlıklı organizmalarda ROS üretimi ile antioksidan savunma sistemleri yaklaşık olarak dengelidir. Ancak, bazı koşullar altında ROS üretimi sürekli olarak artar ve/veya antioksidan yanıt, redoks homeostazını korumak için yeterli olmaz. Prooksidan-antioksidan dengesinde

prooksidana doğru bir bozulma, oksidatif stres olarak adlandırılır. Bu durum, genellikle bazı hastalıklarda önemli bir patomekanizma gösteren, oksidatif hücre hasarına yol açar (152).



Şekil 2.9. İmmün bileşen hücreleri arasındaki etkileşim (5)

SOD veya katalaz gibi enzimler ile okside ajanların detoksifikasyonu, çok etkili bir stratejidir ve GSH, askorbik asit veya α -tokoferol gibi antioksidanlar da ROS'ni etkisizleştirmede etkindir. Ancak eğer bu antioksidan sistemleri, artmış ve sürekli ROS üretimi tarafından aşırı yüklenirse, oksidatif stres gelişir. Bu nedenle sadece antioksidanlar değil, 5,6,7,8-tetrahidrofolat ve B₁₂ vitamini gibi oksidasyona oldukça yatkın olan diğer oksidasyona duyarlı maddeler de kolayca okside olabilir (155). Ayrıca folik asit ve B₁₂ vitamini, immün bileşen hücrelerinin proliferasyonu için elzemdir ve hastalık aracılı immün aktivasyon içerisinde bu hücrelerin döngüsü fazladır. Ek olarak, hücre aracılı immün aktivasyon ile seyreden hastalıklarda, yüksek hızda hücre döngüsü meydana gelmektedir. Mitojenler tarafından insan periferik kan mononükleer hücrelerinin uyarılmasının, süpernatantlarda Hcy birikimi ile anlamlı derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu durum, immün hücrelerinin proliferasyonunun da artan B vitaminleri deplesyonuna katkıda bulunduğuna işaret

etmektedir. Enflamatuar hastalıklarda ve uzun süreli immün aktivasyon ve IFN- γ 'nın endojen üretimi ile ilişkili hastalıklarda folat ve B₁₂ vitamini deplesyonu ile karşılaşmaktadır (5).

Artan vasküler oksidatif stresin sadece endotel disfonksiyona neden olmadığı, aynı zamanda koroner arter hastalığı olan hastalarda kardiyovasküler olay için de risk oluşturabileceği bildirilmiştir (156). Bu nedenle Hcy aracılı oksidatif stres, uzun yıllardır üzerinde çok sayıda çalışma yapılan önemli bir başlıktır. Buna karşın, yüksek plazma Hcy düzeyleri ile enflamasyonun, aterotrombotik hastalıkların patogenezi ile ilişkisinin moleküler mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Birçok hipotez, Hcy'nin özellikle oksidatif stres aracılığıyla artan vasküler enflamasyona yol açtığını savunmaktadır (157).

Hcy'nin tiol grubu kolaylıkla oto-oksidasyona uğrayabilir ve oksidatif stres gelişimi için sorumlu tutulan tiollerin oto-oksidasyonu, metal katalizörlerin değişimi ve moleküler oksijen varlığında ortaya çıkabilir. Bu nedenle homosistin, Hcy karışımı disülfidler ve Hcy tiolakton oluşumuna yol açabilir (158). Sülfidril grubunun oksidasyonu esnasında O₂⁻ ve H₂O₂ gibi reaktif oksijen türleri oluşur ve bu oksijen kökenli moleküllerin Hcy'nin endotel sitotoksitesinden sorumlu olduğuna inanılmaktadır. NO varlığında metal katalizörlü oksidasyon veya O₂⁻ oluşumu esnasında, H₂O₂'nin ortaya çıkmasının uyarılmasıyla Hcy, lipid peroksidasyonunu tetikleyebilir. Bu oksidasyondan sorumlu enflamatuar süreçler, lezyonları ele geçiren ve köpük hücrelere dönüşen makrofajları etkileyebilir. İn vitro deneyler, Hcy'nin toksik etkilerinin ROS oluşturma yeteneğine dayandığını göstermektedir. Yüksek Hcy düzeylerine maruz kalma süresinin uzaması durumunda veya GSHPx enzim düzeylerinin baskılanması nedeniyle endotel hücreler, Hcy'nin toksitesini azaltamayabilir (5).

O₂⁻, oksijenin bir elektron ile indirgenmesi sırasında oluşur. Mitokondrial ve retikuler membran elektron transport sistemleri veya nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz, ksantin oksidaz ve ayrılmamış NO sentaz gibi enzimler tarafından üretilir. Hücrelerin Hcy'e maruz kalmaları da O₂⁻ düzeyinde artışa neden olur. O₂⁻, hem fizyolojik hem de patolojik süreçlerde yer almaktadır ve romatoid artrit, osteoartrit, ateroskleroz ve iskemi-reperfüzyonu gibi enflamatuar durumlarda üretiminde artış görülmektedir (159).

NADPH oksidaz, Hcy ve aynı zamanda sitokinler veya CRP gibi enflamatuar araçlar ile aktive olabilir. Ayrıca Hcy tarafından kolaylaşan endotel hücreler ile monositler arasındaki etkileşim veya enflamasyon, NADPH oksidaz aktivitesini arttırabilir (158). Bu veriler, O_2^- üretimi SOD koruyucu sistemini aştığında, kobalaminin ikinci bir savunma hattı olarak görev aldığı hipotezini desteklemektedir. Ayrıca bu etkisinin Hcy metabolizmasından bağımsız olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlar, kobalaminin etkili bir şekilde O_2^- 'i temizlediğini gösteren in vitro kinetik veriler ile de uyumludur ve kobalaminin doğrudan O_2^- , temizlemesi, kobalaminin intraselüler oksidatif strese karşı koruyucu olduğunu göstermektedir (159).

Orta düzeyde hiperhomosisteineminin, alkolik olmayan steatohepatit hastalarında kontrol grubuna göre yüksek düzeyde oksidatif stres, düşük toplam ve indirgenmiş GSH, redoks durumunun bir göstergesi olan indirgenmiş glutatyon/glutatyon disülfid oranı ve GSHPx aktivitesi ile lipid peroksidasyonunun bir işareti olan yüksek MDA düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada Hcy düzeyi ile SOD aktivitesi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu hastalarda görülen düşük indirgenmiş GSH düzeyinin, sadece karaciğer hastalığının gelişimi ve progresyonu ile değil, klinik belirti göstermeyen ateroskleroz ile de ilişkisi olduğu belirtilmektedir (160).

Kobalaminin TNF- α ve IL-6 gibi anahtar enflamatuar sitokinler, epidermal büyüme faktörü ve sinir büyüme faktörü ve doğal öldürücü hücre aktivitesini doğrudan kontrol ettiği gösterilmiştir (4). Kobalamin, enflamasyonu daha önceden düşünüldüğü gibi NO'ı temizleyerek veya antagonist olarak değil, NO'ı düzenleyerek düzeltir. NO üretimini ve yayılmasını, 3 farklı NO sentetazın tamamını [temel endotel ve nöronal NOS (eNOS, nNOS) ve uyarılabilir NOS (iNOS)] düzenleyerek ve eş zamanlı olarak karşılıklı tamamlayıcı hareket ile anahtar antioksidan sistemleri de düzeltir. Kobalamin bunu, NOS substratları ve kofaktörlerinin sentezi, hem, arjinin, tetrahidrobiopterin, nükleotidler; flavin adenin dinükleotid/flavin mononükleotid (FAD/FMN), NADPH ve aynı zamanda kobalamin durumuna bağımlı olan GSH aracılığıyla da dolaylı olarak yapar (161). Herhangi bir substrat veya kofaktörün eksikliği, "ayrılmamış" NOS reaksiyonları, NO üretiminde azalma ve artmış veya aşırı O_2^- , H_2O_2 , $ONOO^-$ ve diğer ROS/RNS ile sonuçlanır ve çözülmemeyen enflamasyon patolojilerine yol açar. Kobalamin ile geliştirilen

GSH, sırasıyla daha benign NO türlerinin, s-nitrosotiollerin oluşumuna etki eder ve hücre sinyal iletiminde nitrozilasyon etkilerini değiştirir veya geri çevirir (61).

GSH ve kobalamin birlikteliği, glutatyonilkobalamin oluşumuyla sonuçlanır. Yeni kanıtlar, glutatyonilkobalaminin enflamasyonun erken aşamalarında özellikle seçici olarak iNOS'u geliştirdiğini ve eNOS NO oluşumunu desteklediğini göstermektedir (61). Hidroksikobalamin, intraselüler olarak metilmalonil-CoA mutaz ve MS'in kofaktörleri olan sırasıyla, adenosilkobalamin ve metilkobalamine dönüşür. MS, metilasyon döngüsü aracılığıyla Hcy'i, metiyonine dönüştürür ve metil-grupları ve yenilenmiş Hcy oluşturur. Hcy, GSH sentezi için substrat sağlayarak, transsülfürasyon yolunda sisteine dönüşür. Serbest GSH, çoğunlukla indirgenmiş formunda bulunur ve geri dönüşümlü reaksiyonlar ile okside glutatyona veya protein-bağlı glutatyona dönüşebilir. Bu reaksiyonlar, oksidatif stres ve aşırı ROS üretimi durumlarında geri dönüşsüz hale gelir (162).

Kobalaminin, uzun süre MTX kullanımı ile uyarılan hiperhomosisteinemiği azaltarak ve böylelikle H₂O₂ oluşumunu uyararak, endotel disfonksiyona katkıda bulunan oksidatif stresi azalttığı ve endotel disfonksiyonu düzelttiği bildirilmiştir (163).

2.5. Jüvenil İdyopatik Artrit'in Medikal Tedavisi

Tedavide amaç; remisyonun uyarılması, ağrı ve fonksiyon kaybını azaltmak için hastalık aktivitesini kontrol altına almak ve yaşam kalitesini en üst seviyeye çıkartmaktır. Ancak bu amaçları gerçekleştirmek için JIA'nın kesin bir tedavisi yoktur (1).

JIA, aktif ve inaktif süreçlerin yaşandığı, kronik bir hastalıktır (164). JIA hastalarının yaklaşık yarısı yetişkin döneme aktif bir hastalık ile girdiğinden (23, 165), yaşamları boyunca birçok tıbbi tedavi almaktadır. Farmakolojik ajanların etkinliği değerlendirilirken; fonksiyonel yeterlilik, aktif ve hareket kısıtlılığı olan eklem sayısı, ESH incelenmekte ve hekim açısından hastalık aktivitesini, aile açısından ise genel iyilik halini değerlendiren görsel analog skalası (GAS) uygulanmaktadır (1). Hastalığın inaktif olma ve klinik remisyon durumu için sistemik, poliartriküler ve oligoartriküler JIA'da aktif sinovit, ateş, döküntü,

splenomegali, aktif üveyit ve hekim muayenesinde aktif hastalığa yönelik bulguların olmaması, normal ESH ve CRP düzeyine sahip olunması ve sabah tutukluğu şikayetinin 15 dakikadan fazla sürmemesi gerekmektedir (166, 167).

JIA'nın heterojen bir hastalık olması nedeniyle tedavi planları hastalık tipine göre farklılık göstermektedir. Başlangıç tedavisinde geleneksel hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARD) ile birlikte steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) kullanılmaktadır. Gerektiğinde kortikosteroidler ve eklem içi kortikosteroid enjeksiyonları tedaviye eklenmektedir. Poliartriküler ve sistemik JIA, genellikle DMARD'a yanıt vermemekte ve kronik kortikosteroid kullanımı veya yeni biyolojik tedavilerin uygulanması gerekmektedir (164).

NSAID: Tedavinin başlangıcında yer alır ve tek başına ya da diğer ilaçlarla birlikte kullanılır. En yaygın kullanılanlar; ibuprofen, indometazin, tolmetin ve naproksendir. Oligoartriti olan hastalarda tek başına kullanımında klinik remisyon sağlanabilirken, diğer türlerde güçlü ve uzun etkili anti-enflamatuar tedaviler gerekebilir (167, 168).

Kortikosterodiler: En güçlü anti-enflamatuar ilaçlardır. Geniş yan etkileri ve eklem hasarını önlemede yetersiz kalmaları nedeniyle JIA tedavisinde kısıtlı kullanılırlar. Özellikle DMARD grubu yeni başladığında, etki süresini kısaltmak için kullanılırlar (1).

DMARD: JIA tedavisinin temelini oluştururlar. Ağrı kesici ve anti-enflamatuar etkileri hemen başlamaz, haftalar/aylar sonra etki edebilir. Bu grupta yer alan ilaçlardan sadece MTX ve sulfazalazin, Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanmıştır (1).

MTX, en yaygın kullanılan DMARD'dandır. Göreceli olarak hızlı etki eder, toksisite oranı ve maliyeti açısından değerlendirildiğinde, en etkin olanıdır (170). Geniş araştırmalara rağmen MTX'in etki mekanizması ve hangi hastanın MTX tedavisinden yarar göreceği ya da tedavinin yan etkilerine maruz kalacağı hala net olarak bilinmemektedir. MTX, bir folik asit antagonistidir ve homosistein-metiyonin yolu da dahil olmak üzere çeşitli metabolik yollara etki eder (147). Ayrıca, indirgenmiş folatın miktarında azalma ile sonuçlanan dihidrofolat reduktazın baskılanmasına ek olarak MTX, 5,10-metilen tetrahidrofolatın, 5-metil

tetrahidrofolata dönüşümünü de baskılayabilir. Kısa veya uzun dönemde hiperhomosisteineminin MTX tedavisiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (171, 172).

Biyolojik ajanlar: Enflamasyonda yer alan yollara yönelik uygulamalar, yeni tedavi yöntemlerindedir. Bu ilaçlar, TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi anahtar sitokinleri hedef alarak ve B-hücre ve T-hücre lenfosit yanıtını düzelterek etki ederler (173). Enfeksiyonlara ve maliniteye yatkınlığı arttırma riskleri olduğundan, yakın izlem gerekmektedir (1).

Romatizmal hastalıklarda kullanılan anti-enflamatuar tedaviler, pro- ve anti-aterojenik olabilir (26, 31, 174, 175). Kortikosteroidlerin, olumsuz bir şekilde vücut yağ dağılımına, kan basıncı dengesizliklerine, dislipidemiye ve diabetes mellitusa yol açarak aterojenik olabileceği bildirilmiştir. Glukokortikoidler, aterojeniktir ancak, diğer taraftan da anti-enflamatuar olmaları nedeniyle çift yönlü etki ederler. Daha aktif RA ile ilişkili enflamatuar faktörlerin, anti-enflamatuar tedaviden çok, ateroskleroz için daha fazla risk açığa çıkarttığına dair kanıtlar artmaktadır (26, 31, 174). Kortikosteroid tedavisinin HDL kolesterol alt fraksiyonlarını iyileştirebileceği ancak, toplam kolesterol, LDL kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterol ve trigliserit düzeylerini de arttırabileceği rapor edilmiştir (26, 31). Kortikosteroidlerin net etkisi, doz ile ilişkili olabilir (36).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi, Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Müdahale türündeki bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.01.2014 tarih ve 83045809/874 sayılı kararı (Ek-1) ve Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun 27.03.2015 tarih ve 363 sayılı kararı (Ek-2) ile uygun bulunmuştur. Hastalar ve aileleri, çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına ilişkin gönüllü bilgilendirme ve onam formunu imzalamışlardır (Ek-3).

Çalışma, Temmuz – Eylül 2014 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, Uluslararası Romatoloji Dernekleri Cemiyeti (ILAR) tanı ölçütlerine göre juvenil idyopatik artrit (JIA) tanısı almış 2–18 yaş grubu hastalarla yürütülmüştür. Son bir yıl içerisinde B₁₂ vitamini desteği almayan ve enfeksiyonu olmayanlar çalışmaya dahil edilirken son bir yıl içerisinde B₁₂ vitamini desteği kullanmış, folat eksikliği, karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu, çalışma esnasında hastalık aktivasyonu ve enfeksiyonu ve daha önceki izlemlerinde metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen mutasyonu taşıdığı saptanmış olan hastalar çalışma dışı bırakılmışlardır. Çalışmaya dahil olma kriterlerine uyan 102 hasta ile çalışma yürütülmeye başlanmış ancak çalışma koşullarına uymayan 32 hasta ilk izlemden sonra çalışma dışı bırakılarak 70 hasta ile çalışma tamamlanmıştır.

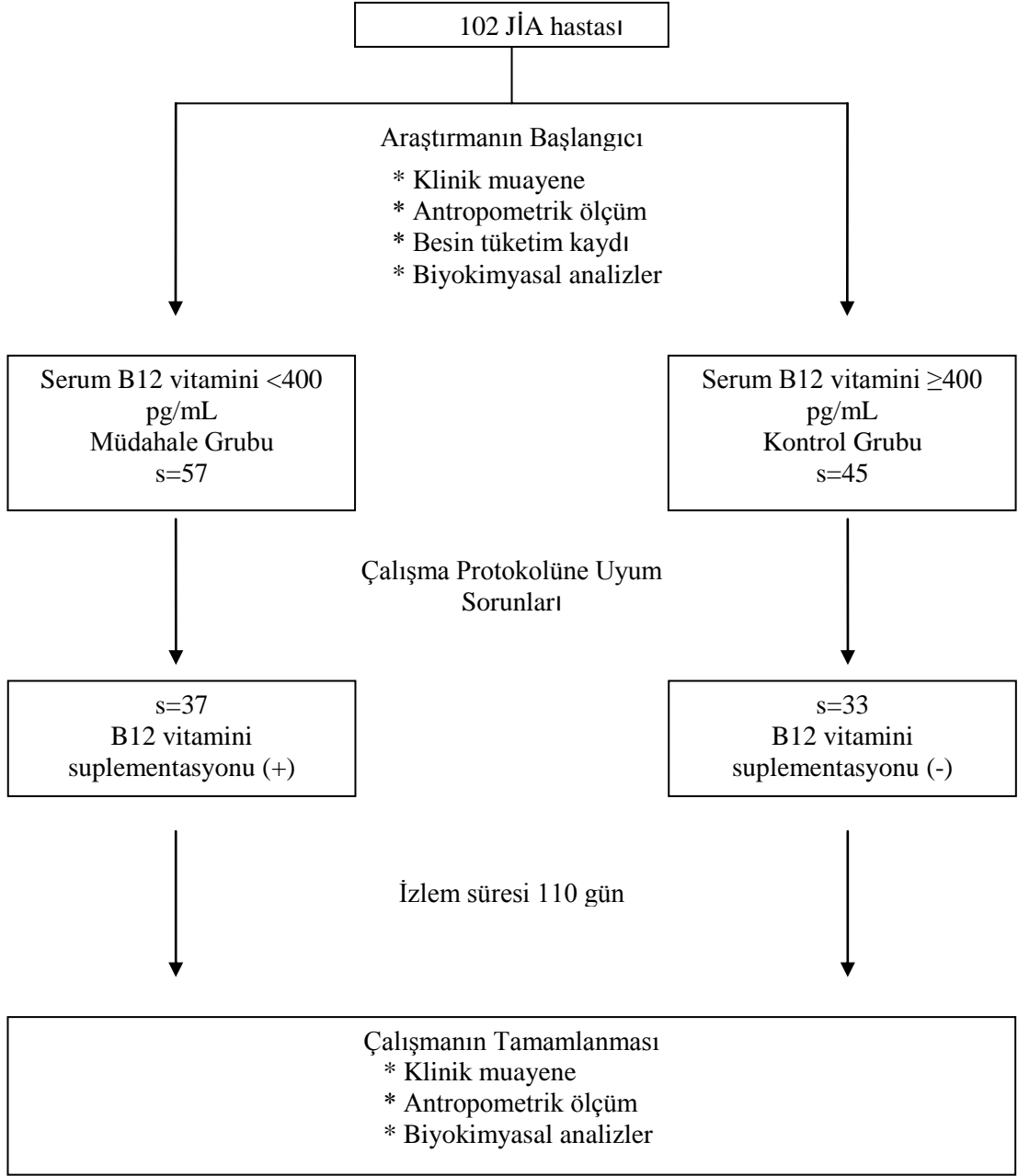
3.2. Müdahale ve Kontrol Gruplarının Oluşturulması

Hvas ve ark. (146), serum B₁₂ vitaminininin 169 pg/mL altında olmasını B₁₂ vitamini eksikliği olarak tanımlarken, 169–338 pg/mL aralığındaki B₁₂ vitamini düzeylerinin, homosistein-metiyonin döngüsünün iyi çalışmadığı (DNA sentezinin, metillenmenin iyi olmadığı), metil malonik asidürinin ortaya çıkabildiği bir “gri bölge” olduğunu ifade etmişler ve ancak 338 pg/mL üzerindeki B₁₂ vitamini değerlerinin yeterli görülebileceğini bildirmişlerdir. Bir çalışmada DNA

hipometilasyonu, kromozom kırılmaları, urasil depolanması ve mikronükleus oluşumunu en alt düzeye indirmek için B₁₂ vitamini düzeyinin 406 pg/mL olması gerektiği bildirilmiştir (147). Yapılan bu çalışmalara dayanarak B₁₂ vitamini düzeyi 400 pg/mL'nin altında olan hastalarda B₁₂ vitamini eksikliği olduğu kabul edilmiş ve bu hastalar müdahale grubuna alınmıştır. B₁₂ vitamini düzeyi 400 pg/mL ve üzerinde olan hastalar ise kontrol grubunu oluşturmuştur.

3.3. B₁₂ vitamini (hidroksikobalamin) suplementasyonu

Müdahale grubuna alınan hastalar, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı'na yönlendirilmiş, hastanın muayenesi sonrasında tetkikleri değerlendirilmiş ve B₁₂ vitamini desteği planlanmıştır. Serum B₁₂ vitamini düzeyi <300 pg/mL'nin altında olan hastalara toplam 3 doz, 300–400 pg/mL arasında olan hastalara ise toplam iki doz 1 mg hidroksikobalamin intramusküler olarak reçete edilmiştir. B₁₂ vitamini suplementasyonu, çalışmanın başlangıcından sonraki hafta içinde, haftada 1 doz olacak şekilde hastaların bağlı bulunduğu Aile Hekimliği merkezlerinde uygulanmıştır. Çalışma planı Şekil 3.1'de gösterilmektedir.



Şekil 3.1: Çalışma planı

3.3.1. Müdahalenin etkinliğinin izlenmesi

Çalışma grupları, müdahale grubuna hidrosikobalamin suplementasyonunun ilk dozu uygulandıktan sonraki 110 ± 24.3 gün sonra Romatoloji ve Beslenme ve Metabolizma Polikliniklerine kontrole çağırılmıştır. Bu kontroller sırasında her iki grubun da fizik muayeneleri ve antropometrik ölçümleri

yapılmış, biyokimyasal analizler için kan örnekleri alınmıştır. Bu aşamada elde edilen veriler müdahalenin etkinliğini değerlendirmek üzere analiz edilmiştir.

3.4. Veri Toplama Araçları ve Yöntemi

Hastaların rutin poliklinik muayenelerine geldiği gün, çalışmanın başlangıcı olarak kabul edilmiştir. Hastaların poliklinik muayeneleri pediatrik romatolog tarafından yapılmış ve muayene bulguları hasta dosyalarına kaydedilmiştir.

Bireylerin kişisel bilgileri, aile öyküleri, antropometrik ölçüm verileri, hastalık geçmişleri, medikal tedavileri hakkındaki verileri ve biyokimyasal bulgularını kaydetmek için Hasta Takip Formu tasarlanmıştır (Ek-4). Hasta Takip Formu'nun sonuna eklenen 24 saatlik besin tüketim kaydı formu aracılığı ile de hasta ailelerinden 3 günlük besin tüketim kayıtları istenmiştir.

3.4.1. Kişisel özellikler

Hastaların yaş, cinsiyet, doğum tarihi, ailede yaşayan kişi ve kardeş sayısı, sosyal güvencesi, anne ve babasının yaşı, mesleği, eğitim ve sağlık durumu, hastalık şikayetinin ve tedavisinin başlama yaşı, hastane yatış sayısı, kullandığı medikal tedavi türü ve dozu, vitamin/mineral desteği kullanma durumu hakkındaki bilgileri kaydedilmiştir.

Hasta muayenelerini sırasında görsel analog skala (GAS) kullanılmaktadır. GAS, Price ve ark. (176) tarafından geliştirilen bir skala olup, hastada ağrının şiddetini ölçmektedir. GAS 10 cm uzunluğunda vertikal veya horizontal hat üzerinde iki ucu farklı isimlendirilmiş bir skaladır (0=ağrı yok, 10=en şiddetli ağrı). Hastadan bu hat üzerinde hissettiği ağrı şiddetine karşılık gelen noktayı işaretlemesi istenir. İşaret konulan nokta ile hattın en düşük ucu (0=ağrı yok) arasındaki mesafe santimetre olarak ölçülmekte ve bulunan sayısal değer hastanın ağrı şiddetini göstermektedir (177).

3.4.2. Antropometrik ölçümler

Araştırmaya katılan tüm bireylerin vücut ağırlığı ve boy uzunluğu araştırmacı tarafından ölçülmüş ve Hasta Takip Formu'na kaydedilmiştir (Ek-4). Bireylerin vücut ağırlıkları ve boy uzunlukları standartlara uygun olarak ölçülmüştür (178). Bireylerin beden kütle indeksi (BKİ), vücut ağırlıkları ve boy uzunlukları kullanılarak, göre aşağıdaki formülle hesaplanmıştır (179).

$$\text{BKİ (kg/m}^2\text{)} = \text{Vücut ağırlığı (kg)} / [\text{Boy uzunluğu (m)}^2]$$

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 0-5 yaş ve 5-19 yaş için geliştirdiği persentil değerleri kullanılarak, yaşa ve cinsiyete göre boy uzunlukları ve vücut ağırlıkları değerlendirilmiş ve DSÖ 'Anthro Plus' programı kullanılmıştır (180).

3.5. Biyokimyasal parametrelerin analizleri

Çalışma başlangıcında ve sonunda yapılan muayenelerde, hastaların rutin tüm muayenelerinde istenen tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP), alanin transaminaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), serum folat ve B₁₂ vitamini düzeyleri ile çalışmaya özgü parametreler olan lipid profili, homosistein (Hcy) ve malondialdehid (MDA) için kan örnekleri alınmıştır.

Rutin hasta muayenesi sırasında istenen tetkikler, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Biyokimya Laboratuvarı'nda otoanalizör ile çalışılmış ve bu laboratuvardaki standartlar esas alınmıştır. Çalışmaya özgü parametreler olan toplam kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserit, Hcy ve MDA Başkent Üniversitesi İstanbul Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışılmıştır. Lipid profili ve Hcy için laboratuvar standartları kabul edilmiştir. MDA için Cloud-Clone Corp. Kiti ile ELISA (Beckman Coulter Elisa Plate Reader) yöntemi kullanılmıştır. Biyokimya parametreleri referans aralıkları Ek-5'de verilmiştir.

Hcy için Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Biyokimya Laboratuvarı referans sınırı olan 15 µmol/L düzeyi sınır olarak kabul edilmiştir. Schroecksadel ve ark. (5)'nin çalışmasında da Hcy düzeyi; 15 µmol/L altında ise referans aralığında, 15-30

$\mu\text{mol/L}$ ılımlı hiperhomosisteinemi, 30–100 $\mu\text{mol/L}$ orta düzeyde, 100 $\mu\text{mol/L}$ üzeri ise şiddetli hiperhomosisteinemi olarak değerlendirilmektedir.

3.6. Besin tüketiminin saptanması

Hastaların beslenme durumlarının saptanması amacıyla bir günü hafta sonu, iki günü de hafta içi olacak şekilde toplam üç günlük besin tüketim kaydı alınmış ve Besin Tüketim Kaydı Formu'na kaydedilmiştir. Yaşı küçük olan hastaların ailelerinin besin tüketimlerini kaydetmeleri istenmiştir.

Besin tüketim kayıtlarına göre günlük alınan enerji, protein, yağ ve karbonhidrat, vitamin ve mineral alımları Beslenme Bilgi Sistemi – BeBiS programı kullanılarak analiz edilmiştir. Hesaplanan enerji ve besin ögesi alımlarının, gereksinimleri karşılama durumu, yaş, cinsiyet, ağırlık ve boya göre belirlenmiş Önerilen Günlük Miktar (RDA, Recommended Daily Allowances) (Tablo 3.1) ve Diyetle Referans Alım (DRI, Dietary Reference Intake) (Tablo 3.2 ve 3.3.) değerleri ile karşılaştırılmıştır (132, 181).

Tablo 3.1. Önerilen günlük enerji ve makro besin ögesi alım miktarları (181)

	Yaş (yıl)	Ağırlık (kg)	Boy (cm)	REE (kcal)	Ortalama Enerji Alımı (kcal)		Protein (g)
					Kg başına	Günlük	
Çocuk	1–3	13	90	740	102	1300	16
	4–6	20	112	950	90	1800	24
	7–10	28	132	1130	70	2000	28
Erkek	11–14	45	157	1440	55	2500	45
	15–18	66	176	1760	45	3000	59
Kız	11–14	46	157	1310	47	2200	46
	15–18	55	163	1370	40	2200	44

REE (Dinlenme Hali Enerji Harcaması, Resting Energy Expenditure): Termal ısı normal olduğunda bir kişinin harcadığı enerjidir ve fiziksel aktivite fazla olmadığında toplam enerji harcamasının büyük bir kısmını oluşturur.

Tablo 3.2. Önerilen günlük antioksidan vitaminlerin alım miktarları (181)

	Yaş (yıl)	A vitamini* (µg RE)	E vitamini (mg α- TE)**	C vitamini (mg)	B ₁₂ vitamini (µg)	B ₆ vitamini (mg)	Folat (µg)
Çocuk	1-3	400	6	40	0.7	1.0	50
	4-6	500	7	45	1.0	1.1	75
	7-10	700	7	45	1.4	1.4	100
Erkek	11-14	1000	10	50	2.0	1.7	150
	15-18	1000	10	60	2.0	2.0	200
Kız	11-14	800	8	50	2.0	1.4	150
	15-18	800	8	60	2.0	1.5	180

* Retinol eşdeğeri. 1 retinol eşdeğeri=1 µg retinol veya 6 µg β-karoten.

** α-Tokoferol eşdeğeri. 1 mg α-tokoferol=1 α-TE.

Tablo 3.3. Önerilen günlük antioksidan minerallerin alım miktarları (181)

	Yaş (yıl)	Demir (mg)	Çinko (mg)	Selenyum (µg)	Bakır* (mg)	Mangan* (mg)
Çocuk	1-3	10	10	20	0.7-1.0	1.0-1.5
	4-6	10	10	20	1.0-1.5	1.5-2.0
	7-10	10	10	30	1.0-2.0	2.0-3.0
Erkek	11-14	12	15	40	1.5-2.5	2.0-5.0
	15-18	12	15	50	1.5-2.5	2.0-5.0
Kız	11-14	15	12	45	1.5-2.5	2.0-5.0
	15-18	15	12	50	1.5-2.5	2.0-5.0

*Hesaplanmış ve güvenilir ve yeterli alım miktarları verilmiştir.

3.7. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

İstatistiksel analiz için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 17 kullanılmıştır. Nicel değişkenler için ortalama, standart sapma, alt ve üst değerler belirlenmiştir. Nitel değişkenler için ise sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile

analiz edilmiştir. Müdahale ve kontrol grupları arasındaki farkı değerlendirmek için normal dağılım gösteren verilerde İki Ortalama Arasındaki Farkın Anlamlılık Testi (Bağımsız Gruplarda t Testi), normal dağılım göstermeyen verilerde ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişki iki yönlü korelasyon testi (Pearson) ile analiz edilmiştir. Müdahalenin etkinliği bağımlı örneklerde t testi (paired t test) ile değerlendirilmiştir. Tüm istatistiksel testlerde en düşük anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

Çalışma süresince Temmuz – Eylül 2014 tarihleri arasında toplam 102 hasta ile görüşülmüş; hastalığı aktif dönemde olan, vitamin/mineral desteği kullanmaya başlayan, B₁₂ vitamini suplementasyonu önerilerine uymayan ya da muayene randevularına gelmeyen 32 hasta çalışma dışı kalmış ve 70 hasta ile çalışma tamamlanmıştır.

İlk görüşmenin yapıldığı 102 hastanın 62'si kız (%60.8), 40'ı erkektir (%39.2) ve cinsiyet dağılımı arasında fark görülmemiştir ($p>0.05$). Yaş ortalaması kızlarda 9.7 ± 4.5 yıl, erkeklerde 10.1 ± 3.7 yıl olarak saptanmıştır ve cinsiyete göre yaş ortalamalarında istatistiksel açıdan fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Hastaların muayenelerinde kızlarda aktif eklem sayısı 0.1 ± 0.4 ; hareket kısıtlı eklem sayısı 0.9 ± 1.9 ; hekim GAS puanı 0.8 ± 1.1 ; aile GAS puanı 1.0 ± 1.3 ; erkeklerde ise sırasıyla 0.1 ± 0.7 ; 0.7 ± 2.8 ; 0.4 ± 0.9 ; 0.7 ± 1.6 olarak bulunmuştur ve muayene bulgularında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Sistolik kan basıncı kızlarda 98.8 ± 14.5 mmHg, erkeklerde 103.3 ± 14.0 mmHg, diastolik kan basıncı ise kızlarda 61.9 ± 9.8 mmHg, erkeklerde 65.6 ± 10.1 mmHg olarak ölçülmüş ve ölçümler arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Biyokimyasal parametrelerin ortalamaları değerlendirildiğinde, kızlarda serum hemoglobin düzeyi 11.9 ± 1.1 g/dL, hematokrit $\%35.5\pm 2.9$, AST 23.2 ± 7.7 IU/L, ALT 18.0 ± 11.1 IU/L, CRP 0.8 ± 1.4 mg/dL, ESH 21.1 ± 15.9 mm; erkeklerde ise sırasıyla 11.9 ± 2.0 g/dL, $\%36.3\pm 2.9$, 22.2 ± 28.3 IU/L, 65.0 ± 32.0 IU/L, 1.0 ± 2.9 mg/dL, 17.7 ± 14.8 mm olarak saptanmış ve cinsiyete göre ortalamalarda fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Serum B₁₂ vitamini düzeyi kızlarda 468.6 ± 287.7 pg/mL, erkeklerde ise 366.2 ± 154.9 pg/mL'dir ve cinsiyete göre serum B₁₂ vitamini düzeyi ortalamalarında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$). Kızlarda serum folat düzeyi 9.5 ± 3.8 ng/mL, erkeklerde ise 9.6 ± 4.3 ng/mL saptanmıştır ve cinsiyete göre serum folat düzeyinde istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.1.1.).

İlk görüşmenin yapıldığı 102 hastanın 57'sinin (%55.9) serum B₁₂ vitamini düzeyi <400 pg/mL, 45'inin (%44.1) ise serum B₁₂ vitamini düzeyi ≥ 400 pg/mL

saptanmıştır ve dağılımlar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (p>0.05) (Tablo 4.1.1.).

Tablo 4.1.1. Cinsiyete göre yaş ve muayene bulguları ortalamaları

	Kız		Erkek		Toplam		P
	S	%	S	%	S	%	
Cinsiyet	62	60.8	40	39.2	102	100.0	0.168
	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$		
Yaş (yıl)	9.7±4.5		10.1±3.7		9.9±4.2		0.626
Aktif eklem sayısı	0.1±0.4		0.1±0.7		0.1±0.5		0.948
Hareket kısıtlı eklem sayısı	0.9±1.9		0.7±2.8		0.8±2.3		0.689
Hekim GAS puanı	0.8±1.1		0.4±0.9		0.6±1.0		0.107
Aile GAS puanı	1.0±1.3		0.7±1.6		0.9±1.4		0.505
Sistolik KB	98.8±14.5		103.3±14.0		100.6±14.4		0.150
Diastolik KB	61.9±9.8		65.6±10.1		63.3±10.0		0.093
Hemoglobin (g/dL)	11.9±1.1		11.9±2.0		11.1±1.4		0.945
Hematokrit (%)	35.5±2.9		36.3±2.9		35.8±2.9		0.192
AST (IU/L)	23.2±7.7		22.2±28.3		25.1±15.2		0.100
ALT (IU/L)	18.0±11.1		65.0±32.0		23.5±41.6		0.100
CRP (mg/dL)	0.8±1.4		1.0±2.9		0.9±2.1		0.571
ESH (mm)	21.1±15.9		17.7±14.8		19.8±15.5		0.296
Folat (ng/mL)	9.5±3.8		9.6±4.3		9.5±4.0		0.931
B ₁₂ vitamini (pg/mL)	468.6±287.7		366.2±154.9		428.3±248.3		0.044*
	S	%	S	%	S	%	
B ₁₂ vitamini <400 pg/mL olan hasta	31	50.0	26	65.0	57	55.9	0.136
B ₁₂ vitamini ≥400 pg/mL olan hasta	31	50.0	14	35.0	45	44.1	

GAS: Görsel analog skoru, KB: Kan basıncı, AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin aminotransferaz, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein

*p<0.05.

Çalışma dışı bırakılan 32 kişiden sonra çalışmaya 30 erkek (%42.9), 40 kız (%57.1) toplam 70 JIA tanılı hasta ile devam edilmiştir. Müdahale grubu 19 erkek (%51.4), 18 kız (%48.6); kontrol grubu ise 11 erkek (%33.3), 22 kız (%66.7) hastadan oluşmaktadır. Hastaların yaş ortalaması müdahale grubunda 10.5 ± 4.0 yıl (alt-üst: 2.3–16.8 yıl), kontrol grubunda 9.8 ± 3.7 yıl (alt-üst: 2.9–17.4 yıl) olarak saptanmıştır. Müdahale ve kontrol gruplarında cinsiyet ve yaş dağılım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Müdahale grubundaki hastaların ailelerinde 4.4 ± 1.3 kişi ve 3.2 ± 1.9 çocuk; kontrol grubundaki hastaların ailelerinde ise 4.3 ± 1.1 kişi ve 2.5 ± 1.2 çocuk yaşamaktadır. Hastaların ailelerindeki kişi ve çocuk sayısı arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.1.2.).

Tablo 4.1.2. Müdahale ve kontrol gruplarının sosyo-demografik özellikleri

Özellikler	Müdahale Grubu B ₁₂ vit <400 pg/mL s=37		Kontrol Grubu B ₁₂ vit ≥400 pg/mL s=33		p	Toplam s=70	
	S	%	S	%		S	%
Cinsiyet							
Erkek	19	51.4	11	33.3	0.128	30	42.9
Kız	18	48.6	22	66.7		40	57.1
	$\bar{x} \pm SS$	Alt-Üst	$\bar{x} \pm SS$	Alt-Üst	p	$\bar{x} \pm SS$	Alt-Üst
Yaş (yıl)	10.5 ± 4.0	2.3– 16.8	9.8 ± 3.7	2.9– 17.4	0.460	10.2 ± 3.9	2.3– 17.4
Ailedeki kişi sayısı	4.4 ± 1.3	2 - 7	4.3 ± 1.1	2 - 7	0.703	4.4 ± 1.2	2 - 7
Ailedeki çocuk sayısı	3.2 ± 1.9	1 - 9	2.5 ± 1.2	1 - 6	0.202	2.9 ± 1.7	1 - 9

Hastaların annelerinin yaş ortalaması 36.8 ± 6.9 yıl, babalarının yaş ortalaması 40.7 ± 7.4 yıl olarak belirlenmiştir. Hasta annelerinin 4'ü (%5.7) okuma-yazma bilmemekte, 3'ü (%4.3) okuma yazma bilip, ilkokul mezuniyetine sahip değilken, 33'ü (%47.1) ilkokul, 9'u (%12.9) ortaokul mezunudur ve 21'i (%30) lise ve üzeri eğitim almıştır. Babaların ise 2'si (%2.9) okuma-yazma bilmemekte, 1'i (%1.4) okuma yazma bilmekte ancak ilkokul mezuniyetine sahip değilken, 28'i (%40.0) ilkokul, 10'u (%14.3) ortaokul mezunudur ve 29'u (%41.4) lise ve üzeri mezuniyete sahiptir. Annelerin 53'ü (%75.7) çalışmıyorken, 8'i (%11.5) işçi, 4'ü (%5.7) devlet memurudur ve 5'i (%7.1) serbest meslekle uğraşmaktadır. Babaların ise 1'i (%1.4) çalışmıyorken, 3'ü (%4.3) emekli, 32'si (%45.7) işçi, 7'si (%10.0) devlet memurudur ve 27'si (%38.6) serbest meslekle uğraşmaktadır (Tablo 4.1.3.).

Hastaların anne ve babalarının sağlık durumları sorgulandığında, 40 anne (%57.1) ve 54 baba (%77.1) herhangi bir sağlık problemine sahip olmadığını bildirmiştir. Annelerin 7'si (%10) endokrin, 5'i (%7.1) romatizmal, 3'ü (%4.3) kardiyovasküler hastalıklara sahipken, 3'ü (%4.3) hipertansiyon, 2'si (%2.9) diyabet ve 15'i (%21.4) de diğer hastalık tanısı almıştır. Babaların ise 2'si (%2.9) endokrin, 5'i (%7.1) romatizmal, 2'si (%2.9) kardiyovasküler ve 7'si (%10) de diğer hastalık tanısı almıştır (Tablo 4.1.3.).

Hastaların 61'inin (%87.2) sağlık güvencesi SGK, 4'ünün (%5.7) Emekli Sandığı'dır ve 5 hasta (%7.1) 18 yaş altı sigortadan yararlanmaktadır (Tablo 4.1.3.).

Tablo 4.1.3. Hastaların anne ve babalarının yaş ortalaması, eğitim durumu, meslek ve sağlık durumu dağılımı

Sosyo-demografik özellikler ve sağlık durumu	Anne		Baba	
	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$	
Yaş (yıl)	36.8±6.9		40.7±7.4	
	S	%	S	%
Eğitim Durumu				
Okur-yazar değil	4	5.7	2	2.9
Okur-yazar	3	4.3	1	1.4
İlkokul	33	47.1	28	40.0
Ortaokul	9	12.9	10	14.3
Lise ve üzeri	21	30.0	29	41.4
Meslek				
Çalışmıyor	53	75.7	1	1.4
Emekli	-	-	3	4.3
İşçi	8	11.5	32	45.7
Devlet memuru	4	5.7	7	10.0
Serbest meslek	5	7.1	27	38.6
Hastalık Durumu				
Hastalık yok	40	57.1	54	77.1
Endokrin hastalıklar	7	10.0	2	2.9
Romatizmal hastalıklar	5	7.1	5	7.1
Kardiyovasküler hastalıklar	3	4.3	2	2.9
Hipertansiyon	3	4.3	-	-
Diyabet	2	2.9	-	-
Diğer	15	21.4	7	10.0
Sosyal Güvence				
	S		%	
SGK	61		87.2	
Emekli Sandığı	4		5.7	
18 yaş altı sigorta	5		7.1	

SGK: Sosyal Güvenlik Kurumu

Tablo 4.1.4.'de hastaların JIA hastalık alt tiplerine göre dağılımı verilmiştir. Müdahale grubunda 13 (%35.1) oligoartriküler JIA, 13 (%35.1) poliartriküler JIA, 7 (%18.9) sistemik JIA, 3 (%8.2) JPsA, 1 (%2.7) psöriatik artrit; kontrol grubunda ise 20 (%60.5) oligoartriküler JIA, 9 (%27.3) poliartriküler JIA, 2 (%6.1) JPsA ve 2 (%6.1) psöriatik artrit tanısı almış hasta bulunmaktadır. Gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 4.1.4. Müdahale ve kontrol gruplarına göre hastalık alt tiplerinin dağılımı

Hastalık alt tipleri	Müdahale Grubu B ₁₂ vit <400 pg/mL s=37		Kontrol Grubu B ₁₂ vit ≥400 pg/mL s=33		p	Toplam s=70	
	S	%	S	%		S	%
Oligoartriküler JIA	13	35.1	20	60.5		33	47.2
Poliartriküler JIA	13	35.1	9	27.3		22	31.4
Sistemik JIA	7	18.9	-	-	0.029*	7	10.0
JPsA	3	8.2	2	6.1		5	7.1
Psöriatik artrit	1	2.7	2	6.1		3	4.3

JIA: Jüvenil idyopatik artrit, JPsA: Jüvenil psöriatik artrit

* $p<0.05$

Tablo 4.1.5.'de müdahale ve kontrol gruplarına göre hastaların şikayet, tedavi başlama yaşı ve hastane yatış sayısı ortalamaları gösterilmiştir. Hastaların şikayet başlama yaşı müdahale grubunda 6.5 ± 4.0 yıl, kontrol grubunda 5.5 ± 4.3 yıl; tedavi başlama yaşı müdahale grubunda 7.8 ± 4.2 yıl, kontrol grubunda 6.2 ± 4.3 yıl olarak saptanmıştır. Müdahale grubu hastalarının ortalama 0.9 ± 1.1 ; kontrol grubu hastalarının ise 0.8 ± 0.7 hastane yatışı olmuştur. Grupların şikayet, tedavi başlama yaşları ve hastane yatış sayıları arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.1.5. Müdahale ve kontrol gruplarına göre şikayet, tedavi başlama yaşı ve hastane yatış sayısı

Şikayet ve tedavi bilgileri	Müdahale Grubu B ₁₂ vit <400 pg/mL s=37		Kontrol Grubu B ₁₂ vit ≥400 pg/mL s=33		p	Toplam s=70	
	$\bar{x} \pm SS$	Alt – Üst	$\bar{x} \pm SS$	Alt – Üst		$\bar{x} \pm SS$	Alt – Üst
Şikayet başlama yaşı (yıl)	6.5±4.0	1.1 – 13.8	5.5±4.3	0.8 – 13.8	0.283	6.1±4.2	0.8 – 13.8
Tedavi başlama yaşı (yıl)	7.8±4.2	1.4 – 15.6	6.2±4.3	1.1 – 14.4	0.091	7.0±4.3	1.1 – 15.6
Hastane yatış sayısı	0.9±1.1	0 – 4.0	0.8±0.7	0 – 2.0	0.785	0.8±1.0	0 – 4.0

4.2. Hastaların Antropometrik Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Müdahale ve kontrol gruplarının yaş gruplarına göre ilk ve ikinci görüşmedeki antropometrik değerlendirmeleri Tablo 4.2.1.'de gösterilmiştir. Müdahale grubunun ilk görüşmedeki yaşa göre ağırlık percentil ortalaması 1-3 yaşta 77.3±3.9 percentil, 4-6 yaşta 62.9±32.5 percentil, 7-10 yaşta 47.3±31.0 percentil, ikinci görüşmede ise sırasıyla 55.8±43.1 percentil, 70.0±26.1 percentil ve 50.4±31.8 percentil olarak saptanmıştır ve görüşmeler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05). Kontrol grubunun ilk görüşmedeki yaşa göre ağırlık percentil ortalaması 1-3 yaşta 34.5±31.4 percentil, 4-6 yaşta 32.8±22.5 percentil, 7-10 yaşta 63.4±26.3 percentil, ikinci görüşmede ise sırasıyla 46.9±33.1 percentil, 41.4±24.8 percentil ve 70.4±21.6 percentil olarak saptanmıştır ve görüşmeler arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0.05). Tüm hasta grubunda ise ilk görüşmede yaşa göre ağırlık percentil ortalaması 1-3 yaşta 51.6±36.0 percentil, 4-6 yaşta 49.2±31.2 percentil, 7-10 yaşta 54.5±29.4 percentil, ikinci görüşmede ise sırasıyla 46.9±33.1 percentil, 57.0±28.4 percentil ve 59.7±28.5 percentil olarak saptanmıştır ve görüşmeler arasında anlamlı fark saptanmıştır (p<0.05).

Müdahale grubunun ilk görüşmedeki yaşa göre boy percentil ortalaması 1-3 yaşta 59.0±31.3 percentil, 4-6 yaşta 40.7±33.7 percentil, 7-10 yaşta 42.9±28.5

percentil, erkeklerde 11-14 yaşta 60.0 ± 23.4 percentil, 15-18 yaşta 3.3 percentil, kızlarda 11-14 yaşta 54.5 ± 32.2 percentil, 15-18 yaşta ise 57.4 ± 36.1 percentil olarak belirlenmiştir. İkinci görüşmede ise sırasıyla 83.7 percentil, 48.9 ± 35.2 percentil, 45.6 ± 27.6 percentil, 60.5 ± 23.1 percentil, 74.7 percentil, 51.0 ± 34.5 percentil ve 59.6 ± 35.9 percentil olarak saptanmıştır ve görüşmeler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubunun ilk görüşmedeki yaşa göre boy percentil ortalaması 1-3 yaşta 90.2 ± 10.2 percentil, 4-6 yaşta 62.9 ± 27.3 percentil, 7-10 yaşta 58.4 ± 31.6 percentil, erkeklerde 11-14 yaşta 68.2 ± 33.2 percentil, kızlarda 11-14 yaşta 42.0 ± 28.4 percentil, 15-18 yaşta ise 72.5 ± 14.9 percentil olarak belirlenmiştir. İkinci görüşmede ise sırasıyla 91.4 ± 8.7 percentil, 70.9 ± 19.8 percentil, 64.3 ± 27.6 percentil, 68.5 ± 36.2 percentil, 52.0 ± 28.0 percentil ve 60.5 ± 20.8 percentil olarak saptanmıştır ve görüşmeler arasında anlamlı fark belirlenmiştir ($p < 0.05$). Tüm hasta grubunda ise ilk görüşmede yaşa göre boy percentil ortalaması 1-3 yaşta 77.7 ± 24.3 percentil, 4-6 yaşta 50.8 ± 31.7 percentil, 7-10 yaşta 50.3 ± 30.4 percentil, erkeklerde 11-14 yaşta 63.4 ± 26.8 percentil, 15-18 yaşta 3.3 percentil, kızlarda 11-14 yaşta 46.5 ± 28.9 percentil, 15-18 yaşta ise 61.7 ± 31.0 percentil olarak belirlenmiştir. İkinci görüşmede ise sırasıyla 89.5 ± 8.1 percentil, 58.9 ± 30.2 percentil, 54.9 ± 28.6 percentil, 63.8 ± 28.0 percentil, 74.7 percentil, 51.7 ± 28.1 percentil ve 59.8 ± 30.5 percentil olarak saptanmıştır ve görüşmeler arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.2.1.).

Müdahale grubunun ilk görüşmedeki BKİ ortalaması 1-3 yaşta 17.4 ± 1.8 kg/m^2 , 4-6 yaşta 15.3 ± 1.4 kg/m^2 , 7-10 yaşta 15.6 ± 1.8 kg/m^2 , erkeklerde 11-14 yaşta 21.9 ± 5.3 kg/m^2 , 15-18 yaşta 23.8 kg/m^2 , kızlarda 11-14 yaşta 21.8 ± 2.2 kg/m^2 , 15-18 yaşta ise 23.0 ± 3.3 kg/m^2 olarak belirlenmiştir. İkinci görüşmede ise sırasıyla 18.9 kg/m^2 , 15.6 ± 1.8 kg/m^2 , 16.2 ± 2.5 kg/m^2 , 21.4 ± 4.9 kg/m^2 , 23.9 kg/m^2 , 21.7 ± 3.1 kg/m^2 ve 23.9 ± 3.1 kg/m^2 olarak saptanmıştır ve görüşmeler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubunun ilk görüşmedeki BKİ ortalaması 1-3 yaşta 14.4 ± 0.7 kg/m^2 , 4-6 yaşta 13.7 ± 1.9 kg/m^2 , 7-10 yaşta 15.9 ± 1.5 kg/m^2 , erkeklerde 11-14 yaşta 22.6 ± 6.2 kg/m^2 , kızlarda 11-14 yaşta 17.8 ± 3.4 kg/m^2 , 15-18 yaşta ise 22.9 ± 3.0 kg/m^2 olarak belirlenmiştir. İkinci görüşmede ise sırasıyla 15.0 ± 1.1 kg/m^2 , 14.1 ± 2.1 kg/m^2 , 16.5 ± 2.7 kg/m^2 , 23.4 ± 7.6 kg/m^2 , 18.2 ± 3.3 kg/m^2 ve 23.0 ± 2.5 kg/m^2 olarak saptanmıştır ve görüşmeler arasında anlamlı fark

belirlenmiştir ($p<0.05$). Tüm hasta grubunda ise ilk görüşmede BKİ ortalaması 1-3 yaşta 15.6 ± 2.0 kg/m^2 , 4-6 yaşta 14.6 ± 1.8 kg/m^2 , 7-10 yaşta 15.7 ± 1.6 kg/m^2 , erkeklerde 11-14 yaşta 22.2 ± 5.4 kg/m^2 , 15-18 yaşta 23.8 kg/m^2 , kızlarda 11-14 yaşta 19.2 ± 3.5 kg/m^2 , 15-18 yaşta ise 23.0 ± 2.9 kg/m^2 olarak belirlenmiştir. İkinci görüşmede ise sırasıyla 16.0 ± 2.1 kg/m^2 , 14.9 ± 2.0 kg/m^2 , 16.3 ± 2.5 kg/m^2 , 22.2 ± 6.0 kg/m^2 , 23.9 kg/m^2 , 19.5 ± 3.5 kg/m^2 ve 23.6 ± 2.8 kg/m^2 olarak saptanmıştır ve görüşmeler arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.2.1.).

Müdahale grubunun ilk görüşmedeki yaşa göre BKİ percentil ortalaması 1-3 yaşta 82.2 ± 22.6 percentil, 4-6 yaşta 48.6 ± 30.9 percentil, 7-10 yaşta 38.3 ± 33.2 percentil, erkeklerde 11-14 yaşta 66.3 ± 38.3 percentil, 15-18 yaşta 83.6 percentil, kızlarda 11-14 yaşta 79.0 ± 13.4 percentil, 15-18 yaşta ise 70.2 ± 18.9 percentil olarak belirlenmiştir. İkinci görüşmede ise sırasıyla 98.7 percentil, 51.3 ± 35.1 percentil, 40.0 ± 31.4 percentil, 59.7 ± 37.5 percentil, 83.1 percentil, 76.9 ± 23.0 percentil ve 76.5 ± 16.4 percentil olarak saptanmıştır ve görüşmeler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Kontrol grubunun ilk görüşmedeki yaşa göre BKİ percentil ortalaması 1-3 yaşta 23.2 ± 18.0 percentil, 4-6 yaşta 29.4 ± 26.9 percentil, 7-10 yaşta 46.8 ± 29.9 percentil, erkeklerde 11-14 yaşta 72.9 ± 33.0 percentil, kızlarda 11-14 yaşta 49.0 ± 25.4 percentil, 15-18 yaşta ise 70.3 ± 22.9 percentil olarak belirlenmiştir. İkinci görüşmede ise sırasıyla 40.2 ± 28.4 percentil, 38.4 ± 31.9 percentil, 47.0 ± 35.8 percentil, 67.3 ± 34.2 percentil, 48.3 ± 28.7 percentil ve 71.1 ± 19.2 percentil olarak saptanmıştır ve görüşmeler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Tüm hasta grubunda ise ilk görüşmede yaşa göre BKİ percentil ortalaması 1-3 yaşta 46.8 ± 36.5 percentil, 4-6 yaşta 40.9 ± 29.5 percentil, 7-10 yaşta 42.4 ± 31.2 percentil, erkeklerde 11-14 yaşta 69.1 ± 34.7 percentil, 15-18 yaşta 83.6 percentil, kızlarda 11-14 yaşta 61.0 ± 25.7 percentil, 15-18 yaşta ise 70.3 ± 18.0 percentil olarak belirlenmiştir. İkinci görüşmede ise sırasıyla 54.8 ± 37.3 percentil, 46.1 ± 32.7 percentil, 43.2 ± 32.8 percentil, 62.5 ± 34.7 percentil, 83.1 percentil, 59.7 ± 29.2 percentil ve 74.9 ± 15.7 percentil olarak saptanmıştır ve görüşmeler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2.1.).

Tablo 4.2.1. Müdahale ve kontrol gruplarına göre antropometrik ölçümlerin ortalamaları

Antropometrik ölçümler	Müdahale Grubu			Kontrol Grubu			Toplam		
	1. Görüşme	2. Görüşme	p	1. Görüşme	2. Görüşme	p	1. Görüşme	2. Görüşme	p
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	
Yaşa göre ağırlık persentili	s=19	s=13		s=17	s=15		s=36	s=28	
1-3 yaş	77.3±3.9	55.8±43.1		34.5±31.4	46.9±33.1		51.6±36.0	46.9±33.1	
4-6 yaş	62.9±32.5	70.0±26.1	0.095	32.8±22.5	41.4±24.8	0.017*	49.2±31.2	57.0±28.4	0.042*
7-10 yaş	47.3±31.0	50.4±31.8		63.4±26.3	70.4±21.6		54.5±29.4	59.7±28.5	
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	
Yaşa göre boy persentili	s=37	s=37		s=33	s=33		s=70	s=70	
1-3 yaş	59.0±31.3	83.7		90.2±10.2	91.4±8.7		77.7±24.3	89.5±8.1	
4-6 yaş	40.7±33.7	48.9±35.2		62.9±27.3	70.9±19.8		50.8±31.7	58.9±30.2	
7-10 yaş	42.9±28.5	45.6±27.6		58.4±31.6	64.3±27.6		50.3±30.4	54.9±28.6	
Erkek 11-14 yaş	60.0±23.4	60.5±23.1	0.095	68.2±33.2	68.5±36.2	0.017*	63.4±26.8	63.8±28.0	0.005*
15-18 yaş	3.3	74.7		-	-		3.3	74.7	
Kız 11-14 yaş	54.5±32.2	51.0±34.5		42.0±28.4	52.0±28.0		46.5±28.9	51.7±28.1	
15-18 yaş	57.4±36.1	59.6±35.9		72.5±14.9	60.5±20.8		61.7±31.0	59.8±30.5	
BKİ (kg/m ²)									
1-3 yaş	17.4±1.8	18.9		14.4±0.7	15.0±1.1		15.6±2.0	16.0±2.1	
4-6 yaş	15.3±1.4	15.6±1.8		13.7±1.9	14.1±2.1		14.6±1.8	14.9±2.0	
7-10 yaş	15.6±1.8	16.2±2.5		15.9±1.5	16.5±2.7		15.7±1.6	16.3±2.5	
Erkek 11-14 yaş	21.9±5.3	21.4±4.9	0.300	22.6±6.2	23.4±7.6	0.016*	22.2±5.4	22.2±6.0	0.025*
15-18 yaş	23.8	23.9		-	-		23.8	23.9	
Kız 11-14 yaş	21.8±2.2	21.7±3.1		17.8±3.4	18.2±3.3		19.2±3.5	19.5±3.5	
15-18 yaş	23.0±3.3	23.9±3.1		22.9±3.0	23.0±2.5		23.0±2.9	23.6±2.8	
Yaşa göre BKİ persentili									
1-3 yaş	82.2±22.6	98.7		23.2±18.0	40.2±28.4		46.8±36.5	54.8±37.3	
4-6 yaş	48.6±30.9	51.3±35.1		29.4±26.9	38.4±31.9		40.9±29.5	46.1±32.7	
7-10 yaş	38.3±33.2	40.0±31.4		46.8±29.9	47.0±35.8		42.4±31.2	43.2±32.8	
Erkek 11-14 yaş	66.3±38.3	59.7±37.5	0.911	72.9±33.0	67.3±34.2	0.153	69.1±34.7	62.5±34.7	0.440
15-18 yaş	83.6	83.1		-	-		83.6	83.1	
Kız 11-14 yaş	79.0±13.4	76.9±23.0		49.0±25.4	48.3±28.7		61.0±25.7	59.7±29.2	
15-18 yaş	70.2±18.9	76.5±16.4		70.3±22.9	71.1±19.2		70.3±18.0	74.9±15.7	

BKİ: Beden kütle indeksi *p<0.05

Persentil gruplarına göre müdahale ve kontrol grubunun yaşa göre ağırlık, boy ve BKİ pesentili dağılımları Tablo 4.2.2.'de verilmiştir. Müdahale grubunda ilk ve ikinci görüşmede yaşa göre ağırlığı <3 persentil olan hasta bulunmamaktadır. Müdahale grubunda ilk görüşmede yaşa göre ağırlığı 3–49.9 persentil olan 9 (%47.4), 50–84.9 persentil olan 5 (%26.3), >85 persentil olan 5 (%26.3) hasta bulunmaktadır. İkinci görüşmede ise sırasıyla 3 (%23.1), 6 (%46.2), ve 4 (%30.7) hasta saptanmıştır. Müdahale grubunda yaşa göre ağırlık persentili dağılımında görüşmeler arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Kontrol grubunda ilk görüşmede yaşa göre ağırlığı <3 persentil olan 1 (%5.9) hasta bulunmakta ve ikinci görüşmede yaşa göre ağırlığı <3 persentil olan hasta kalmamaktadır. Kontrol grubunda ilk görüşmede yaşa göre ağırlığı 3–49.9 persentil olan 8 (%47.1), 50–84.9 persentil olan 6 (%35.3), >85 persentil olan 2 (%11.7) hasta saptanmıştır. İkinci görüşmede ise sırasıyla 6 (%40), 7 (%46.7) ve 2 (%13.3) hasta belirlenmiştir. Kontrol grubunun yaşa göre ağırlık persentili dağılımında görüşmeler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Tüm hasta grubunda ilk görüşmede yaşa göre ağırlığı <3 persentil olan 1 (%2.8) hasta bulunmaktadır ve ikinci görüşmede yaşa göre ağırlığı <3 persentil olan hasta saptanmamıştır. İlk görüşmede tüm hastaların yaşa göre ağırlığı yaşa göre ağırlığı 3–49.9 persentil olan 17 (%47.2), 50–84.9 persentil olan 11 (%30.5), >85 persentil olan 7 (%19.5) hasta bulunmaktadır. İkinci görüşmede ise sırasıyla 9 (%32.1), 13 (%46.4) ve 6 (%21.5) hasta belirlenmiştir. Tüm hasta grubunda yaşa göre ağırlık persentili dağılımında görüşmeler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2.2.).

Müdahale grubunda ilk ve ikinci görüşmede yaşa göre boyu <3 persentil olan hasta bulunmamaktadır. Müdahale grubunda ilk görüşmede yaşa göre boyu 3–49.9 persentil olan 20 (%54.0), 50–84.9 persentil olan 9 (%24.4), >85 persentil olan 8 (%21.6) hasta bulunmaktadır. İkinci görüşmede ise sırasıyla 15 (%40.6), 13 (%35.1) ve 9 (%24.3) hasta belirlenmiştir. Müdahale grubunda yaşa göre boy persentili dağılımında görüşmeler arasında istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0.05$). Kontrol grubunda ilk görüşmede yaşa göre boyu <3 persentil olan 2 (%6.1), 3–49.9 persentil olan 9 (%27.2), 50–84.9 persentil olan 14 (%42.4), >85 persentil olan 8 (%24.3) hasta bulunmaktadır. İkinci görüşmede ise sırasıyla 1 (%3.0), 8 (%24.2), 14 (%42.4) ve 10 (%30.4) hasta belirlenmiştir. Kontrol grubunun yaşa göre boy persentili

dağılımında görüşmeler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Tüm hasta grubunda ilk görüşmede yaşa göre boyu <3 persentil olan 2 (%2.9), 3–49.9 persentil olan 29 (%41.4), 50–84.9 persentil olan 23 (%32.9), >85 persentil olan 16 (%22.8) hasta bulunmaktadır. İkinci görüşmede ise sırasıyla 1 (%1.4), 23 (%32.8), 27 (%38.6) ve 19 (%27.2) hasta belirlenmiştir. Tüm hasta grubunda yaşa göre boy persentili dağılımında görüşmeler arasında istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.2.2).

Müdahale grubunda ilk görüşmede yaşa göre BKİ <3 persentil olan 3 (%8.1), 3-49.9 persentil olan 11 (%29.7), 50-84.9 persentil olan 14 (%37.8), >85 persentil olan 9 (%24.4) hasta bulunmaktadır. İkinci görüşmede ise sırasıyla 2 (%5.4), 13 (%29.7), 14 (%37.8) ve 9 (%24.4) hasta belirlenmiştir. Müdahale grubunda yaşa göre BKİ persentili dağılımında görüşmeler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Kontrol grubunda ilk görüşmede yaşa göre BKİ <3 persentil olan 5 (%15.1), 3-49.9 persentil olan 13 (%39.4), 50-84.9 persentil olan 9 (%27.3) hasta, >85 persentil olan 6 (%18.2) hasta bulunmaktadır. İkinci görüşmede ise sırasıyla 6 (%18.2), 12 (%36.3), 10 (%30.3) ve 5 (%15.2) hasta belirlenmiştir. Kontrol grubunun yaşa göre BKİ persentili dağılımında görüşmeler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Tüm hasta grubunda ilk görüşmede yaşa göre BKİ <3 persentil olan 8 (%11.4), 3-49.9 persentil olan 24 (%34.3), 50-84.9 persentil olan 23 (%32.9), >85 persentil olan 15 (%21.4) hasta bulunmaktadır. İkinci görüşmede ise sırasıyla 8 (%11.4), 25 (%35.7), 20 (%28.6) ve 17 (%24.3) hasta belirlenmiştir. Tüm hasta grubunda yaşa göre BKİ persentili dağılımında görüşmeler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2.2).

Tablo 4.2.2. Müdahale ve kontrol gruplarının percentil gruplarına göre yaşa göre ağırlık, boy ve BKİ percentillerinin dağılımı

Antropometrik ölçümler	Müdahale Grubu B ₁₂ vit <400 pg/mL				Z	Kontrol Grubu B ₁₂ vit ≥400 pg/mL				Z	Toplam				
	1. Görüşme		2. Görüşme			1. Görüşme		2. Görüşme			1. Görüşme		2. Görüşme		
	S	%	S	%		S	%	S	%		S	%	S	%	
Yaşa göre ağırlık percentili	s=19					s=17					s=36				
<3 percentil	-	-	-	-		1	5.9	-	-		1	2.8	-	-	
3-49.9 percentil	9	47.4	3	23.1		8	47.1	6	40.0		17	47.2	9	32.1	
50-84.9 percentil	5	26.3	6	46.2		6	35.3	7	46.7		11	30.5	13	46.4	
>85 percentil	5	26.3	4	30.7		2	11.7	2	13.3		7	19.5	6	21.5	
Yaşa göre boy percentili*	s=37				*	s=33					s=70				*
<3 percentil	-	-	-	-		2	6.1	1	3.0		2	2.9	1	1.4	
3-49.9 percentil	20	54.0	15	40.6		9	27.2	8	24.2		29	41.4	23	32.8	
50-84.9 percentil	9	24.4	13	35.1		14	42.4	14	42.4		23	32.9	27	38.6	
>85 percentil	8	21.6	9	24.3		8	24.3	10	30.4		16	22.8	19	27.2	
Yaşa göre BKİ percentili															
<3 percentil	3	8.1	2	5.4		5	15.1	6	18.2		8	11.4	8	11.4	
3-14.9 percentil	11	29.7	13	35.2		13	39.4	12	36.3		24	34.3	25	35.7	
50-84.9 percentil	14	37.8	10	27.0		9	27.3	10	30.3		23	32.9	20	28.6	
>85 percentil	9	24.4	12	32.4		6	18.2	5	15.2		15	21.4	17	24.3	

BKİ: Beden kütle indeksi *Wilcoxon Signed Rank testi p<0,05

4.3. Hastaların Muayene Bulguları

Hastaların çalışmaya dahil edilmelerinden ortalama 110 ± 24.3 gün (Alt – Üst : 56 – 161 gün) sonra ikinci görüşme gerçekleştirilmiştir. Tablo 4.3.1.'de hastaların ilk ve ikinci görüşmede muayene bulguları ve MTX kullanan hasta sayısı ve MTX dozu verilmektedir. Romatolojik açıdan yapılan değerlendirmelerde müdahale grubundaki hastaların ortalama aktif eklem sayısı ilk görüşmede 0.03 ± 0.2 ; ikinci görüşmede 0.1 ± 0.5 ; kontrol grubundaki hastaların ise sırasıyla 0.3 ± 0.8 ve 0.1 ± 0.4 olarak saptanmıştır. Müdahale grubunun ilk görüşmede ortalama 0.5 ± 1.5 ; ikinci görüşmede 0.6 ± 2.0 eklemi hareket yeteneği açısından kısıtlı olarak değerlendirilirken, kontrol grubunda hareketi kısıtlı eklem sayısı sırasıyla ortalama 1.1 ± 2.2 ve 0.9 ± 1.9 olarak belirlenmiştir. Müdahale grubunun ilk muayenesinde hekim ve aile açısından GAS puanları sırasıyla ortalama 0.4 ± 0.8 ve 0.6 ± 1.3 ; 2. görüşme için ise 0.5 ± 1.0 ve 0.5 ± 1.0 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun hekim ve aile GAS puanları ilk muayene için sırasıyla ortalama 0.9 ± 1.3 ve 1.2 ± 1.5 ; ikinci muayene için ise 0.7 ± 1.1 ve 0.8 ± 1.1 olarak belirlenmiştir. İlk muayene sırasında değerlendirilen sistolik ve diastolik kan basınçları müdahale grubunda sırasıyla ortalama 100.1 ± 15.6 mmHg ve 62.2 ± 10.9 mmHg, kontrol grubunda ise 99.7 ± 15.2 mmHg ve 63.8 ± 10.0 mmHg olarak saptanmıştır. Kan basınçları ikinci muayenede müdahale grubunda sırasıyla ortalama 100.0 ± 11.7 mmHg ve 64.5 ± 10.1 mmHg, kontrol grubunda ise 100.0 ± 11.5 mmHg ve 65.3 ± 11.5 mmHg olarak ölçülmüştür. Grupların ilk ve ikinci muayene bulguları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). İlk görüşme esnasında müdahale grubundan 15, kontrol grubundan 22 hasta MTX kullanmaktadır. İkinci görüşmede müdahale grubundaki MTX kullanan hasta sayısı değişmezken, kontrol grubunda 21 hasta MTX kullanmaktadır. MTX dozu müdahale grubunda ilk görüşmede 16.1 ± 7.3 mg/hafta, ikinci görüşmede 15.2 ± 5.2 mg/hafta olarak belirlenmiştir ve müdahale grubunun kullandığı MTX dozu görüşmeler arasında istatistiksel fark göstermiştir ($p < 0.05$). MTX dozu kontrol grubunda ilk görüşmede 15.3 ± 7.7 mg/hafta, ikinci görüşmede ise 16.0 ± 6.2 mg/hafta olarak belirlenmiş ve görüşmeler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Müdahale ve kontrol gruplarının ilk ve ikinci görüşmedeki muayene bulguları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4.3.1. Müdahale ve kontrol gruplarının muayene bulguları ve metotreksat kullanma durumları

	Müdahale Grubu			Kontrol Grubu			Toplam								
	B ₁₂ vit <400 pg/mL			B ₁₂ vit ≥400 pg/mL			s=70								
	s=37			s=33											
	1. Görüşme	2. Görüşme	P	1. Görüşme	2. Görüşme	P	1. Görüşme	2. Görüşme	P						
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$					
Muayene Bulguları															
Aktif eklem sayısı	0.03±0.2	0.1±0.5	0.373	0.3±0.8	0.1±0.4	0.296	0.2±0.6	0.1±0.5	0.651						
Hareket yeteneği kısıtlı eklem sayısı	0.5±1.5	0.6±2.0	0.422	1.1±2.2	0.9±1.9	0.432	0.8±1.9	0.7±1.9	0.722						
Hekim GAS puanı	0.4±0.8	0.5±1.0	0.554	0.9±1.3	0.7±1.1	0.432	0.6±1.1	0.6±1.0	0.914						
Aile GAS puanı	0.6±1.3	0.5±1.0	0.747	1.2±1.5	0.8±1.1	0.146	0.9±1.4	0.6±1.1	0.211						
Sistolik KB (mmHg)	100.1±15.6	100.0±11.7	0.693	99.7±15.2	100.0±11.5	0.882	100.3±15.3	99.9±11.5	0.804						
Diastolik KB (mmHg)	62.2±10.9	64.5±10.1	0.271	63.8±10.0	65.3±11.5	0.465	62.9±10.4	64.9±10.7	0.186						
MTX Kullanma Durumu															
MTX dozu (mg/hf)	16.1±7.3	15.2±5.2	0.026*	15.3±7.7	16.0±6.2	0.997	15.6±7.5	15.6±5.8	0.178						
	S	%	S	%	P	S	%	S	%						
MTX kullanan hasta	15	40,5	15	40,5	1.0	22	66,7	21	63,6	0.325	37	52,9	36	51,4	0.708

GAS: Görsel analog skoru, KB: Kan basıncı, MTX: Metotreksat

*p<0.05

4.4. Hastaların Biyokimyasal Parametreleri

Müdahale ve kontrol grubunun ilk ve ikinci görüşmelerinde yapılan biyokimyasal analiz sonuçlarının ortalamaları Tablo 4.4.1.'de verilmiştir. Müdahale grubunun ilk görüşmesinde ortalama serum hemoglobin 11.8 ± 1.9 g/dL, hematokrit $\%35.9 \pm 2.9$; AST 21.1 ± 7.0 IU/L, ALT 16.8 ± 7.7 IU/L, CRP 1.1 ± 3.0 mg/dL, ESH 19.6 ± 14.1 mm, trigliserit 100.0 ± 50.1 mg/dL, LDL kolesterol 79.0 ± 22.8 mg/dL, HDL kolesterol 45.0 ± 12.6 mg/dL, toplam kolesterol 151.6 ± 32.5 mg/dL, serum B₁₂ düzeyi 281.4 ± 85.4 pg/mL, serum folat 9.1 ± 3.8 ng/mL, serum Hcy 15.4 ± 6.4 μ mol/L, serum MDA 28.1 ± 7.1 ng/mL olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun ilk görüşmesinde ise ortalama hemoglobin 12.1 ± 1.1 g/dL, hematokrit $\%35.8 \pm 2.8$; AST 30.2 ± 24.0 IU/L, ALT 37.9 ± 70.5 IU/L, CRP 0.4 ± 0.5 mg/dL, ESH 18.6 ± 13.6 mm, trigliserit 101.1 ± 37.9 mg/dL, LDL kolesterol 81.9 ± 21.2 mg/dL, HDL kolesterol 45.9 ± 10.7 mg/dL, toplam kolesterol 157.3 ± 25.3 mg/dL, serum B₁₂ düzeyi 553.3 ± 95.8 pg/mL, serum folat 9.7 ± 4.0 ng/mL, serum Hcy 11.4 ± 4.3 μ mol/L, serum MDA 35.8 ± 19.5 ng/mL olarak bulunmuştur. İlk görüşmedeki biyokimyasal analizlerin parametrelerin sonuçları değerlendirildiğinde müdahale ve kontrol grubu arasında AST, serum B₁₂ vitamini, serum Hcy ve serum MDA düzeyleri açısından istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0.05$).

Müdahale grubunun ikinci görüşmesinde ortalama serum hemoglobin 12.2 ± 1.2 g/dL, hematokrit $\%36.4 \pm 3.3$; AST 20.5 ± 4.7 IU/L, ALT 14.3 ± 7.3 IU/L, CRP 1.3 ± 3.8 mg/dL, ESH 20.2 ± 21.3 mm, trigliserit 97.8 ± 34.4 mg/dL, LDL kolesterol 80.9 ± 17.2 mg/dL, HDL kolesterol 50.7 ± 24.6 mg/dL, toplam kolesterol 153.3 ± 21.3 mg/dL, serum B₁₂ düzeyi suplementasyon sonrası 782.9 ± 486.1 pg/mL, serum folat 8.4 ± 2.8 ng/mL, serum Hcy 3.4 ± 2.2 μ mol/L, serum MDA 31.5 ± 6.9 ng/mL olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun ikinci görüşmesinde ise ortalama hemoglobin 12.1 ± 1.1 g/dL, hematokrit $\%36.2 \pm 3.1$; AST 29.0 ± 20.8 IU/L, ALT 29.5 ± 40.4 IU/L, CRP 0.9 ± 1.7 mg/dL, ESH 17.4 ± 14.6 mm, trigliserit 111.9 ± 43.4 mg/dL, LDL kolesterol 78.1 ± 16.5 mg/dL, HDL kolesterol 47.6 ± 8.8 mg/dL, toplam kolesterol 154.2 ± 21.1 mg/dL, serum B₁₂ düzeyi 514.1 ± 201.5 pg/mL, serum folat 9.1 ± 3.9 ng/mL, serum Hcy 8.8 ± 3.2 μ mol/L, serum MDA 37.1 ± 18.4 ng/mL olarak bulunmuştur. İlk görüşmedeki biyokimyasal analizlerin parametrelerin sonuçları

değerlendirildiğinde müdahale ve kontrol grubu arasında AST, ALT ve serum B₁₂ vitamini düzeyleri açısından istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.4.1.).

Tablo 4.4.1. Müdahale ve kontrol gruplarının 1. ve 2. görüşmedeki biyokimyasal parametre ortalamaları

Biyokimyasal Parametreler	1. Görüşme			2. Görüşme		
	Müdahale Grubu B ₁₂ vit <400 pg/mL s=37	Kontrol Grubu B ₁₂ vit ≥400 pg/mL s=33	p	Müdahale Grubu B ₁₂ vit <400 pg/mL s=37	Kontrol Grubu B ₁₂ vit ≥400 pg/mL s=33	p
	$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$	
Hemoglobin (g/dL)	11.8±1.9	12.1±1.1	0.483	12.2±1.2	12.1±1.2	0.893
Hematokrit (%)	35.9±2.9	35.8±2.8	0.957	36.4±3.3	36.2±3.1	0.804
AST (IU/L)	21.1±7.0	30.2±24.0	0.033*	20.5±4.7	29.0±20.8	0.017*
ALT (IU/L)	16.8±7.7	37.9±70.5	0.074	14.3±7.3	29.5±40.4	0.027*
CRP (mg/dL)	1.1±3.0	0.4±0.5	0.188	1.3±3.8	0.9±1.7	0.634
ESH (mm)	19.6±14.1	18.6±13.6	0.750	20.2±21.3	17.4±14.6	0.545
Trigliserit (mg/dL)	100.0±50.1	101.1±37.9	0.919	97.8±34.4	111.9±43.4	0.152
LDL-kolesterol (mg/dL)	79.0±22.8	81.9±21.2	0.598	80.9±17.2	78.1±16.5	0.513
HDL-kolesterol (mg/dL)	45.0±12.6	45.9±10.7	0.755	50.7±24.6	47.6±8.8	0.509
Toplam kolesterol (mg/d)	151.6±32.5	157.3±25.3	0.421	153.3±21.3	154.2±21.1	0.856
Serum B ₁₂ vitamini (pg/mL)	281.4±85.4	553.3±95.8	0.000**	782.9±486.1	514.1±201.5	0.004*
Serum folat (ng/mL)	9.1±3.8	9.7±4.0	0.563	8.4±2.8	9.1±3.9	0.338
Homosistein (µmol/L)	15.4±6.4	11.4±4.3	0.005*	3.4±2.2	8.8±3.2	0.548
MDA (ng/mL)	28.1±7.1	35.8±19.5	0.028*	31.5±6.9	37.1±18.4	0.152

AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, LDL-kolesterol: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-kolesterol: Yüksek dansiteli lipoprotein, MDA: Malondialdehid

*p<0.05; ** p<0.001

4.5. Hastaların Besin Tüketim Durumlarının Değerlendirilmesi

Tablo 4.5.1.'de müdahale ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre enerji ve besin ögesi alımlarının RDA'ı karşılama yüzdesi ortalamaları ve RDA'ı karşılayan hastaların dağılımları verilmiştir. Müdahale grubunun RDA'nın enerji önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %105.7±12.1, 4-6 yaşında %75.7±19.7, 7-10 yaşında %79.1±22.9, 11-14 yaşında erkeklerde %65.3±20.2, 15-18 yaşında erkeklerde %62.1, 11-14 yaşındaki kızlarda %60.3±16.7 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %64.4±20.1'dir. Müdahale grubunda enerji alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır (p>0.05). Kontrol grubunun ise RDA'nın enerji önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %94.6±75.0, 4-6 yaşında %54.7±26.8, 7-10 yaşında %61.8±16.5, 11-14 yaşında erkeklerde %57.6±20.1, 11-14 yaşındaki kızlarda %63.8±15.1 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %73.5'dir. Kontrol grubunda enerji alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık gösterdiği bulunmuştur (p<0.05). Tüm hasta grubunun RDA'nın enerji önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %100.1±44.3, 4-6 yaşında %67.3±23.9, 7-10 yaşında %71.8±21.8, 11-14 yaşında erkeklerde %61.0±19.3, 15-18 yaşında erkeklerde %62.1, 11-14 yaşındaki kızlarda %62.4±14.9 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %66.2±17.9'dur. Tüm hasta grubunda enerji alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık gösterdiği bulunmuştur (p<0.05).

Müdahale grubunun RDA'nın protein önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %310.0±35.4, 4-6 yaşında %182.7±57.1, 7-10 yaşında %184.5±74.6, 11-14 yaşında erkeklerde %107.6±52.8, 15-18 yaşında erkeklerde %136.9, 11-14 yaşındaki kızlarda %93.6±27.1 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %94.9±29.6'dır. Müdahale grubunda protein alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır (p>0.05). Kontrol grubunun ise RDA'nın protein önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %251.9±218.4, 4-6 yaşında %126.8±69.3, 7-10 yaşında %152.2±69.6, 11-14 yaşında erkeklerde %111.1±34.5, 11-14 yaşındaki kızlarda %102.8±24.7 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %156.6'dır. Kontrol grubunda protein alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır (p>0.05). Tüm hasta

grubunun RDA'nın protein önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %281.0±132.0, 4-6 yaşında %160.4±65.2, 7-10 yaşında %170.9±72.4, 11-14 yaşında erkeklerde %109.5±40.5, 15-18 yaşında erkeklerde %136.9, 11-14 yaşındaki kızlarda %99.1±24.6 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %107.2±37.7'dir. Tüm hasta grubunda protein alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 4.5.1.).

Müdahale grubunun RDA'nın A vitamini önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %478.4±449.4, 4-6 yaşında %140.1±88.4, 7-10 yaşında %106.7±45.3, 11-14 yaşında erkeklerde %167.8±162.3, 15-18 yaşında erkeklerde %81.4, 11-14 yaşındaki kızlarda %115.8±74.6 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %105.6±48.6'dır. Müdahale grubunda A vitamini alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p<0.05$). Kontrol grubunun ise RDA'nın A vitamini önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %283.0±185.8, 4-6 yaşında %173.4±173.9, 7-10 yaşında %81.7±30.0, 11-14 yaşında erkeklerde %124.9±134.0, 11-14 yaşındaki kızlarda %83.5±33.3 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %117.9'dur. Kontrol grubunda A vitamini alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0.05$). Tüm hasta grubunun RDA'nın A vitamini önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %380.7±302.6, 4-6 yaşında %153.4±121.3, 7-10 yaşında %97.0±41.0, 11-14 yaşında erkeklerde %143.9±139.2, 15-18 yaşında erkeklerde %81.4, 11-14 yaşındaki kızlarda %96.4±52.4 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %108.0±42.4'dür. Tüm hasta grubunda A vitamini alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.5.1.).

Müdahale grubunun RDA'nın E vitamini önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %137.5±48.4, 4-6 yaşında %120.5±38.0, 7-10 yaşında %148.2±64.8, 11-14 yaşında erkeklerde %105.0±23.1, 15-18 yaşında erkeklerde %80.0, 11-14 yaşındaki kızlarda %108.7±34.5 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %122.8±17.6'dır. Müdahale grubunda E vitamini alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0.05$). Kontrol grubunun ise RDA'nın E vitamini önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %121.2±78.5, 4-6 yaşında %77.9±32.6, 7-10 yaşında %129.6±57.4, 11-14

yaşında erkeklerde %91.1±57.5, 11-14 yaşındaki kızlarda %135.1±83.1 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %155.0'dir. Tüm hasta grubunun RDA'nın E vitamini önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %129.4±54.2, 4-6 yaşında %103.4±40.5, 7-10 yaşında %140.8±61.0, 11-14 yaşında erkeklerde %97.3±43.7, 15-18 yaşında erkeklerde %80.0, 11-14 yaşındaki kızlarda %124.5±66.5 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %129.3±20.9'dur. Kontrol grubunda E vitamini alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği bulunmuştur (p>0.05). Tüm hasta grubunda E vitamini alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır (p>0.05) (Tablo 4.5.1.).

Müdahale grubunun RDA'nın C vitamini önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %220.5±31.8, 4-6 yaşında %164.1±50.8, 7-10 yaşında %164.1±53.6, 11-14 yaşında erkeklerde %104.5±84.7, 15-18 yaşında erkeklerde %170.0, 11-14 yaşındaki kızlarda %199.7±108.4 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %118.2±54.0'dür. Müdahale grubunda C vitamini alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır (p>0.05). Kontrol grubunun ise RDA'nın C vitamini önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %219.6±98.1, 4-6 yaşında %155.5±76.0, 7-10 yaşında %174.5±57.4, 11-14 yaşında erkeklerde %113.5±20.1, 11-14 yaşındaki kızlarda %142.0±105.2 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %134.0'dür. Kontrol grubunda C vitamini alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği bulunmuştur (p>0.05). Tüm hasta grubunun RDA'nın C vitamini önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %220.1±59.6, 4-6 yaşında %160.6±58.1, 7-10 yaşında %168.1±53.6, 11-14 yaşında erkeklerde %109.5±54.0, 15-18 yaşında erkeklerde %170.0, 11-14 yaşındaki kızlarda %165.1±104.6 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %121.3±47.3'dür. Tüm hasta grubunda C vitamini alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık gösterdiği saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 4.5.1.).

Müdahale grubunun RDA'nın B12 vitamini önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %507.1±555.6, 4-6 yaşında %196.1±106.9, 7-10 yaşında %135.1±80.5, 11-14 yaşında erkeklerde %131.3±80.5, 15-18 yaşında erkeklerde %80.0, 11-14 yaşındaki kızlarda %106.3±74.1 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %76.3±30.7'dir. Müdahale grubunda B12 vitamini alımının RDA önerilerini

karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p<0.05$). Kontrol grubunun ise RDA'nın B12 vitamini önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında 320.8 ± 273.7 , 4-6 yaşında 120.6 ± 121.0 , 7-10 yaşında 121.0 ± 66.2 , 11-14 yaşında erkeklerde 105.0 ± 57.0 , 11-14 yaşındaki kızlarda 100.0 ± 62.6 ve 15-18 yaşındaki kızlarda 140.0 'dir. Kontrol grubunda B12 vitamini alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p<0.05$). Tüm hasta grubunun RDA'nın B12 vitamini önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında 380.7 ± 302.6 , 4-6 yaşında 153.4 ± 121.3 , 7-10 yaşında 97.0 ± 41.0 , 11-14 yaşında erkeklerde 143.9 ± 139.2 , 15-18 yaşında erkeklerde 80.0 , 11-14 yaşındaki kızlarda 96.4 ± 52.4 ve 15-18 yaşındaki kızlarda 108.0 ± 42.2 'dir. Tüm hasta grubunda B12 vitamini alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5.1.).

Müdahale grubunun RDA'nın B6 vitamini önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında 115.0 ± 21.2 , 4-6 yaşında 86.4 ± 14.1 , 7-10 yaşında 81.6 ± 24.6 , 11-14 yaşında erkeklerde 47.8 ± 26.3 , 15-18 yaşında erkeklerde 90.0 , 11-14 yaşındaki kızlarda 72.5 ± 26.2 ve 15-18 yaşındaki kızlarda 61.7 ± 22.7 'dir. Müdahale grubunda B6 vitamini alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0.05$). Kontrol grubunun ise RDA'nın B6 vitamini önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında 72.8 ± 38.5 , 4-6 yaşında 64.8 ± 34.9 , 7-10 yaşında 72.3 ± 24.3 , 11-14 yaşında erkeklerde 65.8 ± 34.0 , 11-14 yaşındaki kızlarda 60.6 ± 21.1 ve 15-18 yaşındaki kızlarda 80.0 'dir. Kontrol grubunda B6 vitamini alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0.05$). Tüm hasta grubunun RDA'nın B6 vitamini önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında 129.4 ± 54.1 , 4-6 yaşında 103.4 ± 40.5 , 7-10 yaşında 140.1 ± 61.0 , 11-14 yaşında erkeklerde 97.3 ± 43.4 , 15-18 yaşında erkeklerde 90.0 , 11-14 yaşındaki kızlarda 124.5 ± 66.5 ve 15-18 yaşındaki kızlarda 129.3 ± 20.9 'dur. Tüm hasta grubunda B6 vitamini alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5.1.).

Müdahale grubunun RDA'nın folat önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında 256.6 ± 41.6 , 4-6 yaşında 104.8 ± 27.8 , 7-10 yaşında 93.7 ± 44.3 , 11-14

yaşında erkeklerde %64.5±34.2, 15-18 yaşında erkeklerde %71.7, 11-14 yaşındaki kızlarda %56.0±35.4 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %52.4±8.0'dir. Müdahale grubunda folat alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır (p>0.05). Kontrol grubunun ise RDA'nın folat önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %202.5±164.8, 4-6 yaşında %96.8±55.9, 7-10 yaşında %74.6±25.8, 11-14 yaşında erkeklerde %62.0±20.0, 11-14 yaşındaki kızlarda %52.4±20.7 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %66.5'dir. Kontrol grubunda folat alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği bulunmuştur (p>0.05). Tüm hasta grubunun RDA'nın folat önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %220.1±59.6, 4-6 yaşında %160.6±58.1, 7-10 yaşında %168.1±53.6, 11-14 yaşında erkeklerde %109.5±54.0, 15-18 yaşında erkeklerde %71.7, 11-14 yaşındaki kızlarda %165.1±104.6 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %121.3±47.3'dür. Tüm hasta grubunda folat alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık gösterdiği saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 4.5.1.).

Müdahale grubunun RDA'nın demir önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %93.0±38.2, 4-6 yaşında %76.7±22.6, 7-10 yaşında %84.7±27.7, 11-14 yaşında erkeklerde %65.2±34.9, 15-18 yaşında erkeklerde %75.8, 11-14 yaşındaki kızlarda %55.8±26.1 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %49.2±11.0'dir. Müdahale grubunda demir alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır (p>0.05). Kontrol grubunun ise RDA'nın demir önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %49.0±19.8, 4-6 yaşında %52.8±30.6, 7-10 yaşında %62.7±14.8, 11-14 yaşında erkeklerde %61.8±25.0, 11-14 yaşındaki kızlarda %51.6±17.5 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %54.7'dir. Kontrol grubunda demir alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık gösterdiği bulunmuştur (p<0.05). Tüm hasta grubunun RDA'nın demir önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %71.0±35.5, 4-6 yaşında %67.1±27.3, 7-10 yaşında %76.2±25.5, 11-14 yaşında erkeklerde %63.3±27.8, 15-18 yaşında erkeklerde %75.8, 11-14 yaşındaki kızlarda %53.3±20.0 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %50.3±9.9'dur. Tüm hasta grubunda demir alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık gösterdiği saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 4.5.1.).

Müdahale grubunun RDA'nın çinko önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %67.5±10.6, 4-6 yaşında %65.8±23.1, 7-10 yaşında %70.5±29.4, 11-14 yaşında erkeklerde %49.3±24.2, 15-18 yaşında erkeklerde %53.3, 11-14 yaşındaki kızlarda %48.2±17.3 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %47.1±13.8'dir. Müdahale grubunda çinko alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır (p>0.05). Kontrol grubunun ise RDA'nın çinko önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %62.0±38.2, 4-6 yaşında %44.5±24.6, 7-10 yaşında %54.0±16.3, 11-14 yaşında erkeklerde %49.9±13.3, 11-14 yaşındaki kızlarda %52.5±11.6 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %72.5'dir. Kontrol grubunda çinko alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık gösterdiği bulunmuştur (p<0.05). Tüm hasta grubunun RDA'nın çinko önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %64.8±23.1, 4-6 yaşında %57.3±24.9, 7-10 yaşında %64.0±25.9, 11-14 yaşında erkeklerde %49.7±17.6, 15-18 yaşında erkeklerde %53.3, 11-14 yaşındaki kızlarda %50.8±13.4 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %52.2±16.5'dir. Tüm hasta grubunda çinko alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık gösterdiği saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 4.5.1.).

Müdahale grubunun RDA'nın bakır önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %135.3±8.3, 4-6 yaşında %90.0±11.5, 7-10 yaşında %110.0±65.0, 11-14 yaşında erkeklerde %51.2±29.3, 15-18 yaşında erkeklerde %75.0, 11-14 yaşındaki kızlarda %55.0±18.7 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %60.0±14.7'dir. Müdahale grubunda bakır alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır (p>0.05). Kontrol grubunun ise RDA'nın bakır önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %86.6±77.2, 4-6 yaşında %158.0±181.4, 7-10 yaşında %74.8±24.5, 11-14 yaşında erkeklerde %72.0±28.2, 11-14 yaşındaki kızlarda %51.0±15.6 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %55.0'dir. Kontrol grubunda bakır alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği bulunmuştur (p>0.05). Tüm hasta grubunun RDA'nın bakır önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında %111.0±52.9, 4-6 yaşında %124.0±124.4, 7-10 yaşında %96.1±54.8, 11-14 yaşında erkeklerde %64.4±28.5, 15-18 yaşında erkeklerde %75.0, 11-14 yaşındaki kızlarda %52.8±16.0 ve 15-18 yaşındaki kızlarda %59.0±12.9'dur. Tüm hasta grubunda bakır alımının RDA önerilerini

karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5.1.).

Müdahale grubunun RDA'nın mangan önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında 123.3 ± 14.1 , 4-6 yaşında 87.4 ± 20.7 , 7-10 yaşında 112.4 ± 65.5 , 11-14 yaşında erkeklerde 74.3 ± 74.3 , 15-18 yaşında erkeklerde 45.7 , 11-14 yaşındaki kızlarda 65.7 ± 28.9 ve 15-18 yaşındaki kızlarda 77.1 ± 15.1 'dir. Müdahale grubunda mangan alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0.05$). Kontrol grubunun ise RDA'nın mangan önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında 75.2 ± 25.6 , 4-6 yaşında 161.2 ± 151.2 , 7-10 yaşında 80.6 ± 17.7 , 11-14 yaşında erkeklerde 69.7 ± 35.4 , 11-14 yaşındaki kızlarda 46.8 ± 10.0 ve 15-18 yaşındaki kızlarda 77.1 'dir. Kontrol grubunda mangan alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0.05$). Tüm hasta grubunun RDA'nın mangan önerisini karşılama yüzdesi ortalama 1-3 yaşında 99.3 ± 32.5 , 4-6 yaşında 124.3 ± 107.4 , 7-10 yaşında 99.3 ± 52.8 , 11-14 yaşında erkeklerde 71.4 ± 47.9 , 15-18 yaşında erkeklerde 45.7 , 11-14 yaşındaki kızlarda 55.2 ± 21.5 ve 15-18 yaşındaki kızlarda 77.1 ± 13.1 'dir. Tüm hasta grubunda mangan alımının RDA önerilerini karşılama yüzdesinin yaşa göre farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5.1.).

Tablo 4.5.1. Müdahale ve kontrol grubunun yaş gruplarına göre enerji ve besin ögesi alımlarının RDA'ı karşılama yüzdesi ortalamaları ve RDA'ı karşılayan hastaların dağılımı.

	Müdahale Grubu B ₁₂ vit <400 pg/mL			Kontrol Grubu B ₁₂ vit ≥400 pg/mL			Toplam		
	s	RDA Karşılama Yüzdesi Ortalaması (%) ($\bar{x} \pm SS$)	p	s	RDA Karşılama Yüzdesi Ortalaması (%) ($\bar{x} \pm SS$)	p	s	RDA Karşılama Yüzdesi Ortalaması (%) ($\bar{x} \pm SS$)	p
Enerji ve Besin Öğeleri									
Enerji									
	1-3 yaş	2	105.7±12.1	2	94.6±75.0		4	100.1±44.3	
	4-6 yaş	6	75.7±19.7	4	54.7±26.8		10	67.3±23.9	
	7-10 yaş	11	79.1±22.9	8	61.8±16.5		19	71.8±21.8	
Erkek	11-14 yaş	4	65.3±20.2	5	57.6±20.1	0.016*	9	61.0±19.3	0.003*
	15-18 yaş	1	62.1	-	-		1	62.1	
Kız	11-14 yaş	4	60.3±16.7	6	63.8±15.1		10	62.4±14.9	
	15-18 yaş	4	64.4±20.1	1	73.5		5	66.2±17.9	
Protein (g)									
	1-3 yaş	2	310.0±35.4	2	251.9±218.4		4	281.0±132.0	
	4-6 yaş	6	182.7±57.1	4	126.8±69.3		10	160.4±65.2	
	7-10 yaş	11	184.5±74.6	8	152.2±69.6		18	170.9±72.4	
	11-14 yaş	4	107.6±52.8	5	111.1±34.5	0.094	9	109.5±40.5	0.056
	15-18 yaş	1	136.9	-	-		1	136.9	
	11-14 yaş	4	93.6±27.1	6	102.8±24.7		10	99.1±24.6	
	15-18 yaş	4	94.9±29.6	1	156.6±24.7		5	107.2±37.7	
A Vitamini (µg)									
	1-3 yaş	2	478.4±449.4	2	283.0±185.8		4	380.7±302.6	
	4-6 yaş	6	140.1±88.4	4	173.4±173.9		10	153.4±121.3	
	7-10 yaş	11	106.7±45.3	7	81.7±30.0		18	97.0±41.0	
Erkek	11-14 yaş	4	167.8±162.3	5	124.9±134.0	0.206	9	143.9±139.2	0.041*
	15-18 yaş	1	81.4	-	-		1	81.4	
Kız	11-14 yaş	4	115.8±74.6	6	83.5±33.3		10	96.4±52.4	
	15-18 yaş	4	105.6±48.6	1	117.9		5	108.0±42.4	

	Müdahale Grubu			Kontrol Grubu			Toplam		
	B12 vit <400 pg/mL			B12 vit ≥400 pg/mL					
	s	RDA Karşılama Yüzdesi Ortalaması (%) ($\bar{x} \pm SS$)	p	s	RDA Karşılama Yüzdesi Ortalaması (%) ($\bar{x} \pm SS$)	p	s	RDA Karşılama Yüzdesi Ortalaması (%) ($\bar{x} \pm SS$)	p
Enerji ve Besin Öğeleri									
E Vitamini (mg)									
	1-3 yaş	2	137.5±48.4	2	121.2±78.5		4	129.4±54.2	
	4-6 yaş	6	120.5±38.0	4	77.9±32.6		10	103.4±40.5	
	7-10 yaş	11	148.2±64.8	7	129.6±57.4		18	140.8±61.0	
Erkek	11-14 yaş	4	105.0±23.1	5	91.1±57.5	0.742	9	97.3±43.7	0.440
	15-18 yaş	1	80.0		-		1	80.0	
Kız	11-14 yaş	4	108.7±34.5	6	135.1±83.1		10	124.5±66.5	
	15-18 yaş	4	122.8±17.6	1	155.0		5	129.3±20.9	
C Vitamini (mg)									
	1-3 yaş	2	220.5±31.8	2	219.6±98.1		4	220.1±59.6	
	4-6 yaş	6	164.1±50.8	4	155.5±76.0		10	160.6±58.1	
	7-10 yaş	11	164.1±53.6	7	174.5±57.4		18	168.1±53.6	
Erkek	11-14 yaş	4	104.5±84.7	5	113.5±20.1	0.163	9	109.5±54.0	0.009*
	15-18 yaş	1	170.0		-		1	170.0	
Kız	11-14 yaş	4	199.7±108.4	6	142.0±105.2		10	165.1±104.6	
	15-18 yaş	4	118.2±54.0	1	134.0		5	121.3±47.3	
B₁₂ Vitamini (µg)									
	1-3 yaş	2	507.1±555.6	2	320.8±273.7		4	380.7±302.6	
	4-6 yaş	6	196.1±106.9	4	120.6±121.0		10	153.4±121.3	
	7-10 yaş	11	135.1±80.5	8	121.0±66.2		18	97.0±41.0	
Erkek	11-14 yaş	4	131.3±80.5	5	105.0±57.0	0.029*	9	143.9±139.2	0.057
	15-18 yaş	1	80.0		-		1	80.0	
Kız	11-14 yaş	4	106.3±74.1	6	100.0±62.6		10	96.4±52.4	
	15-18 yaş	4	76.3±30.7	1	140.0		5	108.0±42.2	

	Müdahale Grubu			Kontrol Grubu			Toplam		
	B12 vit <400 pg/mL			B12 vit ≥400 pg/mL					
	s	RDA Karşılama Yüzdesi Ortalaması (%) ($\bar{x} \pm SS$)	p	s	RDA Karşılama Yüzdesi Ortalaması (%) ($\bar{x} \pm SS$)	p	s	RDA Karşılama Yüzdesi Ortalaması (%) ($\bar{x} \pm SS$)	p
Enerji ve Besin Öğeleri									
B₆ Vitamini (mg)									
	1-3 yaş	2	115.0±21.2	2	72.8±38.5		4	129.4±54.1	
	4-6 yaş	6	86.4±14.1	4	64.8±34.9		10	103.4±40.5	
	7-10 yaş	11	81.6±24.6	8	72.3±24.3		18	140.1±61.0	
Erkek	11-14 yaş	4	47.8±26.3	5	65.8±34.0	0.122	9	97.3±43.4	0.324
	15-18 yaş	1	90.0		-		1	90.0	
Kız	11-14 yaş	4	72.5±26.2	6	60.6±21.1		10	124.5±66.5	
	15-18 yaş	4	61.7±22.7	1	80.0		5	129.3±20.9	
Folat (µg)									
	1-3 yaş	2	256.6±41.6	2	202.5±164.8		4	220.1±59.6	
	4-6 yaş	6	104.8±27.8	4	96.8±55.9		10	160.6±58.1	
	7-10 yaş	11	93.7±44.3	8	74.6±25.8		18	168.1±53.6	
Erkek	11-14 yaş	4	64.5±34.2	5	62.0±20.0	0.150	9	109.5±54.0	0.031*
	15-18 yaş	1	71.7		-		1	71.7	
Kız	11-14 yaş	4	56.0±35.4	6	52.4±20.7		10	165.1±104.6	
	15-18 yaş	4	52.4±8.0	1	66.5		5	121.3±47.3	
Demir (mg)									
	1-3 yaş	2	93.0±38.2	2	49.0±19.8		4	71.0±35.5	
	4-6 yaş	6	76.7±22.6	4	52.8±30.6		10	67.1±27.3	
	7-10 yaş	11	84.7±27.7	7	62.7±14.8		18	76.2±25.5	
Erkek	11-14 yaş	4	65.2±34.9	5	61.8±25.0	0.213	9	63.3±27.8	0.004*
	15-18 yaş	1	75.8		-		1	75.8	
Kız	11-14 yaş	4	55.8±26.1	6	51.6±17.5		10	53.3±20.0	
	15-18 yaş	4	49.2±11.0	1	54.7		5	50.3±9.9	

		Müdahale Grubu			Kontrol Grubu			Toplam		
		B ₁₂ vit <400 pg/mL			B ₁₂ vit ≥400 pg/mL					
		s	RDA Karşılama Yüzdesi Ortalaması (%) ($\bar{x} \pm SS$)	p	s	RDA Karşılama Yüzdesi Ortalaması (%) ($\bar{x} \pm SS$)	p	s	RDA Karşılama Yüzdesi Ortalaması (%) ($\bar{x} \pm SS$)	p
Enerji ve Besin Öğeleri										
Çinko (mg)										
	1-3 yaş	2	67.5±10.6		2	62.0±38.2		4	64.8±23.1	
	4-6 yaş	6	65.8±23.1		4	44.5±24.6		10	57.3±24.9	
	7-10 yaş	11	70.5±29.4		7	54.0±16.3		18	64.0±25.9	
Erkek	11-14 yaş	4	49.3±24.2	0.115	5	49.9±13.3	0.021*	9	49.7±17.6	0.007*
	15-18 yaş	1	53.3			-		1	53.3	
Kız	11-14 yaş	4	48.2±17.3		6	52.5±11.6		10	50.8±13.4	
	15-18 yaş	4	47.1±13.8		1	72.5		5	52.2±16.5	
Bakır (mg)										
	1-3 yaş	2	135.3±8.3		2	86.6±77.2		4	111.0±52.9	
	4-6 yaş	4	90.0±11.5		4	158.0±181.4		8	124.0±124.4	
	7-10 yaş	11	110.0±65.0		7	74.8±24.5		18	96.1±54.8	
Erkek	11-14 yaş	3	51.2±29.3	0.372	5	72.0±28.2	0.496	8	64.4±28.5	0.119
	15-18 yaş	1	75.0			-		1	75.0	
Kız	11-14 yaş	4	55.0±18.7		5	51.0±15.6		9	52.8±16.0	
	15-18 yaş	4	60.0±14.7		1	55.0		5	59.0±12.9	
Mangan (mg)										
	1-3 yaş	2	123.3±14.1		2	75.2±25.6		4	99.3±32.5	
	4-6 yaş	4	87.4±20.7		4	161.2±151.2		8	124.3±107.4	
	7-10 yaş	10	112.4±65.5		7	80.6±17.7		17	99.3±52.8	
Erkek	11-14 yaş	3	74.3±74.3	0.525	5	69.7±35.4	0.426	8	71.4±47.9	0.146
	15-18 yaş	1	45.7			-		1	45.7	
Kız	11-14 yaş	4	65.7±28.9		5	46.8±10.0		9	55.2±21.5	
	15-18 yaş	4	77.1±15.1		1	77.1		5	77.1±13.1	

*p<0.05

4.6. Müdahalenin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Tablo 4.6.1.'de hastaların ilk görüşmedeki Hcy düzeylerine göre müdahale ve kontrol grubunun muayene bulgularının ve kullanılan MTX dozunun ortalamaları verilmiştir. Müdahale grubunda ilk görüşmedeki Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama aktif eklem sayısı 0.0 ± 0.2 , hareket kısıtlı eklem sayısı 0.7 ± 1.9 , Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise sırasıyla 0.0 ± 0.0 ve 0.2 ± 0.6 saptanmıştır. Hcy düzeyine göre aktif ve hareket kısıtlı eklem sayıları arasında önemli fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama hekim GAS puanı 0.5 ± 1.0 , aile GAS puanı 0.7 ± 1.6 , Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise sırasıyla 0.3 ± 0.5 ve 0.4 ± 0.5 belirlenmiştir. Hcy düzeyine göre ortalama hekim ve aile GAS puanları arasında önemli fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama sistolik kan basıncı 97.3 ± 12.5 mmHg, diastolik kan basıncı 59.8 ± 7.0 mmHg, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise sırasıyla 106.0 ± 18.4 mmHg ve 65.7 ± 14.5 mmHg ölçülmüştür. Hcy düzeyine göre ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları arasında önemli fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama MTX dozu 14.2 ± 8.1 mg/hf, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise 18.2 ± 6.2 mg/hf olarak saptanmıştır ve Hcy düzeyine göre MTX dozu arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

Kontrol grubunda ilk görüşmedeki Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama aktif eklem sayısı 0.3 ± 0.9 , hareket kısıtlı eklem sayısı 1.0 ± 1.8 , Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise sırasıyla 0.0 ± 0.0 ve 2.3 ± 4.5 saptanmıştır. Hcy düzeyine göre aktif ve hareket kısıtlı eklem sayıları arasında önemli fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama hekim GAS puanı 0.9 ± 1.3 , aile GAS puanı 1.2 ± 1.5 , Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise sırasıyla 1.0 ± 1.4 ve 1.0 ± 1.4 belirlenmiştir. Hcy düzeyine göre ortalama hekim ve aile GAS puanları arasında önemli fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama sistolik kan basıncı 96.9 ± 12.4 mmHg, diastolik kan basıncı 62.2 ± 8.7 mmHg, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise sırasıyla 120.0 ± 20.0

mmHg ve 75.0 ± 12.9 mmHg ölçülmüştür. Hcy düzeyine göre ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları arasında önemli fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama MTX dozu 13.2 ± 6.8 mg/hf, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise 25.0 ± 0.0 mg/hf olarak saptanmıştır ve Hcy düzeyine göre MTX dozu arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.6.1.).

Müdahale grubunda ikinci görüşmedeki Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hasta bulunmamaktadır. Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama aktif eklem sayısı 0.1 ± 0.5 , hareket kısıtlı eklem sayısı 0.0 ± 2.0 , hekim GAS puanı 0.5 ± 1.0 , aile GAS puanı 0.5 ± 1.0 sistolik kan basıncı 99.7 ± 11.7 mmHg, diastolik kan basıncı 64.5 ± 10.1 mmHg ve MTX dozu 15.2 ± 5.2 mg/hf'dir (Tablo 4.6.1.).

Kontrol grubunda ikinci görüşmedeki Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama aktif eklem sayısı 0.1 ± 0.4 , hareket kısıtlı eklem sayısı 0.9 ± 1.9 , Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise sırasıyla 0.0 ± 0.0 ve 0.0 ± 0.0 saptanmıştır. Hcy düzeyine göre aktif ve hareket kısıtlı eklem sayıları arasında önemli fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama hekim GAS puanı 0.8 ± 1.1 , aile GAS puanı 0.8 ± 1.2 , Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise sırasıyla 0.0 ± 0.0 ve 0.0 ± 0.0 belirlenmiştir. Hcy düzeyine göre ortalama hekim ve aile GAS puanları arasında önemli fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama sistolik kan basıncı 99.4 ± 11.5 mmHg, diastolik kan basıncı 64.4 ± 10.9 mmHg, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise sırasıyla 110.0 ± 0.0 mmHg ve 80.0 ± 14.1 mmHg ölçülmüştür. Hcy düzeyine göre ortalama sistolik ve diastolik kan basınçları arasında önemli fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama MTX dozu 15.0 ± 5.8 mg/hf, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise 25.0 ± 0.0 mg/hf olarak saptanmıştır ve Hcy düzeyine göre MTX dozu arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 4.6.1.).

Tablo 4.6.1. İlk görüşmedeki homosistein düzeylerine göre müdahale ve kontrol grubunun muayene bulguları ve metotreksat dozu ortalamaları

Muayene bulguları ve MTX dozu	İlk Görüşme						İkinci Görüşme					
	Müdahale Grubu B ₁₂ vit <400 pg/mL s=37			Kontrol Grubu B ₁₂ vit ≥400 pg/mL s=33			Müdahale Grubu B ₁₂ vit <400 pg/mL s=37			Kontrol Grubu B ₁₂ vit ≥400 pg/mL s=33		
	Homosistein Düzeyi (µmol/L)											
	≤ 14.9 s=22	≥ 15.0 s=15	p	≤ 14.9 s=29	≥ 15.0 s=4	p	≤ 14.9 s=37	≥ 15.0 s=0	p	≤ 14.9 s=31	≥ 15.0 s=2	p
$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		$\bar{x} \pm SS$	$\bar{x} \pm SS$		
Aktif eklem sayısı	0.0±0.2	0.0±0.0	0.417	0.3±0.9	0.0±0.0	0.454	0.1±0.5	-	-	0.1±0.4	0.0±0.0	0.677
Hareket yeteneği kısıtlı eklem sayısı	0.7±1.9	0.2±0.6	0.345	1.0±1.8	2.3±4.5	0.288	0.0±2.0	-	-	0.9±1.9	0.0±0.0	0.505
Hekim GAS puanı	0.5±1.0	0.3±0.5	0.305	0.9±1.3	1.0±1.4	0.848	0.5±1.0	-	-	0.8±1.1	0.0±0.0	0.342
Aile GAS puanı	0.7±1.6	0.4±0.5	0.445	1.2±1.5	1.0±1.4	0.831	0.5±1.0	-	-	0.8±1.2	0.0±0.0	0.343
Sistolik KB (mmHg)	97.3±12.5	106.0±18.4	0.940	96.9±12.4	120.0±20.0	0.003*	99.7±11.7	-	-	99.4±11.5	110.0±0.0	0.208
Diastolik KB (mmHg)	59.8±7.0	65.7±14.5	0.107	62.2±8.7	75.0±12.9	0.014*	64.5±10.1	-	-	64.4±10.9	80.0±14.1	0.061
MTX dozu (mg/hf)	14.2±8.1	18.2±6.2	0.302	13.2±6.8	25.0±0.0	0.003*	15.2±5.2	-	-	15.0±5.8	25.0±0.0	0.027*

GAS: Görsel analog skalası, KB: Kan basıncı, MTX: Metotreksat

*p<0.05

Tablo 4.6.2.'de hastaların ilk görüşmedeki Hcy düzeylerine göre müdahale ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları verilmiştir. Müdahale grubunda ilk görüşmedeki Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama hemoglobin düzeyi 11.4 ± 2.2 g/dL, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise 12.4 ± 1.3 g/dL'dir ve Hcy düzeyine göre hemoglobin düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama hematokrit düzeyi $\%35.0 \pm 1.9$, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise $\%37.2 \pm 3.6$ olarak belirlenmiştir ve Hcy düzeyine göre hematokrit ortalamaları arasında önemli fark belirlenmiştir ($p < 0.05$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalarda ortalama AST 22.4 ± 7.4 IU/L, ALT 16.0 ± 7.0 IU/L, CRP 1.7 ± 3.8 mg/dL, ESH 21.5 ± 16.4 mm, trigliserit 85.1 ± 35.1 mg/dL, LDL kolesterol 75.6 ± 21.8 mg/dL, HDL kolesterol 44.1 ± 11.6 mg/dL, toplam kolesterol 144.9 ± 26.1 mg/dL, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise sırasıyla 19.2 ± 6.3 IU/L, 17.8 ± 8.6 IU/L, 0.2 ± 0.2 mg/dL, 16.8 ± 9.3 mm, 121.9 ± 61.1 mg/dL, 84.1 ± 23.9 mg/dL, 46.3 ± 14.4 mg/dL ve 161.4 ± 39.1 161.4 ± 39.1 mg/dL saptanmıştır ve Hcy düzeyine göre ölçümler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama serum B₁₂ vitamini düzeyi 317.3 ± 66.7 pg/mL, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise 228.8 ± 84.3 pg/mL saptanmıştır ve Hcy düzeyine göre serum B₁₂ vitamini düzeyi arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama serum folat düzeyi 10.1 ± 7.6 ng/mL, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise 7.6 ± 1.7 ng/mL saptanmıştır ve Hcy düzeyine göre serum folat düzeyi arasında anlamlı fark belirlenmiştir ($p < 0.05$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama serum Hcy düzeyi 11.4 ± 2.0 $\mu\text{mol/L}$, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise 21.4 ± 6.1 $\mu\text{mol/L}$ saptanmıştır ve Hcy düzeyine göre serum Hcy düzeyi arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama MDA düzeyi 29.1 ± 8.5 ng/mL, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise 26.7 ± 4.1 ng/mL'dir ve Hcy düzeyine göre MDA düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Kontrol grubunda ilk görüşmedeki Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalarda ortalama hemoglobin 12.0 ± 1.1 g/dL, hematokrit $\%35.7 \pm 2.8$, AST 31.7 ± 25.3 IU/L, ALT 38.1 ± 74.7 IU/L, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalarda ise sırasıyla 12.4 ± 1.0

g/dL, 37.1 ± 2.6 , 19.3 ± 5.3 IU/L ve 36.3 ± 30.5 IU/L saptanmıştır ve Hcy düzeyine göre ölçümler arasında önemli fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama CRP düzeyi 0.3 ± 0.4 mg/dL, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise 1.1 ± 0.9 mg/dL saptanmıştır ve Hcy düzeyine göre CRP düzeyi arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubunda ilk görüşmedeki Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalarda ortalama ESH 17.3 ± 12.2 mm, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalarda ise 27.8 ± 20.7 mm'dir ve Hcy düzeyine göre ESH arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama trigliserit düzeyi 96.3 ± 36.6 mg/dL, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise 135.8 ± 31.2 mg/dL saptanmıştır ve Hcy düzeyine göre trigliserit düzeyi arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Kontrol grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalarda ortalama LDL kolesterol 83.3 ± 22.2 mg/dL, HDL kolesterol 46.0 ± 11.1 mg/dL, toplam kolesterol 156.6 ± 26.5 mg/dL, serum B₁₂ vitamini 548.1 ± 91.7 pg/mL, serum folat 9.8 ± 4.0 ng/mL, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise sırasıyla 71.3 ± 5.4 mg/dL, 45.3 ± 8.3 mg/dL, 162.5 ± 16.0 mg/dL, 591.1 ± 131.1 pg/mL ve 8.0 ± 4.2 ng/mL saptanmıştır ve Hcy düzeyine göre ölçümler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama serum Hcy düzeyi 10.4 ± 2.4 $\mu\text{mol/L}$, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise 20.1 ± 6.0 $\mu\text{mol/L}$ saptanmıştır ve Hcy düzeyine göre serum Hcy düzeyi arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama MDA düzeyi 26.9 ± 20.5 ng/mL, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise 27.8 ± 6.3 ng/mL'dir ve Hcy düzeyine göre MDA düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.6.2.).

Müdahale grubunda ikinci görüşmedeki Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hasta bulunmamaktadır. Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalarda ortalama hemoglobin 12.1 ± 1.2 g/dL, hematokrit 36.4 ± 3.3 , AST 20.5 ± 4.7 IU/L, ALT 14.3 ± 7.3 IU/L, CRP düzeyi 1.3 ± 3.8 mg/dL, ESH 20.2 ± 21.3 mm, trigliserit 97.8 ± 34.4 mg/dL, LDL kolesterol 80.9 ± 17.2 mg/dL, HDL kolesterol 50.7 ± 24.6 mg/dL, toplam kolesterol 153.3 ± 21.3 mg/dL, serum B₁₂ vitamini 782.9 ± 486.1 pg/mL, serum folat 8.4 ± 2.8 ng/mL, Hcy düzeyi 8.4 ± 2.2 $\mu\text{mol/L}$ ve MDA düzeyi 31.5 ± 6.9 ng/mL saptanmıştır (Tablo 4.6.2.).

Kontrol grubunda ikinci görüşmedeki Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalarda ortalama hemoglobin 12.1 ± 1.1 g/dL, hematokrit $\%36.1 \pm 3.1$, AST 29.1 ± 21.4 IU/L, ALT 28.0 ± 40.3 IU/L, CRP düzeyi 0.9 ± 1.7 mg/dL, ESH 17.6 ± 15.1 mm, trigliserit 111.7 ± 43.5 mg/dL, LDL kolesterol 77.8 ± 16.3 mg/dL, HDL kolesterol 47.7 ± 9.1 mg/dL, toplam kolesterol 153.6 ± 20.2 mg/dL, serum B₁₂ vitamini 526.7 ± 201.5 pg/mL, serum folat 9.3 ± 3.9 ng/mL, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalarda ise sırasıyla 13.2 ± 0.8 g/dL, $\%38.9 \pm 2.8$, 27.5 ± 10.6 IU/L, 52.5 ± 47.4 IU/L, 0.6 ± 0.4 mg/dL, 15.5 ± 7.8 mm, 115.5 ± 58.7 mg/dL, 81.5 ± 26.2 mg/dL, 45.0 ± 1.4 mg/dL, 163.5 ± 40.3 mg/dL, 319.0 ± 3.3 pg/mL ve 6.0 ± 0.8 ng/mL saptanmıştır ve Hcy düzeyine göre ölçümler arasında önemli fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama serum Hcy düzeyi 8.3 ± 2.6 $\mu\text{mol/L}$, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise 16.6 ± 0.9 $\mu\text{mol/L}$ saptanmıştır ve Hcy düzeyine göre serum Hcy düzeyi arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama MDA düzeyi 38.0 ± 18.7 ng/mL, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ise 24.0 ± 0.4 ng/mL'dir ve Hcy düzeyine göre MDA düzeyi arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.6.2.).

Tablo 4.6.2. İlk görüşmedeki homosistein düzeylerine göre müdahale ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları

Biyokimyasal Parametreler	İlk Görüşme						İkinci Görüşme					
	Müdahale Grubu			Kontrol Grubu			Müdahale Grubu			Kontrol Grubu		
	Homosistein Düzeyi (µmol/L)											
	≤ 14.9 s=22 $\bar{x} \pm SS$	≥ 15.0 s=15 $\bar{x} \pm SS$	p	≤ 14.9 s=29 $\bar{x} \pm SS$	≥ 15.0 s=4 $\bar{x} \pm SS$	p	≤ 14.9 s=37 $\bar{x} \pm SS$	≥ 15.0 s=0 $\bar{x} \pm SS$	p	≤ 14.9 s=31 $\bar{x} \pm SS$	≥ 15.0 s=2 $\bar{x} \pm SS$	p
Hemoglobin (g/dL)	11.4±2.2	12.4±1.3	0.098	12.0±1.1	12.4±1.0	0.573	12.1±1.2	-	-	12.1±1.1	13.2±0.8	0.207
Hematokrit (%)	35.0±1.9	37.2±3.6	0.023*	35.7±2.8	37.1±2.6	0.333	36.4±3.3	-	-	36.1±3.1	38.9±2.8	0.218
AST (IU/L)	22.4±7.4	19.2±6.3	0.177	31.7±25.3	19.3±5.3	0.342	20.5±4.7	-	-	29.1±21.4	27.5±10.6	0.918
ALT (IU/L)	16.0±7.0	17.8±8.6	0.501	38.1±74.7	36.3±30.5	0.962	14.3±7.3	-	-	28.0±40.3	52.5±47.4	0.415
CRP (mg/dL)	1.7±3.8	0.2±0.2	0.137	0.3±0.4	1.1±0.9	0.005*	1.3±3.8	-	-	0.9±1.7	0.6±0.4	0.760
ESH (mm)	21.5±16.4	16.8±9.3	0.340	17.3±12.2	27.8±20.7	0.151	20.2±21.3	-	-	17.6±15.1	15.5±7.8	0.850
Trigliserit (mg/dL)	85.1±35.1	121.9±61.1	0.026*	96.3±36.6	135.8±31.2	0.049*	97.8±34.4	-	-	111.7±43.5	115.5±58.7	0.907
LDL-kolesterol (mg/dL)	75.6±21.8	84.1±23.9	0.271	83.3±22.2	71.3±5.4	0.291	80.9±17.2	-	-	77.8±16.3	81.5±26.2	0.766
HDL-kolesterol (mg/dL)	44.1±11.6	46.3±14.4	0.611	46.0±11.1	45.3±8.3	0.898	50.7±24.6	-	-	47.7±9.1	45.0±1.4	0.680
Toplam kolesterol (mg/d)	144.9±26.1	161.4±39.1	0.131	156.6±26.5	162.5±16.0	0.668	153.3±21.3	-	-	153.6±20.2	163.5±40.3	0.530
Serum B ₁₂ vitamini (pg/mL)	317.3±66.7	228.8±84.3	0.001**	548.1±91.7	591.1±131.1	0.408	782.9±486.1	-	-	526.7±201.5	319.0±3.3	0.161
Serum folat (ng/mL)	10.1±7.6	7.6±1.7	0.044*	9.8±4.0	8.0±4.2	0.441	8.4±2.8	-	-	9.3±3.9	6.0±0.8	0.235
Homosistein (µmol/L)	11.4±2.0	21.4±6.1	0.000**	10.4±2.4	20.1±6.0	0.000**	8.4±2.2	-	-	8.3±2.6	16.6±0.9	0.000**
MDA (ng/mL)	29.1±8.5	26.7±4.1	0.315	26.9±20.5	27.8±6.3	0.389	31.5±6.9	-	-	38.0±18.7	24.0±0.4	0.305

AST: Aspartat transaminaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, LDL-kolesterol: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, HDL-kolesterol: Yüksek dansiteli lipoprotein, MDA: Malondialdehid

*p<0.05; ** p<0.001

Tablo 4.6.3.'de muayene bulguları ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki verilmiştir. Müdahale grubunda aktif eklem sayısı ile hekim GAS, hareket kısıtlı eklem sayısı ile hekim GAS, sistolik kan basıncı ile BKİ, serum ESH ile CRP, MTX dozu ile sistolik kan basıncı ($p<0.001$), aktif eklem sayısı ile aile GAS, diastolik kan basıncı ile BKİ, diastolik kan basıncı ile Hcy, serum B₁₂ vitamini ile hareket kısıtlı eklem sayısı, serum folat ile ESH, MTX dozu ile diastolik kan basıncı ($p<0.05$) arasında pozitif yönde, hekim GAS ile yaşa göre boy persentili, serum folat ile Hcy ve MTX dozu ile MDA arasında negatif yönde ($p<0.05$) ilişki saptanmıştır.

Kontrol grubunda aktif eklem sayısı ile hekim GAS, aktif eklem sayısı ile aile GAS, hareket kısıtlı eklem sayısı ile hekim GAS, sistolik kan basıncı ile BKİ, diastolik kan basıncı ile BKİ, diastolik kan basıncı ile serum Hcy, ESH ile CRP, serum B₁₂ vitamini ile serum folat, MTX dozu ile trigliserit ($p<0.001$), hareket kısıtlı eklem sayısı ile aile GAS, hareket kısıtlı eklem sayısı ile ESH, hareket kısıtlı eklem sayısı ile trigliserit, sistolik kan basıncı ile serum Hcy, serum B₁₂ vitamini ile hareket kısıtlı eklem sayısı, serum B₁₂ vitamini ile ESH, serum B₁₂ vitamini ile CRP, serum folat ile ESH, serum Hcy ile CRP, MTX dozu ile Hcy, MTX dozu ile sistolik kan basıncı, MTX dozu ile diastolik kan basıncı ($p<0.05$) arasında pozitif, hareket kısıtlı eklem sayısı ile yaşa göre boy persentili ($p<0.001$), hekim GAS ile yaşa göre boy persentili, serum folat ile Hcy, MTX dozu ile MDA ve MTX dozu ile folat arasında ($p<0.05$) negatif ilişki belirlenmiştir (Tablo 4.6.3.).

Tüm hasta grubunda aktif eklem sayısı ile hekim GAS, aktif eklem sayısı ile aile GAS, hareket kısıtlı eklem sayısı ile hekim GAS, hareket kısıtlı eklem sayısı ile aile GAS, sistolik kan basıncı ile BKİ, sistolik kan basıncı ile serum Hcy, diastolik kan basıncı ile BKİ ($p<0.001$), diastolik kan basıncı ile Hcy, serum B₁₂ vitamini ile hareket kısıtlı eklem sayısı, serum folat ile ESH, MTX dozu ile serum Hcy, MTX dozu ile sistolik kan basıncı, MTX dozu ile diastolik kan basıncı, MTX dozu ile serum trigliserit ($p<0.05$) arasında pozitif, hareket kısıtlı eklem sayısı ile yaşa göre boy persentili, hekim GAS ile yaşa göre boy persentili, serum folat ile Hcy ve MTX dozu ile MDA arasında negatif ($p<0.05$) ilişki saptanmıştır (Tablo 4.6.3.).

Tablo 4.6.3. Muayene bulguları ile biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

Değişkenler	Müdahale Grubu	Kontrol Grubu	Toplam
	B ₁₂ vit <400 pg/mL s=37	B ₁₂ vit ≥400 pg/mL s=33	s=70
	r	r	r
Aktif eklem sayısı ile hekim GAS	0.542**	0.678**	0.635**
Aktif eklem sayısı ile aile GAS	0.378*	0.610**	0.511**
Hareket kısıtlı eklem sayısı ile hekim GAS	0.629**	0.728**	0.706**
Hareket kısıtlı eklem sayısı ile aile GAS	0.298	0.495*	0.374**
Hareket kısıtlı eklem sayısı ile ESH	0.097	0.365*	0.159
Hareket kısıtlı eklem sayısı ile trigliserit	-0.197	0.382*	0.181
Hareket kısıtlı eklem sayısı ile yaşa göre boy persentili	-0.050	-0.566**	-0.337*
Hekim GAS ile yaşa göre boy persentili	-0.377*	-0.441*	-0.360*
Sistolik kan basıncı ile BKİ	0.585**	0.779**	0.670**
Sistolik kan basıncı ile homosistein	0.279	0.369*	0.383**
Diastolik kan basıncı ile BKİ	0.350*	0.573**	0.540**
Diastolik kan basıncı ile homosistein	0.341*	0.588**	0.256*
ESH ile CRP	0.668**	0.682**	0.170
Serum B ₁₂ vitamini ile hareket kısıtlı eklem sayısı	0.358*	0.396*	0.337*
Serum B ₁₂ vitamini ile ESH	-0.095	0.461*	0.046
Serum B ₁₂ vitamini ile CRP	0.146	0.396*	-0.166
Serum B ₁₂ vitamini ile serum folat	-0.102	0.503**	0.119
Serum folat ile ESH	0.354*	0.399*	0.277*
Serum folat ile homosistein	-0.359*	-0.358*	-0.295*
Homosistein ile CRP	-0.194	0.440*	-0.093
MTX dozu ile homosistein	0.158	0.600*	0.473*
MTX dozu ile MDA	-0.594*	-0.605*	-0.502*
MTX dozu ile sistolik KB	0.814**	0.483*	0.466*
MTX dozu ile diastolik KB	0.693*	0.586*	0.464*
MTX dozu ile folat	0.346	-0.453*	0.069
MTX dozu ile trigliserit	0.291	0.477**	0.412*

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, CRP: C reaktif protein, MDA: Malondialdehid, MTX: Metotreksat, KB: Kan basıncı, BKİ: Beden kütle indeksi

p<0.05; **p<0.001

Tablo 4.6.4.'de ilk ve ikinci görüşmelerdeki kardiyovasküler risk faktörü olan biyokimyasal parametrelere göre müdahale ve kontrol grubunun dağılımı verilmiştir. Müdahale grubunda ilk görüşmede trigliserit düzeyi <150 mg/dL olan hasta sayısı 32 (%86.5), \geq 150 mg/dL olan hasta sayısı ise 5 (%13.5)'dir. Kontrol grubundaki hasta sayısı ise sırasıyla 29 (%87.9) ve 4 (%12.1)'dür ve gruplar arasında önemli fark saptanmamıştır ($p>0.05$). İkinci görüşmede ise müdahale grubunda trigliserit düzeyi <150 mg/dL olan hasta sayısı 34 (%71.9), \geq 150 mg/dL olan hasta sayısı ise 3 (%8.1)'dür. Kontrol grubundaki hasta sayısı ise sırasıyla 25 (%75.8) ve 8 (%24.2)'dür ve gruplar arasında önemli fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Müdahale grubunda ilk görüşmede LDL kolesterol düzeyi <130 mg/dL olan hasta sayısı 36 (%97.3), \geq 130 mg/dL olan hasta sayısı ise 1 (%2.7)'dir. Kontrol grubundaki hasta sayısı ise sırasıyla 32 (%97.0) ve 1 (%3.0)'dir ve gruplar arasında önemli fark saptanmamıştır ($p>0.05$). İkinci görüşmede ise müdahale grubunda LDL kolesterol düzeyi <130 mg/dL olan hasta sayısı 37 (%100.0), kontrol grubunda ise 33 (%100.0)'dür. LDL kolesterol düzeyi \geq 130 mg/dL olan hasta her 2 grupta da bulunmamaktadır (Tablo 4.6.4.).

İlk görüşmede HDL kolesterol düzeyi erkeklerde >40 mg/dL, kızlarda >60 mg/dL olan hasta sayısı müdahale grubunda 20 (%54.0), kontrol grubunda 23 (%69.7)'dür. HDL kolesterol düzeyi erkeklerde \leq 40 mg/dL, kızlarda \leq 60 mg/dL olan hasta sayısı ise müdahale grubunda 17 (%46.0), kontrol grubunda 10 (%30.3)'dur ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). İkinci görüşmede ise müdahale grubunda HDL kolesterol düzeyi erkeklerde >40 mg/dL, kızlarda >60 mg/dL olan hasta sayısı 22 (%59.5), erkeklerde \leq 40 mg/dL, kızlarda \leq 60 mg/dL olan hasta sayısı ise 15 (%40.5)'dir. Kontrol grubundaki hasta sayısı ise sırasıyla 20 (%60.6) ve 13 (%39.4)'dür ve gruplar arasında önemli fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6.4.).

Müdahale grubunda ilk görüşmede toplam kolesterol düzeyi <200 mg/dL olan hasta sayısı 34 (%91.9), \geq 200 mg/dL olan hasta sayısı ise 3 (%8.1)'dür. Kontrol grubundaki hasta sayısı ise sırasıyla 30 (%91.0) ve 3 (%9.0)'dür ve gruplar arasında önemli fark saptanmamıştır ($p>0.05$). İkinci görüşmede ise müdahale grubunda toplam kolesterol düzeyi <200 mg/dL olan hasta sayısı 35 (%94.6), \geq 200 mg/dL olan hasta sayısı ise 2 (%5.4)'dir. Kontrol grubundaki hasta sayısı ise sırasıyla 29 (%87.9)

ve 4 (%12.1)'dir ve gruplar arasında önemli fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6.4.).

İlk görüşmede CRP düzeyi erkeklerde $\leq 0,5$ mg/dL olan hasta sayısı müdahale grubunda 26 (%70.3), kontrol grubunda 22 (%66.7)'dir. CRP düzeyi erkeklerde $>0,5$ mg/dL olan hasta sayısı ise müdahale grubunda 11 (%29.7), kontrol grubunda 11 (%33.3)'dir ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$). İkinci görüşmede ise müdahale grubunda CRP düzeyi erkeklerde $\leq 0,5$ mg/dL olan hasta sayısı 26 (%70.3), $\leq 0,5$ mg/dL olan hasta sayısı ise 11 (%29.7)'dir. Kontrol grubundaki hasta sayısı ise sırasıyla 24 (%72.7) ve 9 (%27.3)'dur ve gruplar arasında önemli fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.6.4.).

Müdahale ve kontrol gruplarından elde edilen sonuç parametreleri karşılaştırılarak yapılan müdahalenin relatif etkinliği hesaplanmıştır. İlk görüşmede müdahale grubundaki 22 hastanın (%59.5), kontrol grubundaki 29 hastanın (%87.9) Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Müdahale grubundaki 15 hastanın (%40.5), kontrol grubundaki 3 hastanın ise (%9.4) Hcy düzeyi ≥ 15.0 $\mu\text{mol/L}$ 'dir ve bir oksidatif stres göstergesi olan Hcy yüksekliği, müdahale grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Müdahale öncesi oksidatif stres sıklığı (Hcy ≥ 15.0 $\mu\text{mol/L}$) müdahale grubunda, % 40.5; kontrol grubunda %12.1 olarak saptanmıştır (Tablo 4.6.4.).

B₁₂ vitamini suplementasyonu sonrasında müdahale grubundaki 37 hastanın tümünün (%100), kontrol grubundaki 31 hastanın (%93.9) Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ bulunmuştur. Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≥ 15.0 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerinde hiç hasta kalmazken, kontrol grubunda 2 hastanın (%6.1) Hcy düzeyi ≥ 15.0 $\mu\text{mol/L}$ 'nin üzerindedir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p>0.05$) (Tablo 4.6.4.).

Müdahale sonrasında oksidatif stres sıklığı (Hcy ≥ 15.0 $\mu\text{mol/L}$) müdahale grubunda 0, kontrol grubunda ise %6 olmuştur. Bu veriler sonucunda müdahalenin relatif etkinliği 6 olarak bulunmuştur (Tablo 4.6.4.).

Tablo 4.6.4. Müdahale ve kontrol grubunun kardiyovasküler risk faktörü gruplarına göre dağılımı

	İlk Görüşme					İkinci Görüşme								
	Müdahale Grubu s=37		Kontrol Grubu s=33		p	Toplam s=70		Müdahale Grubu s=37		Kontrol Grubu s=33		p	Toplam s=70	
	S	%	S	%		S	%	S	%	S	%		S	%
Trigliserit düzeyi														
< 150 mg/dL	32	86.5	29	87.9	0.862	61	87.1	34	71.9	25	75.8	0.071	59	84.3
≥ 150 mg/dL	5	13.5	4	12.1		9	12.9	3	8.1	8	24.2		11	15.7
LDL-kolesterol düzeyi														
< 130 mg/dL	36	97.3	32	97.0	0.935	68	97.1	37	100.0	33	100.0	-	70	100.0
≥ 130 mg/dL	1	2.7	1	3.0		2	2.9	-	-	-	-		-	-
HDL-kolesterol düzeyi														
Erkek > 40 mg/dL	20	54.0	23	30.3	0.552	43	61.4	22	59.5	20	60.6	0.092	42	60.0
Kız > 60 mg/dL														
Erkek ≤ 40 mg/dL	17	46.0	10	69.7		27	38.6	15	40.5	13	39.4		28	40.0
Kız ≤ 60 mg/dL														
Toplam kolesterol düzeyi														
< 200 mg/dL	34	91.9	30	91.0	0.767	64	91.4	35	94.6	29	87.9	0.120	64	91.4
≥ 200 mg/dL	3	8.1	3	9.0		6	8.6	2	5.4	4	12.1		6	8.6
Serum CRP düzeyi														
≤ 0,5 mg/dL	26	70.3	22	66.7	0.805	48	68.6	26	70.3	24	72.7	0.884	50	71.4
> 0,5 mg/dL	11	29.7	11	33.3		22	31.4	11	29.7	9	27.3		20	28.6
Serum Hcy düzeyi														
≤ 14.9 µmol/L	22	59.5	29	87.9	0.008*	51	72.9	37	100.0	31	93.9	0.129	68	97.1
≥ 15.0 µmol/L	15	40.5	4	12.1		19	27.1	-	-	2	6.1		2	2.9

*p<0.05

5. TARTIŞMA

Jüvenil idyopatik artrit (JIA), ciddi engelliliklere ve morbiditeye yol açabilen, çocukluk dönemindeki en yaygın kronik hastalıklardan biridir (182). JIA, hastanın yeterli tedaviyi almasına rağmen, bazı hastalarda on yıllar boyunca klinik bulgularının devam edebileceği, kronik enflamatuar bir hastalıktır (74). TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi enflamatuar sitokinlerin aşırı miktarda salınımı nedeniyle, hastalar hızlı ve etkin bir şekilde tedavi edilmelidir (182).

Son yıllarda kronik enflamatuar artritli olan bireylerde uzun dönem sonuçlara ilgi yoğunlaşmıştır ve özellikle dikkat çeken alan ise artan KVH prevalansı olmuştur (13, 184, 185). Kronik enflamatuar hastalığı olan yetişkinler, özellikle RA'lı hastalar, yaşları eşleştirilmiş kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek insidansla kardiyovasküler olay yaşamaktadır ve KVH, RA'da mortalitenin temel nedeni olarak bildirilmektedir (184, 185). RA'da geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri prevalansı, geniş bir şekilde araştırılmıştır ve bazı uyumsuz sonuçlara rağmen, genel popülasyona göre daha yüksek sonuçlar gözlemlenmiştir (20). Kardiyovasküler hastalıklar için geleneksel risk faktörlerinin düzeltilerek RA hastalarında kardiyovasküler olay insidansının değerlendirildiği bir çalışmada, sağlıklı bireylerden 3.17 kat daha fazla olduğu sonucuna varılmıştır (CI: %951.33-6.36) (3).

Artmış risk, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden ve ilerlemiş aterosklerozda sistemik enflamasyonun rolünden kaynaklanmaktadır (183). Bu gözlemler ışığında Romatizmaya Karşı Avrupa Ligi (EULAR), yetişkin RA'lı ve aynı zamanda PsA ve AS'li bireylere, yıllık kardiyovasküler risk değerlendirmesi önermektedir (185). Ancak, JIA'lı bireyler için uzun dönem KVH riski belirsizdir ve risk değerlendirmesi üzerine rehber mevcut değildir (13).

Kronik artritli ve düşük hastalık aktivitesine sahip hastalarda aterosklerozun erken dönemdeki bulguları bildirilmektedir. Hcy, önemli bir bağımsız kardiyovasküler risk faktörüdür ve hiperhomosisteineminin de bu patolojiye katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (74, 186). Crohn hastalığı olan çocuklarda olduğu gibi JIA'lı çocukların da yüksek Hcy düzeyi nedeniyle erken ateroskleroz riski altında olup olmadığı bilinmemektedir (74).

Hcy, folat ve B₁₂ vitaminin gerekli olduğu metiyonine remetilasyon ve B₆ vitaminine ihtiyaç duyulan sistasyonine transsülfürasyon olmak üzere iki yolun kavşağıdır. Şiddetli hiperhomosisteinemi, Hcy metilasyonu döngüsündeki enzim bozukluklarında görülürken; hafif hiperhomosisteinemi, folat ve B₁₂ vitamini eksikliği metilasyon yolundaki daha hafif bozukluklardan kaynaklanmaktadır (187).

Bu çalışma ile JIA hastalarında B₁₂ vitamini eksikliği sıklığını ve hastaların beslenme durumlarının B₁₂ vitamini eksikliği üzerine etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır. Ayrıca, B₁₂ vitamini eksikliği olan hastalara B₁₂ vitamini suplementasyonu yapılarak, suplementasyonun oksidatif stres parametreleri üzerine olan etkisinin değerlendirilmesi de hedeflenmiştir.

Güncel bir derlemede, RA'da KVH morbidite ve mortalitesi için risk faktörlerini değerlendiren çalışmaların sonuçları özetlenmiştir (27). Bu çalışmaların birçoğunda yaş, cinsiyet, etnik köken, geleneksel risk faktörleri ve hastalık süresi, aktivitesi ve şiddeti, fonksiyonel bozulma, RF durumu, CRP, radyografik göstergeler ve tedavi yöntemleri analiz edilmiş ve RA ile ilişkili ilerlemiş ateroskleroz gelişimine etkisi olduğu bildirilmiştir (27, 36). Sosyo-ekonomik durumun, JIA aktivitesine etkisini gösteren literatüre rastlanmamıştır.

Prahalad ve ark. (188), JIA hastalarının aile bireylerinin, diğer otoimmün hastalıklar için yüksek risk altında olduğunu bildirmiştir. Genetik yatkınlık açısından en önemli konu, insan lökosit antijeninin (HLA) bazı türlerinin varlığıdır. HLA-B27'nin entezit ile ilişkili artrit ile bağlantılı olduğu net bir şekilde bilinmektedir. Ayrıca, HLA DR4'ün de sistemik başlangıçlı JIA ve poliartriküler JIA ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1).

Annelerin %57.1'i, babaların %77.1'i doktor tarafından tanı aldıkları herhangi bir hastalığı bulunmadığını belirtmiştir. Annelerin %10'unun endokrin, %7.1'inin romatizmal hastalığı bulunmaktadır. Babaların ise %7.1'i romatizmal hastalığa sahiptir. Annelerin %21.4'ü, babaların ise %10'u göz, deri, akciğer hastalıkları, nörolojik hastalıklar, alerji gibi diğer hastalıklara sahip olduklarını bildirmişlerdir (Tablo 4.1.3.).

Hastalık alt tiplerinin görülme sıklığı; %50–60 oligoartriküler JIA, %30–35 poliartriküler JIA, %10–20 sistemik başlangıçlı JIA, %2–15 JPsA ve %1–7 entezit entezit ile ilişkili artrit olarak bildirilmiştir. Hastalık alt tipi, hastalığın ilk 6 ayındaki

linik özelliklerine göre belirlenmektedir (189). Bu çalışmada da hastaların alt tipleri literatürde bildirilen dağılımla uyumlu bulunmuştur.

RA, SLE gibi otoimmün hastalıklarda endotel disfonksiyon ortaya çıkmaktadır ve hastalık süresinin uzamasının, aterosklerozda ilerleme ile bağlantılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (66). Packham ve ark. (190)'nın çalışmasında ortalama hastalık süresi 28.3 yıl olan 259 JIA tanılı hasta ile görüşülmüş ve hastalığın uzun dönemli fonksiyonel sonuçları değerlendirilmiştir. Yetişkin JIA hastalarının aktif hastalığın süresi ile sıklıkla ilişkili olan anlamlı düzeyde kısıtlılık ve engellilik görüldüğünü bildirmişlerdir.

Müdahale grubunun hastalıkla ilgili şikayet başlama yaşı 6.5 ± 4.0 yıl, tedavi başlama yaşı ise 7.8 ± 4.2 yıl olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun ise şikayet başlama yaşı 5.5 ± 4.3 yıl, tedavi başlama yaşı ise 6.2 ± 4.3 yıl olarak belirlenmiştir. Müdahale grubu 0.9 ± 1.1 defa, kontrol grubu ise 0.8 ± 0.7 defa hastaneye yatmıştır. Grupların şikayet, tedavi başlama yaşları ve hastane yatış sayıları arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.1.5.). Hastalar, şikayetleri başladıktan tanı almalarına kadar geçen sürede eklem kısıtlılıkları, eklem ağrıları ve eklemlerde şişme, ateş gibi şikayetler yaşamaktadır ve tanı alana kadar geçen sürenin uzaması gerek hastanın gerekse ailelerinin yaşam kalitesini düşürmektedir.

Amerikan Romatoloji Koleji (ACR, American College of Rheumatology)'nin ve EULAR'ın güncel JIA tanı kriterlerine göre hasta muayenesi sırasında görsel analog skalası (GAS) ile hekimin hastalık aktivitesini, hasta ailesinin ise genel iyilik durumunu puanlaması önerilmektedir. Ayrıca fizik muayenede hekimin, fonksiyonel yeterliliği, aktif ve hareket kısıtlı eklem sayısını ve ESH'ı değerlendirmesi önerilmektedir (1, 191). Hastalarla yapılan ilk görüşmedeki muayene bulgularına göre tüm hastaların ilk görüşmedeki ortalama aktif eklem sayısı 0.2 ± 0.6 ; hareket yeteneği kısıtlı eklem sayısı 0.8 ± 1.9 ; hekim GAS puanı 0.6 ± 1.1 ; aile GAS puanı 0.9 ± 1.4 olarak belirlenmiştir. İkinci görüşmede ise hastaların aktif ve hareket yeteneği kısıtlı eklem sayısı ile hekim ve aile GAS puanları sırasıyla 0.1 ± 0.5 ; 0.7 ± 1.9 ; 0.6 ± 1.0 ; 0.6 ± 1.1 bulunmuştur. Grupların kendi içerisinde ve tüm hastaların ilk ve ikinci görüşmelerinin muayene bulguları arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3.1.). Bu çalışmaya katılan hastaların eklem bulguları ve GAS puanları, istenilen tedavi sınırlarındadır.

JIA tanılı hastalarda eklem deformiteleri ve hasarı, büyüme gelişmede anormallikler ve gerilik ile osteoporoz görüldüğü bildirilmektedir. Packham ve ark. (190)'nın JIA'lı hastalarla yürüttükleri izlem çalışmasında (ortalama hastalık süresi 28.3 yıl), kadın ve erkeklerin boy uzunluklarının genel popülasyondan daha kısa, vücut ağırlıklarının ise genel popülasyona benzer olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada müdahale ve kontrol grubundaki hastaların vücut ağırlıkları ve boy uzunlukları ilk görüşme sonrasında istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir ($p<0.05$). Müdahale grubunun ikinci görüşmesinde yaşa göre boy uzunluğu persentillerinde, kontrol grubunun ise BKİ ortalamasında da ilk görüşmeye göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 4.2.1.). Çalışmaya katılan hastaların yaşa göre boy için alt-üst değer 0.4–57.3 persentil, yaşa göre BKİ için alt-üst değer 0.4–57.4 persentil olarak saptanmıştır. Hastaların genel persentil ortalaması önerilen sınırlar içerisinde olsa da normalin altındaki değerlere sahip, büyüme-gelişme geriliği olan çocuklar da bulunmaktadır ve bu hastaların izleminde büyüme-gelişmelerine özellikle dikkat edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Hipertansiyon, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık için risk faktörüdür (192). Kan basıncının kontrolü, RA hastalarında tedavi hedeflerindedir (193). Steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçların (NSAID), özellikle antihipertansif tedavi alan yetişkin hastalarda altta yatan hipertansiyonu tetikleyebileceği bildirilmiştir. Bu nedenle Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) NSAID önerisinde daha dikkat edilmesi gerektiğini bildirmektedir (192). Bu çalışmada ilk görüşmede tüm hastaların ortalama sistolik kan basıncı 100.3 ± 15.3 mmHg ve diastolik kan basıncı 62.9 ± 10.4 mmHg, ikinci görüşme de ise sırasıyla 99.9 ± 11.5 mmHg ve 64.9 ± 10.7 mmHg olarak saptanmıştır. Hastaların normotansif olduğu görülmüş, grupların kendi içerisinde ve tüm hastaların ilk ve ikinci görüşmelerindeki kan basıncı ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.3.1.). Ancak, kontrol grubunun ilk görüşmesinde ölçülen Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümlerinin (sırasıyla; 96.9 ± 12.4 mmHg ve 62.2 ± 8.7 mmHg), Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ölçümlerinden (sırasıyla; 120.0 ± 20.0 mmHg ve 75.0 ± 12.9 mmHg) anlamlı düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$) (Tablo 4.6.1.).

ESH, immünglobulinler ve RF gibi fibrinojen düzeyi ve diğer faktörlere birincil yanıt olarak enflamasyonun dolaylı ölçümünü sağlar. ESH, akut faz reaktanı

olarak, JIA hastalarının izleminde kullanılmaktadır. CRP, enflamatuvar uyarının birkaç saatlik göstergesiyken, enflamatuvar uyarımdan 1–2 gün sonrasını göstermektedir. Uyarım ortadan kalktığında CRP birkaç gün içerisinde normale gelirken, ESH haftalar içerisinde normalleşir (194). Bu çalışmada tüm hastaların birinci saat için ESH ilk görüşmede 19.1 ± 13.8 mm, ikinci görüşmede ise 18.9 ± 18.4 mm olarak referans değerleri içerisinde saptanmıştır ve hem grupların kendi içerisinde hem de tüm hastaların muayenelerinde saptanan ESH değerleri arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 4.4.1.).

CRP, kardiyovasküler olaylar için bir gösterge olarak kullanılan, sitokinler tarafından düzeyi ayarlanan temel bir akut faz reaktanıdır (195). Ayrıca, CRP'nin aterosklerotik süreçlerde doğrudan bir rolü olduğu hipotezini destekleyecek şekilde, insan endotel hücrelerinde adezyon molekül ekspresyonunu uyardığı da bildirilmiştir (196, 197). Yeşilova ve ark. (198), Behçet hastaları ile yürüttükleri çalışmasında CRP ile B₁₂ vitamini ve CRP ile folat arasında negatif, Hcy ile pozitif yönde ilişki saptamışlardır ($p < 0.05$). Folsom ve ark. (199)'nın sağlıklı bireylerde enflamatuvar göstergeleri değerlendirdiği çalışmalarında, Hcy ile CRP düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$) ancak, B₁₂ vitamini ile CRP düzeyleri arasında pozitif ilişki olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Bu çalışmada müdahale grubundaki hastaların CRP düzeyi hem ilk (1.1 ± 3.0 mg/dL) hem de ikinci görüşmede (1.3 ± 3.8 mg/dL) referans değerinin (0 – 0.5 mg/dL) üzerinde saptanmıştır ve görüşmeler arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubunun ise ikinci görüşmede CRP düzeyi (0.9 ± 1.7 mg/dL) önerilerin üzerindedir (Tablo 4.4.1.). Tüm hastaların ilk görüşme için alt-üst CRP değeri 0.01–17.4mg/dL ve ikinci görüşme için ise 0.01–18.2 mg/dL bulunmuştur. Kontrol grubunun ilk görüşmesindeki Hcy düzeyi ≥ 15 μ mol/L olan hastaların ortalama CRP düzeyi (1.1 ± 0.9 mg/dL), Hcy düzeyi ≤ 14.9 μ mol/L olan hastalarinkinden (0.3 ± 0.4 mg/dL) yaklaşık 3.7 kat daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 4.6.1). Bu veriler, bazı hastalarda CRP düzeyinin normalin 360 katına kadar çıkabileceğini göstererek, yüksek enflamasyon riskine işaret etmektedir. Ayrıca bu çalışmada, hem müdahale hem de kontrol grubunda CRP ile ESH ($p < 0.001$) ve kontrol grubunda CRP ile Hcy ($p < 0.05$) arasında pozitif ilişki saptanmıştır (Tablo 4.6.3.).

Goncalves ve ark. (74)'nın yaptığı çalışmada 51 JIA'lı hastada ve 52 sağlıklı kontrolde ESH, CRP, Hcy, serum folat ve B₁₂ vitamini, trigliserit, toplam kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve VLDL kolesterol değerlendirilmiştir. Hcy düzeyleri her iki grupta da normal sınırlar içerisinde bulunmuştur ve gruplar arasında fark saptanmamıştır (p>0.05). MTX kullanımı ile Hcy düzeyleri arasında ilişki görülmemiştir (p>0.05). Kontrol grubuna göre JIA'lı hastaların daha düşük HDL kolesterol ve daha yüksek VLDL kolesterol ile trigliserit düzeylerine sahip olduğu bulunmuştur (p<0.05). Pietrewicz (22)'in JIA'lı çocuklarla yürüttüğü çalışmasında ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek Hcy düzeyleri görülmüştür. MTX kullanımı, yetişkin RA'lı bireylerde kardiyovasküler mortalitede azalma ile ilişkilidir. Bu nedenle, bu ilacın aracılık ettiği anti-enflamatuar etki, Hcy düzeylerindeki artış tarafından etkilenen olası olumsuz etkiyi dengeleyebilir (200).

Huemer ve ark. (201), folik asitle birlikte veya tek başına MTX kullanan 17 hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşleşmiş kontrol grubunda Hcy düzeylerini değerlendirmiştir. 17 hastanın Hcy düzeyi, kontrol grubundan daha anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ancak, Hcy düzeyi ile MTX veya folik asit tedavisi arasında ilişki saptanmamıştır. Aynı araştırmacılar, Hcy düzeyi ve bu popülasyonda Hcy düzeyi artışına neden olabilecek genetik polimorfizmi belirleme amacıyla 35 JIA'lı hastada ve sağlıklı kontrollerini incelemiştir. Çalışmada MTHFR mutasyonu değerlendirilmiştir. Bu çalışmada ortalama Hcy ve serum B₁₂ vitamini düzeyi, JIA hastalarında sırasıyla 6.5±2 µmol/L ve 382.2±199 pg/mL, kontrol grubunda ise 7.5±2.2 µmol/L ve 347±193 pg/mL bulunmuştur (sırasıyla, p<0.05; p>0.05) (202). Bu çalışmada ise MTX dozu ile Hcy düzeyleri arasında kontrol grubunda pozitif korelasyon saptanmıştır (p<0.05) (Tablo 4.6.3.).

Bu çalışmada müdahale grubunda ilk ve ikinci görüşmeler arasında MTX kullanan hasta sayısında değişiklik olmamıştır ve hastaların %40.5'i MTX kullanmaktadır. Ancak, müdahale grubunda ilk görüşmedeki MTX kullanım dozu haftalık 16.1±7.3 mg'dan 15.2±5.2 mg'a azalmıştır ve grup içerisindeki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.05) (Tablo 4.3.1.). Kontrol grubunun ilk görüşmesinde Hcy düzeyi ≤14.9 µmol/L olan hastaların haftalık ortalama MTX dozu 13.2±6.8 mg iken, Hcy düzeyi ≥15 µmol/L olanların 25.0±0.0 mg'dır ve Hcy düzeyi yüksek olanlar daha yüksek MTX kullanmaktadır (p<0.05) (Tablo 4.6.1).

Marangoni ve ark. (203)'nın yürüttüğü diğer çalışmaya poliartiküler JIA'lı 28 çocuk dahil edilmiş ve %57'sinde düşük HDL kolesterol; %18'inde yüksek LDL kolesterol; %14'ünde yüksek trigliserid düzeyi ve %7'sinde yüksek total kolesterol düzeyi görülmüştür. Düşük HDL kolesterol düzeyleri ve hastalık aktivitesi, hastalık süresi veya uygulanan tedavi arasında ilişki bulunmamıştır. 26 aktif JIA'lı çocukla çalışan Tselepis (73), JIA'lı çocukların kontrol grubuna göre düşük plazma total kolesterol, HDL kolesterol ve yüksek trigliserit düzeyine sahip olduğunu bildirmiştir. Ancak, 37 JIA'lı ve 18 sağlıklı çocuğun dahil edildiği Bakkaloğlu (75)'nin çalışmasında, total kolesterol, trigliserit veya HDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir.

Bir çalışmada hastalığın erken dönemlerinde olan ve obezitesi olmayan 25 JIA'lı çocukla yürüttüğü çalışmada, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinde artış; HDL kolesterol düzeylerinde düşme ve aynı zamanda Hcy ile total kolesterol ve Hcy ile LDL kolesterol arasında korelasyon bildirilmiştir (22).

Bu çalışmada hem müdahale hem de kontrol grubundaki hastaların trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve toplam kolesterol düzeyleri, birinci ve ikinci görüşmelerde de önerilen referans değerleri içerisinde bulunmuştur. İlk ve ikinci görüşmelerde grupların hem kendi içlerinde hem de tüm hastalar arasında ortalama değerlerde istatistiksel fark (Tablo 4.4.1.) ve korelasyon analizinde diğer parametrelerle ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.6.3.) ($p>0.05$). Ayrıca her iki görüşmede saptanan alt ve üst değerler de normal sınırlar içerisinde bulunmuştur. Hastaların ilk görüşmelerinde hem müdahale hem de kontrol grubunda Hcy düzeyi yüksek olanların trigliserit düzeyi, Hcy düzeyi düşük olanlara göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4.6.1.).

Kobalamin yetersizliğinin tanısında analitik yöntemler; kobalamin ve holotranskobalamin gibi kobalamin miktarını ölçenler ve metabolik biyogöstergeler, MMA ve Hcy ya da deoksiuridin supresyon testi gibi karmaşık hücrel metabolik göstergeler gibi fonksiyonel metabolik durumu ölçenler olmak üzere 2 kategoriye ayrılmaktadır; Eksikliğin klinik olarak işaretleri ortaya çıkmışsa, tek bir test genellikle doğrulama için yeterlidir ancak, araştırmalar ve epidemiyolojik çalışmalardaki klinik olarak tanımlayıcıların eksik olma sıklığı, genellikle birden

fazla tanısal göstergenin uygulanmasını gerektirmektedir. Ne yazık ki tanısal altın standart mevcut değildir (115).

B₁₂ vitamini, miyelinin bütünlüğü için gerekli olan metiyonin ve SAM sentezi için koenzimdir. SAM, osteoartrit sürecini geri döndürmede kritik olan kıkırdak üretimini uyarabilir. Enflamatuar araçların azalmasını, kıkırdak sentezi doğrudan veya dolaylı olarak sinyalleşmesi veya DNA metilasyonunun sürdürülmesi ve devamlılığı, bu etki için olası mekanizmalardandır (204, 205).

Önal ve ark. (206)'nın yaptığı bir çalışmada 250 yeni doğum yapan anneden ve doğum sonrası 48 saat içerisinde bebeklerden alınan kan örneklerinde serum B₁₂ vitamini ve Hcy düzeyi ölçülmüştür. Annelerin %81.6'sının serum B₁₂ vitamini düzeyinin 300 pg/mL'nin, bebeklerin ise %42'sinin 200 pg/mL'nin altında olduğu saptanmıştır. B₁₂ vitamini eksikliği olan vakaların Hcy düzeyinin 13.3±5.9 µmol/L, eksiklik saptanmayanların ise 8.4±3.5 µmol/L olduğu ve gruplar arasında istatistiksel fark bulunduğu (p<0.001) bildirilmiştir.

Bu çalışmada ilk görüşmenin yapıldığı 102 hastanın 57'sinin (%55.9) serum B₁₂ vitamini düzeyi <400 pg/mL, 45'inin (%44.1) ise serum B₁₂ vitamini düzeyi ≥400 pg/mL saptanmıştır (Tablo 4.1.1.). İlk görüşmede saptanan müdahale grubunda en düşük serum B₁₂ vitamini düzeyi 92.6 pg/mL, kontrol grubunda saptanan en yüksek değer ise 765.5 pg/mL'dir.

Hcy yüksekliğinin, ateroskleroz gelişiminde önemli bir aracı olduğu bilinmektedir (198). Yüksek Hcy düzeyinin endotel hasara yol açtığı, platelet agregasyonunu ve koagülasyon faktörlerini etkilediği ve LDL kolesterol oksidasyonunu ilerlettiği bildirilmektedir. Hiperhomosisteinemi, ROS'nin oluşumunda rol almakta ve bu durum da arteriyel endotel hücrelerin oksidatif hasarı ile sonuçlanmaktadır (8, 9, 24, 25, 207).

Aterosklerotik hastalarda yüksek plazma Hcy düzeyleri ve folat, B₆ veya B₁₂ vitamini eksiklikleri görülmektedir (7). Birçok çalışma Hcy'nin arter endotel hücrelerine oksidatif hasarına neden olan reaktif oksijen türlerinin oluşumunda role ve pro-oksidan etkiye sahip olabileceğini göstermiştir (207).

Yaş ve cinsiyet açısından eşleşmiş 22 yetişkin Behçet hastası ile 20 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubuyla yürütülmüş bir çalışmada, trombozu ve göz

bulguları olan hastalarda Hcy düzeyinin anlamlı olarak yüksekken, serum B₁₂ vitamini ve folat düzeylerinin anlamlı düşük bulunduğu bildirilmiştir (p<0.05) (198).

Kobalaminin enflamatuar yanıtın da yer aldığı oksidatif stres yanıtlarını düzenleyebileceğini bildirilmektedir. Enflamatuar hastalıklar, yüksek kan transkobalamin düzeyleri ve TNF- α tarafından membran reseptörünün upregule olması ile ilişkilidir. Ayrıca kobalamin düzeyinin, serebrospinal sıvıda TNF- α düzeyini de değiştirebildiği bildirilmiştir (208). TNF- α , önemli bir enflamatuar yanıtıdır ve bu gözlemler, kobalaminin artışının, enflamasyona hücrel yanıtı desteklemede kullanılabileceğini göstermektedir (151).

Metilmalonik asidemi ve homosistinüri tanısı almış iki vakanın sunulduğu bir çalışmada araştırmacılar, siyanokobalamin ile hidroskobalamin uygulamasının etkinliğini, Hcy ve MMA düzeyleri ile birlikte büyüme de izleyerek değerlendirmiştir. Bu hastalarda siyanokobalamin uygulamasının yetersiz olduğu ve hidroskobalamin formunun daha uygun olduğu sonucunu bildirmişlerdir (209).

Bu çalışmada hastalarla yapılan ilk görüşmede alınan kan örneklerinin analizi sonrasında serum B₁₂ vitamini düzeyi 400 pg/mL'nin altında olan hastalara, B₁₂ vitamini suplementasyonu (hidroskobalamin) verilmiştir ve bu hastalarda serum B₁₂ vitamini düzeyinin ortalama 281.4 \pm 85.4 pg/mL'den 782.9 \pm 486.1 pg/mL'ye çıktığı görülmüştür (p<0.001) (Tablo 4.4.1.). Müdahale grubunda ilk görüşmede Hcy düzeyi \geq 15 μ mol/L olan hastaların serum B₁₂ vitamini düzeyi (228.8 \pm 84.3 pg/mL), Hcy düzeyi \leq 14.9 μ mol/L olanlara göre (317.3 \pm 66.7 pg/mL) istatistiksel olarak anlamlı daha düşük saptanmıştır (p<0.01) (Tablo 4.6.2.). Müdahale grubunda Hcy düzeyi ortalama 15.4 \pm 6.4 μ mol/L'den suplementasyon sonrası 3.4 \pm 2.2 μ mol/L'e düşmüştür (p<0.001) (Tablo 4.4.1.). Kontrol grubunda ise ilk görüşmedeki Hcy düzeyi 11.4 \pm 4.3 μ mol/L'den 8.8 \pm 3.2 μ mol/L'e düşmüştür ve görüşmeler arasında anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001) (Tablo 4.4.1.). İlk görüşmede müdahale grubundaki 15 hastanın (%40.5) serum B₁₂ vitamini düzeyi 15 μ mol/L'nin üzerindeyken, müdahale sonrasında tüm hastaların serum B₁₂ vitamini düzeyi 15 μ mol/L'nin altına inmiştir (p<0.05) ve yüksekliğinin müdahalenin etkinliğini gösterdiği rölatif etkinlik 6 olarak bulunmuştur (Tablo 4.6.4.). Hcy düzeyinde 3 μ mol/L azalmanın, iskemik kalp hastalığı riskini %16, derin ven trombozu riskini %25 ve inme riskini %24 azaltacağı bildirilmiştir (4, 98). Bu sonuca göre

özellikle müdahale grubunda Hcy düzeyindeki düşüş, hastaların kardiyovasküler riskini azaltmak açısından önem taşımaktadır.

Müdahale grubunda ilk görüşmedeki en düşük Hcy düzeyi 8.0 $\mu\text{mol/L}$, en yüksek ise 40.1 $\mu\text{mol/L}$ olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda ise Hcy düzeyi alt-üst 5.5–28.6 $\mu\text{mol/L}$ bulunmuştur. Müdahale ve kontrol grubunun ilk görüşmelerinde ölçülen Hcy düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Hcy düzeyi için 15–30 $\mu\text{mol/L}$ ılımlı hiperhomosisteinemi, 30–100 $\mu\text{mol/L}$ orta düzeyde hiperhomosisteinemi olarak değerlendirilmektedir (5). Bu çalışmada saptanan en yüksek değer orta düzey hiperhomosisteinemi tablosuna uymaktadır. Rutinde bakılmayan bir parametre olarak Hcy'nin saptanmamış yüksekliğinin, bu hastalarda aterogenez riskindeki artışın belirlenememesine ve yüksek risk altındaki çocuklar için gerekli önlemlerin alınamamasına neden olduğu düşünülmektedir. JIA hastalarında, özellikle hastalık aktivitesi artmış olanlarda, kardiyovasküler riski değerlendirmek açısından belirli periyotlar ile Hcy de dahil olmak üzere kardiyovasküler risk faktörlerinin analizi, rutin muayene protokolüne dahil edilmelidir.

Tip 2 diyabet hastası 50 yetişkin ve 50 sağlıklı kontrol grubuyla yürütülmüş bir çalışmada B₁₂ vitamini, folat, Hcy, oksidatif stres göstergesi olarak glutatyon ve total antioksidan durum ve antioksidan enzimler olarak da SOD, GSPX ve katalaz değerlendirilmiştir. Tip 2 diyabetli bireylerde sağlıklı gruba göre daha düşük serum B₁₂ vitamini, folat düzeyine ve hiperhomosisteinemi saptanmıştır ($p<0.05$). Ayrıca kontrol grubuna göre daha düşük glutatyon ve total antioksidan durum ve bozulmuş antioksidan enzim aktivitesi görülmüştür ($p<0.05$) (210).

Oksidatif stres göstergesi olarak çalışmalarda Hcy, MDA, CRP gibi farklı parametreler kullanılmıştır. Bu çalışmada SOD, GSPX gibi antioksidan enzimlerin aktivitesinin değerlendirilmesi ya da ROS'nin vücut dokuları, protein yapıları veya lipidler üzerine etkilerini gösterecek parametrelerin analiz edilmesi ve B₁₂ vitamininin ve B₁₂ vitamini suplementasyonunun etkisinin değerlendirilmesi planlanmıştır. Çalışılması planlanan bu parametrelerin analizi için kullanılacak kitlerin maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle çeşitli, destek programlarına başvurulmuş ancak olumlu sonuçlanmadığından bu çalışmada oksidatif stres parametresi olarak yalnızca Hcy ve MDA değerlendirilmiştir.

MDA, lipid peroksidasyonunun son ve en mutojenik ürünüdür. Bir çalışmada akut iskemik inme öyküsü olan 48 hasta 2 gruba ayrılarak, bir gruba B vitaminleri suplementasyonu yapılmış ve CRP, Hcy ve MDA düzeyleri değerlendirilmiştir. İki hafta sonrasında Hcy düzeyinin her iki grupta da düştüğü ancak anlamlı olmadığı ($p>0.05$) bildirilmiştir. CRP ve MDA düzeyinde ise tedavi grubunda, kontrol grubuna göre daha fazla azalma saptanmıştır ($p<0.05$) (207).

Bu çalışmada müdahale grubunun ilk görüşmede 28.1 ± 7.1 ng/mL saptanan MDA düzeyi, ikinci görüşmede 31.5 ± 6.9 ng/mL'e yükselmiştir ($p<0.05$). Kontrol grubunun ise ilk görüşmedeki MDA düzeyi 35.8 ± 19.5 ng/mL'den 37.1 ± 18.4 ng/mL'e çıkmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4.1.). Literatürde MDA ile ilgili net bir referans sınırı olmadığı görülmüştür. Çalışmaların bir kısmı kendi çalışma gruplarının sonuçlarını karşılaştırmıştır.

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, MDA ölçümü için ilk olarak 2-tiobarbitürik asit (TBA) yöntemi uygulanmıştır. Daha sonraki çalışmalarda ise TBA'nın diğer oksidasyon molekülleri ile de etkileşime girmesi nedeniyle güvenilirliğinin az olduğu bildirilmiştir (211). Güncel çalışmalarda yüksek performanslı sıvı kromatografisi (HPLC) ya da bu çalışmada da kullanılan ELISA yöntemleri kullanılmış ve farklı birçok kit üretilmiştir. Kitlerin çalışma prosedürleri ve sonuç birimleri farklılık gösterebilmektedir. Bu çalışmada hem müdahale hem de kontrol grubunda ilk görüşmedeki MDA düzeyleri ikinci görüşmede artış göstermiştir ve bu artış sadece müdahale grubunda anlamlıdır ($p<0.05$). MDA sonuçlarındaki artışın, kullanılan kit, analiz yönteminden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Üç günlük besin tüketim kayıtları değerlendirildiğinde her iki grubun da günlük enerji alım önerilerini karşılamadığı görülmektedir ($p>0.05$). Günlük protein ve yağ tüketimleri her iki grupta da RDA önerilerinin üzerinde bulunmuştur ve gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Günlük karbonhidrat alımı müdahale grubunda önerilerin %93.8'ini, kontrol grubunda ise %78'ini karşılamaktadır ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.05$). Bu durumun günlük enerji alımının da önerileri karşılamamandan dolayı, göreceli olarak düşük kalması nedeniyle olduğu düşünülmektedir. Antioksidan vitaminlerden olan A, E ve C vitaminlerinin tüketimi her iki grupta da RDA önerilerinin üzerinde saptanmıştır ve

gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Hcy metabolizması üzerinde etkisi olan vitaminlerden günlük B₁₂ vitamini tüketimi, her iki grupta da RDA önerilerinin üzerindeyken, folat ve B₆ vitamini tüketimi RDA önerilerinin altında kalmaktadır ve gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p>0.05$). Antioksidan savunma sistemine etki eden minerallerden günlük demir alımı müdahale grubunda RDA önerilerinin %72.9'unu, kontrol grubunda ise % 56.9'unu karşılamaktadır ve gruplar arasında istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0.05$). Her iki grubun da günlük çinko, bakır ve mangan tüketimi RDA önerilerinin altında saptanmıştır ve gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.5.1.).

Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması sonuçlarına (2010) göre Türkiye genelinde günlük ortalama B₁₂ vitamini alımının 2–5 yaş grubunda erkek çocuklarda 2.25 mcg, kız çocuklarda 2.03 mg; 6–8 yaş grubunda erkek çocuklarda 2.88 mcg, kız çocuklarda 2.22 mcg; 9–11 yaş grubunda erkek çocuklarda 2.89 mcg, kız çocuklarda 2.33 mcg; 12–14 yaş grubunda erkek çocuklarda 3.42 mcg, kız çocuklarda 2.12 mcg; 15–18 yaş grubunda erkek çocuklarda 3.12 mcg, kız çocuklarda 2.27 mcg olduğu bildirilmiştir. Bildirilen günlük B₁₂ vitamini alım miktarları, tüm yaş grupları için RDA'nın üzerindedir. Ayrıca 0–12 yaş grubundaki çocukların sadece %10.5'i, 13–23 yaş grubunun ise %12.8'i multivitamin desteği almaktadır (212).

Yapılan araştırmalarda RDA önerilerinin üzerinde B₁₂ vitamini alımının olmasına rağmen görülen düşük serum B₁₂ vitamini düzeyleri, besin tüketimi kayıtlarının güvenilirliğini, emilimde olabilecek problemleri veya enflamasyonun emilim üzerine olumsuz etkisini düşündürmektedir. B₁₂ vitamini, özgün bir vitamin olarak emilim için mideden salgılanan intrinsik faktöre ihtiyaç duymaktadır (116).

Helicobacter pylori varlığında da B₁₂ vitamininin intrinsik faktöre bağlanması bozulacağından emilimin azalacağı bildirilmektedir (213) ve *H. pylori* enfeksiyonu olan yetişkinlerle yapılmış bir çalışmada, tüm hastalarda megaloblastik anemi varlığı ve serum B₁₂ vitamini düzeylerinin 199 pg/mL'nin altında olduğu bildirilmiştir (214).

Enflamasyon nedeniyle gastrointestinal sistemde B₁₂ vitamini ve folat emiliminin olumsuz etkilenebileceği bildirilmiştir (198). Chron hastalığı olan 45 ve ülseratif koliti olan 93, toplam 138 enflamatuar bağırsak hastalığı olan hasta ile yürütülmüş bir çalışmada, ortalama serum B₁₂ vitamini düzeyinin 281±166 pg/mL

olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, bu enflamatuar hastalıklarda uygulanan immünosupresif tedaviler de vitamin düzeylerine etki edebilmektedir (215).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmada Temmuz-Eylül 2014 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, ILAR kriterlerine göre JIA tanısı almış 2–18 yaş grubundaki 102 hastada B₁₂ vitamini eksikliği sıklığı değerlendirilmiş, çalışma kriterlerine uymayan 32 hastanın araştırma dışı bırakılmasından sonra kalan 70 hastada da B₁₂ vitamini eksikliği ile oksidatif stres arasındaki ilişki ve diyetle B₁₂ vitamini alımının etkisi değerlendirilmiştir.

1. Hastaların %60.8'i kız, %39.2'si erkektir. Hastaların yaş ortalaması kızlarda 9.7±4.5 yıl, erkeklerde 10.1±3.7 yıl olarak saptanmıştır ve istatistiksel fark görülmemiştir (p>0.05).
2. İlk görüşmede hastaların %55.9'unun serum B₁₂ vitamini düzeyi <400 pg/mL, %44.1'inin ise ≥400 pg/mL saptanmıştır. B₁₂ vitamini eksikliği dağılımında istatistiksel fark bulunmamıştır (p<0.05). Serum B₁₂ vitamini düzeyi 400 pg/mL'nin altında olan hastalar müdahale grubuna, üzerinde olanlar ise kontrol grubuna alınmıştır.
3. Çalışma protokolüne uymayan 32 kişi çalışma dışında bırakılmış ve 30 erkek (%42.9), 40 kız (%57.1) olmak üzere toplam 70 hasta ile 110±24.3 gün sonra ikinci görüşme gerçekleştirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması müdahale grubunda 10.5±4.0 yıl, kontrol grubunda 9.8±3.7 yıl olarak saptanmıştır. Cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamıştır (p>0.05).
4. Hastaların ailelerinde yaşayan toplam kişi ve çocuk sayısı sırasıyla müdahale grubunda 4.4±1.3 kişi ve 3.2±1.9 çocuk, kontrol grubunda 4.3±1.1 kişi ve 2.5±1.2 çocuk olarak bulunmuştur ve gruplar arasında fark görülmemiştir (p>0.05).
5. Ebeveynler için yaş ortalaması annelerde 36.8±6.9 yıl, babalarda 40.7±7.4 yıl olarak bulunmuştur.
6. Hasta annelerinin %5.7'si okuma-yazma bilmezken, %47.1'i ilkokul,%30'u lise ve üzeri mezuniyete sahiptir. Babaların ise %2.9'u

okuma yazma bilmemektedir, %40'ı ilkokul, %41.4'ü ise lise ve üzeri okullardan mezun olmuştur.

7. Annelerin %75.7'si çalışmamakta, %11.5'i işçi olarak görev yapmaktadır. Babaların %1.4'ü çalışmazken, %45.7'si işçi, %10'u devlet memurudur ve %38.6'sı serbest meslekle uğraştığını bildirmiştir.
8. Hasta annelerinin %57.1'inin, babalarının da %77.1'inin herhangi bir sağlık problemi bulunmamaktadır. Hem annelerin hem de babaların %7.1'i romatolojik hastalığa sahiptir.
9. JIA alt tiplerine göre hastalar %47'si oligoartriküler JIA, %31.4'ü poliartriküler JIA, %10'u sistemik JIA, %7.1'i JPsA ve %4.3'ü psöriatik artrit olacak şekilde dağılım göstermektedir ve dağılımda istatistiksel fark bulunmuştur ($p < 0.05$).
10. Hastaların şikayet ve tedavi başlama yaşı müdahale grubunda sırasıyla 6.5 ± 4.0 yıl ve 7.8 ± 4.2 yıl, kontrol grubunda ise 5.5 ± 4.3 yıl ve 6.2 ± 4.3 yıl bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).
11. Hastaların hastane yatış sayısı müdahale grubunda 0.9 ± 1.1 ve kontrol grubunda 0.8 ± 0.7 bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel fark görülmemiştir ($p > 0.05$).
12. Hastaların muayenesinde ortalama aktif ve hareket kısıtlı eklem sayısı ilk görüşmede sırasıyla 0.2 ± 0.6 ve 0.8 ± 1.9 ; ikinci görüşmede 0.1 ± 0.5 ve 0.7 ± 1.9 bulunmuştur. Hem grupların kendi içinde hem de tüm hastalar arasında ilk ve ikinci görüşme verileri arasında önemli fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).
13. Tüm hastaların ortalama hekim ve aile GAS puanları ilk görüşmede sırasıyla 0.6 ± 1.1 ve 0.9 ± 1.4 ; ikinci görüşmede ise 0.6 ± 1.0 ve 0.6 ± 1.1 bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).
14. Hastaların ilk ve ikinci görüşmesinde ölçülen ortalama sistolik kan basıncı sırasıyla 100.3 ± 15.3 mmHg ve 99.9 ± 11.5 mmHg, diastolik

kan basıncı 62.9 ± 10.4 mmHg ve 64.9 ± 10.7 mmHg olarak saptanmıştır ve gruplar arasında fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

- 15.** Müdahale grubunun ilk görüşmesinde ölçülen ortalama vücut ağırlığı 39.1 ± 19.0 kg, boy uzunluğu 1.4 ± 0.2 m'dir. İkinci görüşmelerinde ise bu ölçümler sırasıyla 42.6 ± 18.7 kg ve 1.5 ± 0.2 m olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun ilk görüşmesinde ortalama vücut ağırlığı 35.4 ± 18.7 kg, boy uzunluğu 1.4 ± 0.2 m, ikinci görüşmesinde ise sırasıyla 37.4 ± 20.2 kg ve 1.4 ± 0.2 m ölçülmüştür. İlk ve ikinci görüşmeler için yaşa göre boy ortalaması müdahale grubunda sırasıyla 50.1 ± 29.5 ve 56.8 ± 26.1 percentil, kontrol grubunda 59.3 ± 30.5 ve 63.4 ± 29.0 percentil bulunmuştur. Tüm değişkenler için her iki grupta da görüşmeler arasında fark görülmüştür ($p < 0.05$).
- 16.** Ortalama BKİ, müdahale grubunun ilk görüşmesinde 18.7 ± 4.4 kg/m², ikinci görüşmesinde 19.0 ± 4.5 kg/m²; yaşa göre BKİ ise sırasıyla 57.5 ± 32.6 ve 56.7 ± 32.0 percentil olarak hesaplanmıştır. Görüşmeler arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Kontrol grubunda ise ortalama BKİ ilk görüşmede 17.3 ± 4.3 kg/m², ikinci görüşmede 17.1 ± 4.8 kg/m² olarak bulunmuştur ve görüşmeler arasında anlamlı fark vardır ($p < 0.05$). Yaşa göre BKİ percentili ilk ve ikinci görüşme için sırasıyla 48.4 ± 30.1 ve 49.8 ± 31.2 percentil olarak hesaplanmıştır ve görüşmeler arasında fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).
- 17.** Hastaların ortalama hemoglobin ve hematokrit düzeyi ilk görüşmede 11.9 ± 1.6 g/dL ve $\%35.9 \pm 2.8$; ikinci görüşmede ise 12.2 ± 1.2 g/dL ve $\%36.3 \pm 3.2$ olarak belirlenmiştir ve hem grupların kendi içinde hem de tüm hastalar arasında hemoglobin ve hematokrit ölçümleri, görüşmeler arasında farklılık göstermemiştir ($p > 0.05$).
- 18.** Hastaların ortalama CRP düzeyi ilk görüşmede 0.9 ± 2.2 mg/dL, ikinci görüşmede 1.1 ± 3.0 mg/dL saptanmıştır ve hem grupların kendi içinde hem de tüm hastalar arasında görüşmeler arasında fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

- 19.** Hastaların ortalama eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ilk görüşmede 19.1 ± 13.8 mm, ikinci görüşmede 18.9 ± 18.4 mm ölçülmüştür ve gruplar içinde ve tüm hastalar arasında fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).
- 20.** Hastaların ortalama trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol, toplam kolesterol düzeyleri ilk görüşmede sırasıyla 100.5 ± 44.4 mg/dL, 80.4 ± 21.9 mg/dL, 45.4 ± 11.7 mg/dL ve 154.2 ± 29.3 mg/dL saptanmıştır. İkinci görüşme ölçümlerinin ortalama değerleri ise sırasıyla 104.2 ± 39.1 mg/dL, 79.6 ± 16.8 mg/dL, 49.3 ± 19.1 mg/dL ve 153.7 ± 21.1 mg/dL'dir. Tüm değerler referans sınırları arasında olup, görüşmeler arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).
- 21.** Müdahale grubunda ortalama serum B₁₂ vitamini düzeyi ilk görüşmede 281.4 ± 85.4 pg/mL saptanmıştır. B₁₂ vitamini suplementasyonu sonrası ise 782.9 ± 486.1 pg/mL'e yükselmiştir ve ortalamalar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$). Kontrol grubunda ise ortalama serum B₁₂ vitamini düzeyi ilk ve ikinci görüşmede sırasıyla 553.3 ± 95.8 pg/mL ve 514.1 ± 201.5 pg/mL bulunmuştur ve ölçümler arasında fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).
- 22.** Tüm hastaların ortalama serum folat düzeyi ilk görüşmede 9.4 ± 3.8 ng/mL, ikinci görüşmede 8.7 ± 3.3 ng/mL'dir ve hem gruplar içerisinde hem de tüm hastalar arasında görüşme ortalamaları farklı bulunmamıştır ($p > 0.05$).
- 23.** Müdahale grubunun ortalama Hcy düzeyi ilk görüşmede 15.4 ± 6.4 µmol/L, ikinci görüşmede ise 3.4 ± 2.2 µmol/L bulunmuştur ve görüşmeler arasında anlamlı fark görülmüştür ($p > 0.001$). Kontrol grubunun ortalama Hcy düzeyi ilk ve ikinci görüşmesinde sırasıyla 11.4 ± 4.3 µmol/L ve 8.8 ± 3.2 µmol/L'dir ve görüşmeler arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.001$).
- 24.** Ortalama MDA düzeyi müdahale grubunda ilk görüşmede 28.1 ± 7.1 ng/mL, ikinci görüşmede 31.5 ± 6.9 ng/mL olarak bulunmuştur ve görüşmeler arasında anlamlı fark görülmüştür ($p < 0.05$). Kontrol grubunda ise ortalama MDA düzeyi sırasıyla 35.8 ± 19.5 ng/mL ve

- 37.1±18.4 ng/mL'dir ve görüşmeler arasında fark saptanmamıştır (p>0.05).
- 25.** Üç günlük besin tüketim kayıtlarının analizine göre müdahale grubu günlük ortalama 1496.0±411.9 kkal, kontrol grubu ise 1296.3±425.9 kkal enerji tüketmektedir. Gruplar arasında fark görülmemiştir (p>0.05).
- 26.** Günlük ortalama protein tüketimi müdahale grubunda 48.9±17.5 g'dır, RDA'nın %158.3'ünü karşılamakta ve enerjinin %13.3±2.1'i proteinden gelmektedir. Kontrol grubunda ise günlük protein tüketimi 44.9±16.7 g'dır, RDA'nın %136.8'ini karşılamakta ve enerjinin %14.3±2.5'i proteinden gelmektedir. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).
- 27.** Günlük ortalama yağ alımı müdahale grubunda 63.7±21.7 g, kontrol grubunda ise 57.0±23.5 g'dır. Bu miktar, müdahale grubunda RDA'nın %128.2'sini karşılamakta ve enerjinin %37.8±5.8'ini oluşturmaktadır. Kontrol grubunda ise RDA'nın %114'ünü karşılamakta ve enerjinin %38.8±6.7'sini oluşturmaktadır. Gruplar arasında yağ ile ilgili değişkenler arasında anlamlı fark görülmemiştir (p>0.05).
- 28.** Günlük karbonhidrat alımı müdahale grubunda 176.4±48.8 g, kontrol grubunda 146.6±52.4g'dır ve müdahale grubunda RDA'nın %93.8'ini, kontrol grubunda ise %78'ini karşılamaktadır ve gruplar arasında karbonhidrat alımı açısından anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.05). Günlük alınan karbonhidrat miktarı müdahale grubunda enerjinin %48.9±6.5'ini, kontrol grubunda ise %46.8±7.8'ini oluşturmaktadır ve gruplar arasında fark saptanmamıştır (p>0.05).
- 29.** Günlük ortalama A vitamini alım miktarı müdahale grubunda 988.6±800.2 µg, kontrol grubunda ise 710.9±844.5 µg'dır. Alınan miktar, müdahale grubunda RDA'nın %144'ünü, kontrol grubunda %123'ünü karşılamaktadır. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0.05).

- 30.** Müdahale grubunun günlük ortalama E vitamini alımı 9.6 ± 3.3 mg, kontrol grubunun 9.0 ± 4.8 mg'dır. Müdahale grubunda RDA önerilerinin %126.7'si, kontrol grubunda ise %115.2'si karşılanmaktadır ve gruplar arasında fark görülmemiştir ($p > 0.05$).
- 31.** Günlük ortalama C vitamini alımı müdahale grubunda 76.2 ± 31.3 mg'dır ve RDA'nın %159'unu karşılamaktadır. Kontrol grubunda ise günlük ortalama C vitamini alımı 72.5 ± 32.8 mg'dır ve RDA'nın %153.4'ünü karşılamaktadır. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).
- 32.** Günlük ortalama B₁₂ vitamini alımı müdahale grubunda 2.3 ± 2.2 µg, kontrol grubunda ise 1.9 ± 1.1 µg saptanmıştır. Alınan B₁₂ vitamini miktarı müdahale grubunda RDA'nın %183.8'ini, kontrol grubunda %129.1'ini karşılamaktadır. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).
- 33.** Müdahale grubunun günlük ortalama B₆ vitamini alımı 1.1 ± 0.3 mg, kontrol grubunun 0.9 ± 0.3 mg'dır. Müdahale grubunda RDA önerilerinin %77'si, kontrol grubunda ise %67.5'i karşılanmaktadır ve gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).
- 34.** Günlük ortalama folat alım miktarı müdahale grubunda 98.0 ± 37.0 µg, kontrol grubunda ise 91.2 ± 43.2 µg'dır. Alınan miktar müdahale grubunda RDA'nın %91.7'sini, kontrol grubunda %83.9'unu karşılamaktadır. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).
- 35.** Günlük ortalama demir alımı müdahale grubunda 8.1 ± 2.6 mg'dır ve RDA'nın %72.9'unu karşılamaktadır. Kontrol grubunda ise günlük ortalama demir alımı 6.7 ± 2.3 mg'dır ve RDA'nın %56.9'unu karşılamaktadır. Gruplar arasında anlamlı fark görülmüştür ($p < 0.05$).
- 36.** Müdahale grubunun günlük ortalama çinko alımı 6.7 ± 2.5 mg, kontrol grubunun 6.1 ± 2.1 mg'dır. Müdahale grubunda RDA önerilerinin %60.5'i, kontrol grubunda ise %52.7'si karşılanmaktadır ve gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

37. Günlük ortalama bakır alımı müdahale grubunda 1.4 ± 0.7 mg, kontrol grubunda ise 1.3 ± 1.0 mg saptanmıştır. Alınan bakır miktarı, müdahale grubunda RDA'nın %87.1'ini, kontrol grubunda %83.3'ünü karşılamaktadır. Gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).
38. Müdahale grubunun günlük ortalama mangan alımı 2.5 ± 1.3 mg, kontrol grubunun 2.3 ± 1.7 mg'dır. Müdahale grubunda RDA önerilerinin %91.4'ü, kontrol grubunda ise %84.1'i karşılanmaktadır ve gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).
39. Müdahale grubunda ESH ile CRP düzeyi arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır ve bu ilişki, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.01$).
40. Kontrol grubunda ESH ile hareket kısıtlı eklem sayısı, serum B₁₂ vitamini ile hareket kısıtlı eklem sayısı, serum B₁₂ vitamini ile ESH, serum B₁₂ vitamini ile CRP, serum folat ile ESH, Hcy ile CRP, MTX dozu ile Hcy arasında pozitif yönde ilişki bulunmuştur ($p < 0.05$).
41. Kontrol grubunda serum B₁₂ vitamini ile serum folat, ESH ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).
42. Kontrol grubunda serum folat ile Hcy, MTX dozu ile MDA arasında ise negatif yönde ilişki saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlılık bulunmuştur ($p < 0.05$).
43. İlk görüşmede müdahale grubundaki hastaların %59.5'inin, kontrol grubundaki hastaların %87.9'unun Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ altında saptanmıştır. Müdahale grubundaki hastaların %40.5'inini, kontrol grubundaki hastaların ise %12.1'inin Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.05$).
44. B₁₂ vitamini suplementasyonu sonrası ikinci görüşmede müdahale grubundaki hastaların tamamının Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ bulunurken, kontrol grubunun %93.9'unun Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ 'dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

45. Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama trigliserit düzeyi 85.1 ± 35.1 mg/dL , Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olanların ise 121.9 ± 61.1 mg/dL saptanmıştır ve Hcy düzeyine göre trigliserit ortalamaları arasında önemli fark görülmüştür ($p < 0.05$).
46. Müdahale grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama serum B_{12} vitamini düzeyi 317.3 ± 66.7 pg/mL , Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olanların ise 228.8 ± 84.3 $\text{pg}'\text{ml}$ 'dir ve B_{12} vitamini düzeyi ortalamasının Hcy düzeyine göre farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p < 0.001$).
47. Müdahale grubunun ortalama serum folat düzeyi, Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalarda 10.1 ± 7.6 ng/mL , Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olanlarda 7.6 ± 1.7 ng/mL olarak belirlenmiştir ve Hcy düzeyine göre folat ölçümleri arasında anlamlı fark belirlenmiştir ($p < 0.05$).
48. Kontrol grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalar ortalama 13.2 ± 6.8 mg/hf MTX kullanırken, Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olanlar 25.0 ± 0.0 mg/hf kullanmaktadır. MTX dozu ortalamasının, Hcy düzeyine göre farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p < 0.001$).
49. Kontrol grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların sistolik kan basıncı 96.9 ± 12.4 mHg , diastolik kan basıncı 62.2 ± 8.7 mmHg ölçülmüştür. Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ölçümleri ise sırasıyla 120.0 ± 20.0 mmHg ve 75.0 ± 12.9 mmHg 'dir. Kan basıncı ölçümlerinde, Hcy düzeyine göre farklılık saptanmıştır ($p < 0.05$).
50. Kontrol grubunda Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastaların ortalama CRP düzeyi 0.3 ± 0.4 mg/dL , Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olanların ise 1.1 ± 0.9 mg/dL 'dir ve Hcy düzeyine göre ortalama CRP düzeyi farklılık göstermektedir ($p < 0.05$).
51. Kontrol grubunun ortalama trigliserit düzeyi, Hcy düzeyi ≤ 14.9 $\mu\text{mol/L}$ olan hastalarda 96.3 ± 36.6 mg/dL , Hcy düzeyi ≥ 15 $\mu\text{mol/L}$ olanlarda 135.8 ± 31.2 mg/dL olarak belirlenmiştir ve Hcy düzeyine göre folat ölçümleri arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.05$).

ÖNERİLER

JIA, çocukluk döneminde en sık görülen, enflamatuvar, ilerleyici hastalıklardandır. JIA'da artan sitokin düzeyleri, kardiyovasküler olay riskini erken döneme çekmekte ve morbidite ve mortalite oranlarını arttırmaktadır. JIA'da artan sitokinlerin hangi mekanizmalar ile kardiyovasküler olay riskini arttırdığı ve bu süreçte risk faktörlerini oluşturan parametrelerin birçok çalışma ile ortaya konmuş olmasına rağmen, rutin hasta izleminde bu parametrelerin değerlendirilmesi mümkün olmamakta ya da aksamalar yaşanmaktadır.

Otoimmün hastalıklarda oksidatif yüke doğru bozulan oksidan denge, rutin parametrelerle değerlendirilememektedir. Oksidatif stres göstergelerinin ve antioksidan enzimlerin analizinde kullanılacak yöntemlerin kolaylaşması ve yaygınlaşması, izleminde belirli aralıklarla bu parametrelerin çalışmasını sağlayabilecektir. Bu açıdan iyi tasarlanmış, daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Risk düzeyi artan kardiyovasküler olaylar açısından, hastanın yaş grubuna göre belirli aralıklarla kardiyolojik değerlendirme yapılmalıdır. Çeşitli çalışmalarda JIA'lı hastalarda artış görüldüğü bildirilen karotid intima kalınlığı da bu değerlendirmeler içerisinde yer almalıdır.

Oksidan ve antioksidan dengeyi değerlendirmek için kullanılacak parametrelerin rutin olarak değerlendirilememesine rağmen, hastaların antioksidan besin öğeleri alımının saptanması çok daha kolay bir işlemdir. Bunun için, yaş grubuna göre beslenme durumunun değerlendirilmesi amacıyla izlem kriterleri geliştirilmeli ve başta hekimler olmak üzere, romatolojik hastalıkların tedavisinde yer alan tüm sağlık personelinin, hastalarını sağlıklı beslenme eğitimi alması için beslenme ve diyet uzmanına yönlendirilmesi sağlanmalıdır. Hastalar, besin tüketim kayıtlarının kaliteli bir şekilde alınabilmesi için eğitilmeli, belirli aralıklarla beslenme durumları saptanmalı ve uygun önerilerde bulunulmalıdır. Yapılacak beslenme tedavisi uygulamaları ve bu uygulamaların etkisinin değerlendirmesini sağlayacak rutin kontroller ile beslenme tedavisinin, hasta izlemi ve hastanın yaşam kalitesi üzerine etkileri detaylı bir şekilde incelenmelidir. Elde edilecek sonuçların sağlık ekibiyle paylaşılması, beslenme tedavisini daha görünür kılacaktır.

Belirli aralıklarla yapılacak biyokimyasal tetkiklerinde mümkün olan tüm vitamin, mineral düzeyleri ve beslenme durumu ile ilişkili parametreler analiz edilmelidir. Biyokimyasal analizlerin sonuçları değerlendirilmeli ve ihtiyaç halinde beslenme tedavisinde düzenlemeler veya eksikliği görülen besin ögesine yönelik suplementasyon yapılmalıdır.

Serum B₁₂ vitamini için referans aralığı çok geniştir. Hangi düzeyin güvenilir olduğu yönünde net bir sonuç bulunmamakla birlikte, serum B₁₂ vitamini düzeyinin 390 pg/mL'nin altında olmasının genomik stabiliteyi olumsuz etkileyebileceği bildirilmiştir. B₁₂ vitamini eksikliği olan hastalar, eksiklik bulgularını hissedememekte ve bulgular görünür hale gelene kadar geçen zamanda eksiklik derinleşmektedir. Bu nedenle, referans değerinin alt sınırı ile 400 pg/mL arasında “gri bölge” olduğu, sadece romatolojik hastalarla çalışan ekibin değil, tüm sağlık profesyonellerince değerlendirmede göz önüne alınacak bir veri olması sağlanmalıdır. Bunun için sağlık profesyonellerine eğitim verilmelidir.

B₁₂ vitamininin diyetel kaynağının sadece hayvansal besinler olması nedeniyle tüketim sıklığı seyrekdir. Ancak 2010 Türkiye Beslenme Araştırması sonuçlarına göre B₁₂ vitamininin diyetle alımının RDA önerilerinin üzerinde olmasına rağmen toplumda eksiklik sıklığının yüksek olması, serum B₁₂ vitamini düzeyi güvenilir sınırlarda saptanmayan hastalarda enflamasyon veya mide ve ince bağırsakta emilimi engelleyen faktörlerin varlığını da akla getirmektedir. Emilimle ilgili sorunların saptanması ve bulgulara yönelik uygun tedavilerin planlanması yetersizlik sorunlarını azaltacaktır. Ayrıca, B₁₂ vitamini durumunun değerlendirilmesi için bildirilen altın bir standart olmamasına rağmen, fonksiyonel eksikliği gösterebilecek MMA, Hcy ve holotranskobalamin gibi parametreler, başta eksiklik bulguları olduğu düşünülen hastalarda olmak üzere belirli aralıklarla değerlendirilebilmelidir.

B₁₂ vitamini eksikliği durumlarında hızlı bir şekilde ekşiğin yerine konması için suplementasyon uygulaması düşünülebilir. Bu durumda hekimin, etkinliği yüksek olan hidroskobalamin formunu tercih etmesine yönelik bilgiye sahip olması sağlanmalıdır. B₁₂ vitamini eksikliği açısından risk altında olan gruplarda, B₁₂ vitamini suplementasyonunun profilaktik olarak verilmesi düşünülmelidir.

Otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan MTX gibi ilaçların serum B₁₂ vitamini düzeyine etki ettiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Yapılacak ileri çalışmalar ile bu tip ilaç tedavisi alan hastaların gerçekten rutin olarak suplementasyona ihtiyaçları olup olmadığı saptanabilir.

Romatolojik hastalıkların uzun dönemde eklem ve kemik sağlığı üzerine olumsuz sonuçlar yaratabileceği gösterilmiştir. Özellikle kemik sağlığı üzerine etkisi olan tüm besin öğelerinin diyetle alımı ve kan düzeyleri analiz edilmelidir. Tüm JIA hastalarında büyüme gelişme durumu yakından izlenmelidir. Antropometrik ölçümler, her muayenede tekrarlanmalı ve daha önceki muayene sonuçlarıyla birlikte yaşa ve cinsiyete uygun persentil eğrileri üzerinde değerlendirme yapılmalıdır.

Gerek ilaç, gerekse suplementasyon tedavisinin hastaların yaşam kalitesi ve fonksiyonellikleri üzerine etkisini değerlendirecek, geçerliliği ve güvenilirliği saptanmış testler, analizler hasta izlemi sırasında uygulanmalıdır.

Hastalık süresinin, yaşam kalitesini ve sağlık durumunu olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Hastaların yaşam süresince uzun dönemde ortaya çıkabilecek diyabet, hipertansiyon, böbrek hastalıkları gibi diğer kronik, enflamatuar hastalıklar açısından erken dönemde önlem alınmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Makay B, Unsal E, Kasapcopur O. Juvenile idiopathic arthritis. *World J Rheumatol* 3(3): 16-24, 2013.
2. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum* 35: 8–17, 2005.
3. Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum* 44: 2737-2745, 2001.
4. Guilliams TG. Homocysteine – a risk factor for cardiovascular diseases: guidelines for the clinical practice. *J Am Nutraceutic Assoc* 7: 10-24, 2004.
5. Schroecksnadel K, Frick B, Wirleitner B, Winkler C, Schennach H, Fuchs D. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation. *Curr Pharm Biotechnol* 5: 107-118, 2004.
6. Carmel R. Biomarker of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II. *Am J Clin Nutr*, 94(1): 348S-358S, 2011.
7. Neyzi O. *Pediyatri* (4. Basım). İstanbul, Nobel Yayınevi, 2009.
8. Tüfekçi Alphan ME. *Hastalıklarda Beslenme Tedavisi* (1. Basım). Ankara, Hatiboğlu Yayınevi, 2013.
9. Woo KS, Kim KE, Park JS, Park JI, Han JY. Relationship between the levels of holotranscobalamin and vitamin B₁₂. *Korean J Lab Med* 30(2): 185–189, 2010.
10. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis, *Lancet* 377: 2138–2149, 2011.
11. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 369: 767–778, 2007.
12. Symmons DP, Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol* 23: 1975-1980, 1996.
13. Coulson EJ, Ng WF, Goff I, Foster HE. Cardiovascular risk in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 52: 1163-1171, 2013.
14. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci Y, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol* 25(12): 2445-2449, 1998.
15. Gurcay E, Eksioglu E, Yuzer S, Bal A, Cakci A. Articular damage in adults with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 29: 635-640, 2009.
16. Bartoli M, Tarò M, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Traverso F, Viola S, Magnani A, Gasparini C, Martini A, Ravelli A. The magnitude of early response to methotrexate therapy predicts long-term outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 67: 370-374, 2008.
17. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman III WP, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 338(23): 1650–1656, 1998.

18. McMahan CA, Gidding SS, Fayad ZA, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP, McGill HC Jr. Risk scores predict atherosclerotic lesions in young people. *Arch Intern Med* 165(8): 883–890, 2005.
19. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger W, Parekh RS, Steinberger J; American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; American Heart Association Council on High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on the Kidney in Heart Disease; Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association expert panel on population and prevention science; the councils on cardiovascular disease in the young, epidemiology and prevention, nutrition, physical activity and metabolism, high blood pressure research, cardiovascular nursing, and the kidney in heart disease. *Circulation* 114(24): 2710-2738, 2006.
20. Glowinska-Olszewska B, Bossowski A, Dobrenko E, Hryniewicz A, Konstantynowicz J, Milewski R, Luczynski W, Piotrowska-Jastrzebska J, Kowal-Bielecka O. Subclinical cardiovascular system changes in obese patients with juvenile idiopathic arthritis. *Mediators Inflamm*, 2013, doi: 10.1155/2013/436702.
21. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Pineiro A, Garcia-Porrúa C, Testa A, Llorca J. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 32(7): 1219–1223, 2005.
22. Jednacz E, Rutkowska-Sak L. Atherosclerosis in juvenile idiopathic arthritis. *Mediators Inflamm* 2012, doi: 10.1155/2012/714732.
23. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schöntube M, Zink A. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 46: 2392-2401, 2002.
24. Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology* 39(2): 198-204, 2000.
25. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman KV, Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 52(3): 722–732, 2005.
26. Shoenfeld YR, Gerli A, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, Jara LJ, Abu-Shakra M, Meroni PL, Sherer Y. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation* 112(21): 3337–3347, 2005.
27. Giles JT, Post W, Blumenthal RS, Bathon JM. Therapy insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2: 320–329, 2006.
28. Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 46(4): 862–873, 2002.
29. Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahan M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun* 28: 69–75, 2007.

30. Wolfe F, Rasker JJ, Boers M, Wells GA, Michaud K. Minimal disease activity, remission, and the long-term outcomes of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 57: 935–42, 2007.
31. Snow MH, Mikuls TR. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease: the role of systemic inflammation and evolving strategies of prevention. *Curr Opin Rheumatol* 17: 234–241, 2005.
32. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *New Engl J Med* 340: 115–126, 1999.
33. Kaplan JM, McCune WJ. New evidence for vascular disease in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 361: 1068–1069, 2003.
34. Watson DJ, Rhodes T, Guess HA. All-cause mortality and vascular events among patients with rheumatoid arthritis, osteoarthritis, or no arthritis in the UK General Practice Research Database. *J Rheumatol* 30: 1196–1202, 2003.
35. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, Stampfer MJ, Curhan GC. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 107: 1303–1307, 2003.
36. Szekanecz Z, Kerekes G, Dér H, Sándor Z, Szabó Z, Végvári A, Simkovic E, Soós L, Szentpétery A, Besenyi T, Szücs G, Szántó S, Tamási L, Szegedi G, Shoenfeld Y, Soltész P. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 1108: 349–358, 2007.
37. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, Cote R, Grover SA, Fortin PR, Clarke AE, Senecal JL. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 44: 23331–23337, 2001.
38. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336: 973–9, 1997.
39. Sattar N, McCarey DW, Capell H, McInnes IB. Explaining how “high-grade” systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation* 108: 2957–2963, 2003.
40. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. *Circulation* 109(Suppl I): II2–II10, 2004.
41. Pasceri V, Yeh ET. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation* 100: 2124–2126, 1999.
42. Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 5: 331–337, 2006.
43. Cummins C, Connock M, Fry-Smith A, Burls A. A systematic review of effectiveness and economic evaluation of new drug treatments for juvenile idiopathic arthritis: etanercept. *Health Technol Assess* 6(17): 1–43, 2002.
44. Ohlsson V, Baildam E, Foster H, Jandial S, Pain C, Strike H, Ramanan AV. Anakinra treatment for systemic onset juvenile idiopathic arthritis (SOJIA). *Rheumatology* 47: 555–556, 2008.
45. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 371: 998–1006, 2008.

46. Bassi N, Ghirardello A, Iaccarino L, Zampieri S, Rampudda ME, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Shoenfeld Y, Doria A. OxLDL/beta2GPI-anti-oxLDL/beta2GPI complex and atherosclerosis in SLE patients. *Autoimmun Rev* 7: 52–58, 2007.
47. Staub HL, Franck M, Ranzolin A, Norman GL, Iverson GM, von Mühlen CA. IgA antibodies to beta2-glycoprotein I and atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 6: 104–106, 2006.
48. Sitia S, Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Di Bello V, Tomasoni L, Delfino L, Antonini-Canterin F, Di Salvo G, De Gennaro Colonna V, La Carrubba S, Carerj S, Turiel M. Cardiovascular involvement in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 8(4): 281-286, 2009.
49. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation* 113(1): 2335-2362, 2006.
50. Dessein PH, Joffe BI, Singh S. Biomarkers of endothelial dysfunction, cardiovascular risk factors and atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 7: R634-643, 2005.
51. Bloom BJ, Nelson SM, Eisenberg D, Alario AJ. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and E-selectin as markers of disease activity and endothelial activation in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 32: 366-372, 2005.
52. Blann AD. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? *Blood Coagul Fibrinolysis* 11: 623–630, 2000.
53. Raza K, Thambyrajah J, Townend JN, Exley AR, Hortas C, Filer A. Suppression of inflammation in primary systemic vasculitis restores vascular endothelial function: lessons for atherosclerotic disease? *Circulation* 102: 1470–1472, 2000.
54. Del Rincon I, Williams K, Stern MP, Freeman GL, O’Leary DH, Escalante A. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheumatoid arthritis patients and healthy subjects. *Arthritis Rheum* ;48: 1833-1840, 2003.
55. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD, Sammaritano L, Devereux RB, Schwartz JE, Levine DM, Salmon JE. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 144: 249-256, 2006.
56. Bacon PA, Townend JN. Nails in the coffin: increasing evidence for the role of rheumatic disease in the cardiovascular mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 44: 2707–2710, 2001.
57. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 340: 1111–1115, 1992.
58. Gerli R, Goodson NJ. Cardiovascular involvement in rheumatoid arthritis. *Lupus* 14: 679–682, 2005.
59. Khan, F. Assessment of endothelial function as a marker of cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 13: 189–195, 2010.
60. Bacon PA, Stevens RJ, Carruthers DM, Young SP, Kitas GD. Accelerated atherogenesis in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 1(6): 338–47, 2002.
61. Syngle A, Vohra K, Garg N, Kaur L, Chand P. Advanced glycation end-products inhibition improves endothelial dysfunction in rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 15: 45-55, 2012.

62. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, Pirro M, Shoenfeld Y, Schillaci G, Mannarino E. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Ann Rheum Dis* 63: 31–35, 2004.
63. Hürlihan D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, Béchir M, Spieker LE, Neidhart M, Michel BA, Gay RE, Lüscher TF, Gay S, Ruschitzka F. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation* 106: 2184–2187, 2002.
64. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 109(suppl III): 27–32, 2004.
65. Bacon PA. Endothelial cell dysfunction in systemic vasculitis: New developments and therapeutic prospects. *Curr Opin Rheumatol* 17: 49–55, 2005.
66. Chung CP, Oeser A, Raggi P, Gebretsadik T, Shintani AK, Sokka T, Pincus T, Avalos I, Stein CM. Increased coronary–artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthritis Rheum* 52(10): 3045–53, 2005.
67. Goodson NJ, Symmons DP, Scott DG, Bunn D, Lunt M, Silman AJ. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis: a ten-year followup study of a primary care-based inception cohort. *Arthritis Rheum* 52(8): 2293–2299, 2005.
68. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347: 1557–65, 2002.
69. Mendall MA, Strachan DP, Butland BK, Ballam L, Morris J, Sweetnam PM, Elwood PC. C-reactive protein: relation to total mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular risk factors in men. *Eur Heart J* 21: 1584–90, 2000.
70. Breda L, Di Marzio D, Giannini C, Gaspari S, Nozzi M, Scarinci A, Chiarelli F, Mohn A. Relationship between inflammatory markers, oxidant-antioxidant status and intima-media thickness in prepubertal children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Res Cardiol* 102: 63–71, 2013.
71. Marangoni RG, Hayata AL, Borba EF, Azevedo PM, Bonfa E, Schainberg CG. Decreased high-density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clinics (Sao Paulo)* 66: 1549–1552, 2011.
72. Ilowite NT, Samuel P, Beseler L, Jacobson MS. Dyslipoproteinemia in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 114: 823–826, 1989.
73. Tselepis AD, Elisaf M, Basis S, Karabina SA, Chapman MJ, Siamopoulos A. Association of the inflammatory state in active juvenile rheumatoid arthritis with hypo-high-density lipoproteinemia and reduced lipoprotein-associated platelet-activating factor acetylhydrolase activity. *Arthritis Rheum* 42: 373–383, 1999.
74. Goncalves M, D’Almeida V, Guerra-Shinohara EM, Galdieri LC, Len CA, Hilario MO. Homocysteine and lipid profile in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2:5:2, 2007.
75. Bakkaloglu A, Kirel B, Ozen S, Saatçi U, Topaloğlu R, Beşbaş N. Plasma lipids and lipoproteins in juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol* 15(4): 341–345, 1996.
76. Dursunoğlu D, Evrengül H, Polat B, Tanrıverdi H, Cobankara V, Kaftan A, Kiliç M. Lp(a) lipoprotein and lipids in patients with rheumatoid arthritis: serum levels and relationship to inflammation. *Rheumatol Int* 25(4): 241–245, 2005.

77. Borba EF, Bonfa´ E. Longterm beneficial effect of chloroquine diphosphate on lipoprotein profile in lupus patients with and without steroid therapy. *J Rheumatol* 28: 780-785, 2001.
78. Daien CI, Dunny Y, Barnetche T, Daures JP, Combe B, Morel J. Effect of TNF inhibitors on lipid profile in rheumatoid arthritis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 71: 862-868, 2012.
79. Ansell BJ, Watson KE, Fogelman AM, Navab M, Fonarow GC. High-density lipoprotein function recent advances. *J Am Coll Cardiol* 46(10): 1792-1798, 2005.
80. McMahan M, Grossman J, Fitzgerald J, Ragavendra N, Charles C, Chen W, Watson K, Hahn B. The novel biomarker Proinflammatory HDL is associated with carotid artery plaque in women with SLE. *Arthritis Rheum* 54: 522, 2006.
81. Reis A, Spickett CM. Chemistry of phospholipid oxidation. *Biochim Biophys Acta*, 1818: 2374–2387, 2012.
82. Ayala A, Munoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev* 2014, doi: 10.1155/2014/360438.
83. Sharma RA, Gescher A, Plastaras JP, Leuratti C, Singh R, Gallacher-Horley B, Offord E, Marnett LJ, Steward WP, Plummer SM. Cyclooxygenase-2, malondialdehyde and pyrimidopurinone adducts of deoxyguanosine in human colon cells. *Carcinogenesis*, 22: 1557–1560, 2001.
84. Esterbauer H, Eckl P, Ortner A. Possible mutagens derived from lipids and lipid precursors. *Mutat Res* 238: 223–233, 1990.
85. Pizzimenti S, Ciamporocero E, Daga M, Pettazzoni P, Arcaro A, Cetrangolo G, Minelli R, Dianzani C, Lepore A, Gentile F, Barrera G. Interaction of aldehydes derived from lipid peroxidation and membrane proteins. *Front Physiol* 2013, doi: 10.3389/fphys.2013.00242.
86. Sultana R, Perluigi M, Butterfield DA. Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: a redox proteomics view into the Alzheimer disease brain. *Free Radic Biol Med* 62: 157–169, 2013.
87. Baskol G, Demir H, Baskol M, Kilic E, Ates F, Karakukcu C, Ustidal M. Investigation of protein oxidation and lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. *Cell Biochem Funct* 24(4): 307-311, 2006.
88. Yıldırım H, Görür A, Balcı Findacı Ş, Doğruer Ünal N, Çamsarı A, Tamer L. Akut miyokard infarktüsü ile malondialdehit, total antioksidan kapasite ve nitrik oksit düzeyleri arasındaki ilişki. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Derg* 5(1): 13-16, 2012.
89. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 56(1): 111-128, 1969.
90. McCully KS, Ragsdale BD. Production of atherosclerosis by homocysteinemia. *Am J Pathol* 61(1): 1-11, 1970.
91. Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL, van't Hof MA, Giesendorf BA, von Oppenraaij-Emmerzaal D. Influence of sulphasalazine, methotrexates, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 58: 79–84. 1999.
92. Mudd SH, Finkelstein JD, Refsum H, Ueland PM, Malinow MR, Lentz SR, Jacobsen DW, Brattström L, Wilcken B, Wilcken DE, Blom HJ, Stabler SP, Allen RH, Selhub J, Rosenberg IH. Homocysteine and its disulfide

- derivatives: a suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20(7): 1704-1706, 2000.
93. Lopez-Olivo MA, Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Villa-Manzano AI, Cota-Sanchez AR, Salazar-Paramo M, Varon-Villalpando E, Cardona-Muñoz EG, Gamez-Nava JI. Factors associated with hyperhomocysteinemia in Mexican patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 35: 112-116, 2006.
 94. Schroecksadel K, Frick B, Kaser S, Wirleitner B, Ledochowski M, Mur E, Herold M, Fuchs D. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 338: 157-164, 2003.
 95. Lazzarini PE, Selvi E, Lorenzini S, Capecchi PL, Ghittoni R, Bisogno S, Catenaccio M, Marcolongo R, Galeazzi M, Laghi-Pasini F. Homocysteine enhances cytokine production in cultured synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 24: 387-393, 2006.
 96. El Bouchti I, Sordet C, Kuntz JL, Sibilia J. Severe atherosclerosis in rheumatoid arthritis and hyperhomocysteinemia: is there a link? *Joint Bone Spine* 75: 499-501, 2008.
 97. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 274(13): 1049-1057, 1995.
 98. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 325(7374): 1202, 2002.
 99. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 38: 1042-1050, 1998.
 100. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res* 18(1-2): 113-121, 1980.
 101. Starkebaum G, Harlan JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 77(4): 1370-1376, 1986.
 102. Koga T, Claycombe K, Meydani M. Homocysteine increases monocyte and T-cell adhesion to human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis* 161: 365-374, 2002.
 103. Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocyst(e)inemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 95(5): 1119-1121, 1997.
 104. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, Loscalzo J. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 91(1): 308-318, 1993.
 105. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, Lee ME. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91(14): 6369-6373, 1994.
 106. Mangoni AA, Jackson SHD. Homocysteine and cardiovascular disease: Current evidence and future prospects. *Am J Med* 112: 556-565, 2002.
 107. Mayer EL, Jacobsen DW, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 27: 517-527, 1996.

108. Woolf K, Manore M. Elevated plasma homocysteine and low vitamin B-6 status in nonsupplementing older women with rheumatoid arthritis. *J Am Diet Assoc* 108(3): 443-453, 2008.
109. Dudman NP, Wilcken DE, Wang J, Lynch JF, Macey D, Lundberg P. Disordered methionine/homocysteine metabolism in premature vascular disease. Its occurrence, cofactor therapy, and enzymology. *Arterioscler Thromb* 13(9): 1253-1260, 1993.
110. Watson C, Whittaker S, Smith N, Vora AJ, Dumonde DC, Brown KA. IL-6 acts on endothelial cells to preferentially increase their adherence for lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 105: 112-119, 1996.
111. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 251: 788-791, 1991.
112. De Bree A, Verschuren WMM, Kromhout D, Kluijtmans LAJ, Blom HJ. Homocysteine determinants and the evidence to extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 54: 599-618, 2002.
113. Widner B, Enzinger C, Laich A, Wirleitner B, Fuchs D. Hyperhomocysteinemia, pteridines and oxidative stress. *Curr Drug Metab* 3(2): 225-232, 2002.
114. Quinn CT, Griener JC, Bottiglieri T, Hyland K, Farrow A, Kamen BA. Elevation of homocysteine and excitatory amino acid neurotransmitters in the CSF of children who receive methotrexate for the treatment of cancer. *J Clin Oncol* 15(8): 2800-2806, 1997.
115. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. *Modern Nutrition in Health and Disease* (11th ed.). Baltimore, Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
116. Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B₁₂ deficiency. *Dtsch Arztebl Int* 105(40): 680-685, 2008.
117. Al Aisari F, Al-Hashmi H, Mula-Abed WA. Comparison between serum holotranscobalamin and total vitamin B₁₂ as indicators of vitamin B₁₂ status. *Oman Med J* 25(1): 9-12, 2010.
118. McGuire M, Beerman KA. *Nutritional Sciences From Fundamentals to Food* (3rd ed.). Washington, Wadsworth, 2013.
119. Preedy VR. *B Vitamins and Folate, Chemistry, Analysis, Function and Effects* (1st ed.). London, RSC Publishing, 2013.
120. Gibney MJ, Lanham-New SA, Cassidy A, Vorster HH. *Introduction to Human Nutrition* (2nd ed.). UK, Wiley-Blackwell, 2009.
121. Hoey L, Strain JJ, McNulty H. Studies of biomarker responses to intervention with vitamin B-12: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 89(suppl): 1981S-1996S, 2009.
122. Oberley MJ, Yang DT. Laboratory testing for cobalamin deficiency in megaloblastic anemia. *Am J Hematol* 88: 522-526, 2013.
123. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B₁₂) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 21(3): 113-130, 2007.
124. Mahan LK, Escott-Stump S, Raymond J. *Krause's Food and Nutrition Care Process* (13th ed.). USA, Elsevier, 2012.
125. Bailey RL, Carmel R, Gren R, Pfeiffer CM, Cogswell ME, Osterloh JD, Sempos CT, Yetley EA. Monitoring of vitamin B-12 nutritional status in the

- United States by using plasma methylmalonic acid and serum vitamin B-12. *Am J Clin Nutr* 94: 552-561, 2011.
126. Sobczyńska-Malefora A, Gorska R, Pelisser M, Ruwona P, Witchlow B, Harrington D. An audit of holotranscobalamin (“Active” B₁₂) and methylmalonic acid assays for the assessment of vitamin B₁₂ status: application in a mixed patient population. *Clin Biochem* 47: 82–86, 2014.
 127. Stipanuk MH. *Biochemical, Physiological and Molecular Aspects of Human Nutrition*. Philadelphia, WB Saunders company, 2000.
 128. Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı (TürKomp). (<http://www.turkomp.gov.tr/>) Erişim tarihi: 30.06.2015.
 129. United States Department of Agriculture (USDA) National Nutrient Database. (<http://ndb.nal.usda.gov/>) Erişim tarihi: 30.06.2015.
 130. Carmel R, Sarrai M. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiency: advances and controversies. *Curr Hematol Rep* 5: 23–33, 2006.
 131. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 62–81, 2003.
 132. Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences, National Research Council. *Recommended Daily Allowances (10th edition)*. Washington, National Academies Press. 1989.
 133. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 96: 239–46, 1994.
 134. Carmel R. Subtle and atypical cobalamin deficiency states. *Am J Hematol* 34: 108–114, 1990.
 135. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, Allen RH. Diagnosis of cobalamin deficiency. II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 34: 99–107, 1990.
 136. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency. *Blood* 112(6): 2214–2221, 2008.
 137. Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging. *Am J Clin Nutr* 66: 750–759, 1997.
 138. Allen LH. How common is vitamin B-12 deficiency? *Am J Clin Nutr* 89: 693S-696S, 2009.
 139. Allen LH. Folate and vitamin B₁₂ status in the Americas. *Nutr Rev* 62: 29–33, 2004.
 140. McLean ED, Allen LH, Neumann CG, et al. Low plasma vitamin B-12 in Kenyan school children is highly prevalent and improved by supplemental animal source foods. *J Nutr* 13: 676–682, 2007.
 141. Taneja S, Bhandari N, Strand TA, et al. Cobalamin and folate status in infants and young children in a low-to-middle income community in India. *Am J Clin Nutr* 86: 1302–1309, 2007.
 142. Refsum H, Yajnik CS, Gadkari M, et al. Hyperhomocysteinemia and elevated methylmalonic acid indicate a high prevalence of cobalamin deficiency in Asian Indians. *Am J Clin Nutr* 74: 233–241, 2001.
 143. Garcia-Casal MN, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F, Marcos E. High prevalence of folic acid and vitamin B₁₂ deficiencies in infants,

- children, adolescents and pregnant women in Venezuela. *Eur J Clin Nutr* 59: 1064–1070, 2005.
144. Herrmann W, Schorr H, Obeid R, Geisel J. Vitamin B₁₂ status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 78: 131–136, 2003.
 145. Lesho EP, Hyder A. Prevalence of subtle cobalamin deficiency. *Arch Intern Med* 159(4): 407, 1999.
 146. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B₁₂ deficiency—an update. *Haematologica* 91(11): 1506–1512, 2006.
 147. Fenech M. The role of folic acid and vitamin B₁₂ in genomic stability of human cells. *Mutat Res* 475(1-2): 57–67, 2001.
 148. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, McDowell I, Papaioannou A. Oral vitamin B₁₂ versus intramuscular B₁₂ for vitamin B₁₂ deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 20(3): CD004655, 2005.
 149. Stucker M, Pieck C, Stoerb C, Niedner R, Hartung J, Altmeyer P. Topical vitamin B₁₂—a new therapeutic approach in atopic dermatitis—evaluation of efficacy and tolerability in a randomized placebo controlled multicentre clinical trial. *Br J Dermatol* 150: 977–83, 2004.
 150. Mortimore M, Florin THJ. A role for B₁₂ in inflammatory bowel disease patients with suppurative dermatoses? An experience with high dose vitamin B₁₂ therapy. *J Crohns Colitis* 4: 466–470, 2010.
 151. Birch CS, Brasch NE, McCaddon A, Williams JHH. A novel role for vitamin B₂: Cobalamins are intracellular antioxidants in vitro. *Free Radic Biol Med* 47: 184–188, 2009.
 152. Ribas GS, Sitta A, Wajner M, Vargas CR. Oxidative stress in phenylketonuria: what is the evidence? *Cell Mol Neurobiol* 31(5): 653–662, 2011.
 153. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39: 44–84, 2007.
 154. Fridovich I. Fundamental aspects of reactive oxygen species, or what's the matter with oxygen? *Ann N Y Acad Sci* 893: 13–18, 1999.
 155. McCaddon A, Regland B, Hudson P, Davies G. Functional vitamin B(12) deficiency and Alzheimer disease. *Neurology* 58(9): 1395–1399, 2002.
 156. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 104(22): 2673–2678, 2001.
 157. Khatri JJ, Johnson C, Magid R, Lessner SM, Laude KM, Dikalov SI, Harrison DG, Sung HJ, Rong Y, Galis ZS. Vascular oxidant stress enhances progression and angiogenesis of experimental atheroma. *Circulation* 109: 520–525, 2004.
 158. Ventura E, Durant R, Jaussent A, Picot MC, Morena M, Badiou S, Dupuy AM, Jeandel C, Cristol JP. Homocysteine and inflammation as main determinants of oxidative stress in the elderly. *Free Radic Biol Med* 46: 737–744, 2009.
 159. Moreira ES, Brasch NE, Yun J. Vitamin B₁₂ protects against superoxide-induced cell injury in human aortic endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 51: 876–883, 2011.

160. Leach NV, Dronca E, Vesa SC, Sampelean DP, Craciun EC, Lupsor M, Crisan D, Tarau R, Rusu R, Para I, Grigorescu M. Serum homocysteine levels, oxidative stress and cardiovascular risk in non-alcoholic steatohepatitis. *Eur J Intern Med* 25: 762-767, 2014.
161. Wheatley C. Cobalamin in inflammation III – glutathionylcobalamin and Methylcobalamin/adenosylcobalamin coenzymes: the sword in the stone? How cobalamin may directly regulate the nitric oxide synthases. *J Nutr Environ Med* 16(3-4): 212-226, 2007.
162. Pastore A, Martinelli D, Piemonte F, Tozzi G, Boenzi S, Di Giovamberardino G, Petrillo S, Bertini E, Dionisi-Vici C. Glutathione metabolism in cobalamin deficiency type C (cblC). *J Inher Metab* 37: 125-129, 2014.
163. Hernanz A, Plaza A, Martin-Mola E, De Miguel E. Increased plasma levels of homocysteine and other thiol compounds in rheumatoid arthritis women. *Clin Biochemistry* 32(1): 65-70, 1999.
164. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 52: 3554-3562, 2005.
165. Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Döring E, Meincke J, Schöntube M, Zink A. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol* 27: 2256-2263, 2000.
166. Ringold S, Wallace CA. Measuring clinical response and remission in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 19: 471-476, 2007.
167. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 31: 2290-2294, 2004.
168. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y, Prieur AM, Mouy R, Joos R, Zulian F, Schwarz R, Artamonova V, Emminger W, Bandeira M, Buoncompagni A, Foeldvari I, Falcini F, Baildam E, Kone-Paut I, Alessio M, Gerloni V, Lenhardt A, Martini A, Hanft G, Sigmund R, Simianer S. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum* 52: 563-572, 2005.
169. Reiff A, Lovell DJ, Adelsberg JV, Kiss MH, Goodman S, Zavalier MF, Chen PY, Bolognese JA, Cavanaugh P, Reicin AS, Giannini EH. Evaluation of the comparative efficacy and tolerability of rofecoxib and naproxen in children and adolescents with juvenile rheumatoid arthritis: a 12-week randomized controlled clinical trial with a 52-week open-label extension. *J Rheumatol* 33: 985-995, 2006.
170. O'Dell JR. Methotrexate use in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 23: 779-796, 1997.
171. Boers GHJ. Mild hyperhomocysteinemia is an independent risk factor of arterial vascular disease. *Semin Thromb Hemost* 26: 291-295, 2000.
172. Van Ede AE, Laan RFJM, Blom HJ, Boers GHJ, Haagsma CJ, Thomas CMG, De Boo TM, Van de Putte LBA. Homocysteine and folate status in methotrexate-treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol* 41: 658-665, 2002.
173. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeff AS, Szer IS, Ringold S, Brunner HI, Schanberg LE, Sundel RP, Milojevic D, Punaro

- MG, Chira P, Gottlieb BS, Higgins GC, Ilowite NT, Kimura Y, Hamilton S, Johnson A, Huang B, Lovell DJ. Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 64: 2012-2021, 2012.
174. Sherer Y, Shoenfeld Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2: 1-8, 2006.
175. Kaplan MJ. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 18: 289-297, 2006.
176. Price DD, McGrath PA, Rafii A, Buckingham B. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain. *Pain* 17(1): 45-46, 1983.
177. Hindistan S, Ergüney S. Romatoid artritli hastalara verilen eğitimin ağrı düzeylerine, psikolojik belirtilerine ve yardım arama tutumlarına etkisi. *Atatürk Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 11(3): 69-76, 2008.
178. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Datendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 51: 1-14, 2008.
179. Classification of malnutrition in adults by body mass index. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html Erişim tarihi: 30.06.2015.
180. World Health Organization (WHO). WHO AnthroPlus software. Erişim: <http://www.who.int/growthref/tools/en/> Erişim tarihi: 30.06.2015.
181. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes (DRIs). Washington, National Academies, 2011.
182. Kasapçopur O, Barut K. Treatment in juvenile rheumatoid arthritis and new treatment options. *Türk Pediatri Ars*, 2015, doi: 10.5152/tpa.2015.2229.
183. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etmnan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis Rheum* 59: 1690-1697, 2008.
184. Han C, Robinson DW Jr, Hackett MV, Paramore LC, Fraeman KH, Mala MV. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 33: 2167-2172, 2006.
185. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitis G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 69: 325-331, 2010.
186. Bleie O, Semb AG, Grundt H, Nordrehaug JE, Vollset SE, Ueland PM, Nilsen DW, Bakken AM, Refsum H, Nygard OK. Homocysteine-lowering therapy does not affect inflammatory markers of atherosclerosis in patients with stable coronary artery disease. *J Intern Med* 262: 244-253, 2007.
187. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr* 19: 217-246, 1999.
188. Prahalad S, Shear ES, Thompson SD, Giannini EH, Glass DN. Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 46: 1851-1856, 2002.
189. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 33: 441-470, 2007.

190. Packham JC, Hall MA. Long - term follow - up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatol* 41: 1428-1435, 2002.
191. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum* 40: 1202-1209, 1997.
192. Falkner B, Berger M, Bhadra Brown P, Iorga D, Nickeson RW, Zemel L. The Effects of Celecoxib or Naproxen on Blood Pressure in Pediatric Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Med Insights Pediatr* 9: 55-62, 2015.
193. Pieringer H, Pichler M. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with rheumatoid arthritis: vascular alterations and possible clinical implications. *QJM* 104(1): 13-26, 2011.
194. Wu JF, Yang YH, Wang LC, Lee JH, Shen EY, Chiang BL. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 25(5): 782-785, 2007.
195. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 342: 836-843, 2000.
196. Friso S, Jacques PF, Wilson PWF, Rosenberg IH, Selhub J. Low circulating vitamin B₆ is associated with elevation of the inflammation marker C-reactive protein independently of plasma homocysteine levels. *Circulation* 103: 2788-2791, 2001.
197. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 102: 2165–2168, 2000.
198. Yesilova Z, Pay S, Oktenli C, Musabak U, Saglam K, Sanisoglu SY, Dagalp K, Erbil MK, Kocar IH. Hyperhomocysteinemia in patients with Behçet's disease: is it due to inflammation or therapy? *Rheumatol Int* 25: 423-428, 2005.
199. Folsom AR, Desvarieux M, Nieto FJ, Bolan LL, Ballantyne CM, Chambless LE. B vitamin status and inflammatory markers. *Atherosclerosis* 169: 169-174, 2003.
200. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 359 1173-1177, 2002.
201. Huemer M, Födinger M, Huemer C, Sailer-Höck M, Falger J, Rettenbacher A, Bernecker M, Artacker G, Kenzian H, Lang T, Stöcker-Ipsiroglu S. Hyperhomocysteinemia in children with juvenile idiopathic arthritis is not influenced by methotrexate treatment and folic acid supplementation. *Clin Exp Rheumatol* 21(2): 249-255, 2003.
202. Huemer M, Huemer C, Ulmer H, Crone J, Födinger M, Falger J, Sailer-Höck M. No evidence for hyperhomocysteinemia or increased prevalence of genetic polymorphisms in the homocysteine pathway in patients with moderate juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 32: 170-174, 2005.
203. Marangoni RG, Hayata AL, Borba EF, Azevedo PM, Bonfa E, Schainberg CG. Decreased high- density lipoprotein cholesterol levels in polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Clinics* 66: 1549-1552, 2011.
204. Hosea Blewett HJ. Exploring the mechanisms behind S-adenosylmethionine (SAME) in the treatment of osteoarthritis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 48: 458-463, 2008.

- 205.** Garg S, Syngle A, Vohr K. Efficacy and tolerability of advanced glycation end-products inhibitor in osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin J Pain* 29: 717-724, 2013.
- 206.** Önal H, Adal E, Öner T, Önal Z, Aydın A. Gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sorun: annede ve yenidoğanda B₁₂ vitamini eksikliği. *Türk Pediatri Arşivi Dergisi* 45: 242-245, 2010.
- 207.** Ullegaddi R, Powers HJ, Gariballa SE. B-group vitamin supplementation mitigates oxidative damage after acute ischaemic stroke. *Clin Science* 107: 477-484, 2004.
- 208.** Scalabrino G, Carpo M, Bamonti F, Pizzinelli S, D'Avino C, Bresolin N, Meucci G, Martinelli V, Comi GC, Peracchi M. High tumor necrosis factor- α levels in cerebrospinal fluid of cobalamin-deficient patients. *Ann Neurol* 56: 886-890, 2004.
- 209.** Andersson HC, Shapira E. Biochemical and clinical response to hydroxocobalamin versus cyanocobalamin treatment in patients with methylmalonic acidemia and homocystinuria (cblC). *J Pediatr* 132(1): 121-124, 1998.
- 210.** Al-Maskari MY, Waly MI, Ali A, Al-Shuaibi YS, Ouhtit A. Folate and vitamin B₁₂ deficiency and hyperhomocysteinemia promote oxidative stress in adult type 2 diabetes. *Nutrition* 28: e23-e26, 2012.
- 211.** Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 15: 316-328, 2005.
- 212.** T.C. Sağlık Bakanlığı. Türkiye Sağlık ve Beslenme Araştırması 2010. Beslenme Durumu ve Alışkanlıklarının Değerlendirilmesi Sonuç Raporu. (http://www.sagem.gov.tr/TBSA_Beslenme_Yayini.pdf) Erişim tarihi: 30.06.2015.
- 213.** Suter PM, Golner BB, Goldin BR, Morrow FD, Russel RM. Reversal of protein-bound vitamin B₁₂ malabsorption with antibiotics in atrophic gastritis. *Gastroenterology* 101(4): 1039-1045, 1991.
- 214.** Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gülşen M, Finci R, Yalçın A. *Helicobacter pylori*—Is It a Novel Causative Agent in Vitamin B₁₂ Deficiency. *Arch Intern Med* 160(9): 1349-1353, 2000.
- 215.** Yakut M, Üstün Y, Kabaçam G, Soykan I. Serum vitamin B₁₂ and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med* 2010, doi: 10.1016/j.ejim.2010.05.007.

EK 1: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı

Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 83045809/ 874
Konu:

İstanbul//

10 Ocak 2014

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü

İLGİ: 20.12.2013 tarihli, 10575 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Özgür KASAPÇOPUR ve Uzm.Dr.Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK'in danışmanlığında Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Bölümü Doktora Öğr. Nihan ÇAKIR BİÇER'in sorumluluğunda yürütülecek olan "Jüvenil İdyopatik Artritli Çocuklarda (2-18 Yaş) B12 Vitamini Eksikliği ve Oksidatif Stres ile İlişkisi" başlıklı Doktora Tezi ilgi yazınız ve ekleri 07 Ocak 2014 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; TÜBİTAK desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi,durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim.

Prof.Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Eki
1 dosya



AŞLININ AYNIDIR

Not: Yanıtlarınızda yazımızın gün ve sayısını belirtilmesi rica olunur.
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/İSTANBUL
Telefon 0 (212) 414 32 52 Dahili- 27200 Faks: 0(212) 632 00 40 e-posta:eretik@istanbul.edu.tr

GİRİŞİMSEL OLMAYAN İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, 34303 Kocamustafapaşa Fatih İstanbul
TELEFON	+90 (212) 414 32 52; 414 30 00/22300
FAKS	+90 (212) 632 00 40
E-POSTA	ctfetik@istanbul.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Jüvenil İdiyopatik Artritli Çocuklarda (2–18 Yaş) B12 Vitamini Eksikliği ve Oksidatif Stres ile İlişkisi		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Uzman Diyetisyen Nihan Çakır Biçer		
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Beslenme ve Diyetetik		
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Emine Aksoydan		
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Beslenme ve Diyetetik		
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği		
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ	Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği 34098 Cerrahpaşa – Fatih/İSTANBUL		
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK)		
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	TÜBİTAK Başkanlık Tunus Caddesi No:80 06100 Kavaklıdere/ANKARA		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	<input type="checkbox"/> Anket çalışması <input type="checkbox"/> Retrospektif (geriye dönük) araştırma <input checked="" type="checkbox"/> Girişimsel (invaziv) olmayan klinik araştırma <input type="checkbox"/> Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle (kan, idrar, gayta, doku, görüntü gibi) yapılan çalışma <input type="checkbox"/> Hemşirelik faaliyetlerinin sınırı içerisinde yapılan araştırma <input type="checkbox"/> Vücut fizyolojisi çalışması <input type="checkbox"/> Antropometrik ölçümlere dayalı çalışma <input type="checkbox"/> Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi çalışması DİĞER <input type="checkbox"/> Diğer ise belirtiniz:		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	DİĞER			Açıklama:		



İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tel: +90 (212) 414 32 52; 414 30 00/22300.
 İnternet adresi: www.cif.edu.tr/etikkurul E-posta: ctfetik@istanbul.edu.tr Form revizyon tarihi: 16.08.2012

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:A-36	Tarih:07 Ocak 2013
	Prof.Dr. Özgür KASAPÇOPUR ve Uzm. Dr. Çiğdem AKTUĞLU ZEYBEK'in danışmanlığında Doktora Öğr. Nihan ÇAKIR BİÇER'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI:	Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR (Başkan)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>Bulgaromolu</i>
Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK (Başkan Yard.)	Genel Cerrahi	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Muhlis Cem AR (Raportör)	İç Hastalıkları Hematoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Şebahattin SAIP	Nöroloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Mahmut Reha BAYAR	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Nuran Şenel BEŞE	Radyasyon Onkolojisi	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Zeki ÖNGEN	Kardiyoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ	Fizyoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Hatun Hanzade DOĞAN	Deontoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Prof. Dr. Sibel Özmen ÖZYAZGAN	Farmakoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Suphi VEHİD	Halk Sağlığı	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Doç. Dr. Yusuf TUNALI	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Uzm. Dr. Mutlu NİYZOĞLU	İç Hastalıkları	İst. Eğitim ve Araştırma Hast.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Avukat Ayfer DİKMEN	Ticaret ve Sağlık Hukuku	Serbest Hukuk Bürosu	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>
Zümrüt GAMLİ	Emekli Öğretmen	Sivil Üye	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	<i>[Signature]</i>

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma



AŞLININ AYNIDIR

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Tel: +90 (212) 414 32 52; 414 30 00/22300.
İnternet adresi: www.cft.edu.tr/etikkurul E-posta: ctfetik@istanbul.edu.tr Form revizyon tarihi: 28.11.2013

EK 2: Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma

Kurulu Kararı



1993

Başkent Üniversitesi

Tıp ve Sağlık Bilimleri
Araştırma Kurulu

Dr. Hakan Özkardeş
Dr. A. Eftal Yücel
Dr. Feride İ. Şahin
Dr. Şule Bulut
Dr. Fuat Büyüklü
Dr. Emine Aksoydan
Dr. Tolga R. Aydos
Dr. Elif Durukan
Dr. Şebnem İlhan

Sayı: 94603339/18-050.01.08.01-363
Konu: Proje onayı

27/03/2015

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne.

Istanbul Üniversitesi / Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Çocuk Romatoloji Bilim Dalında görev yapmakta olan Prof. Dr. Özgür Kasapçopur'un danışmanlığında doktora öğrencisi Nihan Çakır Biçer'in sorumluluğunda yürütülecek olan KA14/130 nolu "Jüvenli idyopatik artritli çocuklarda (02/18 yaş) B12 vitamini eksikliği ve oksidatif stres ile ilişkisi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07/01/2013 tarih ve A-36 sayılı kararı ile uygun görülmüştür. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

Prof. Dr. Hakan ÖZKARDEŞ
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma
Kurulu Başkanı

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board and Ethics Committee (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

Başkent Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı
16. Sokak No. 11
Bahçelievler, 06490
Ankara

Tel : 0312 212 90 65
Faks : 0312 221 37 59

arastirma@baskent.edu.tr

LT

İşlemlerinizi hızlandırmak için anabilim dalı üzerinden resmi yazışma ve imza gerektirmeyen her türlü bilgi alışverişinde arastirma@baskent.edu.tr e-posta adresimizi kullanınız (Bağlantı- Araştırma Kurulu Sekreteri: Lilifer Taşbilek).

30/03/2015

27 03 2015
207

EK 3: Gönüllü Onam Formu

GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

Çalışma Başlığı: Jüvenil İdyopatik Artritli Çocuklarda (2–18 Yaş) B₁₂ Vitamini Eksikliği ve Oksidatif Stres ile İlişkisi

Katılımcı Adı – Soyadı:

Tarih:

Sayın Katılımcı,

“Jüvenil İdyopatik Artritli Çocuklarda (2–18 Yaş) B₁₂ Vitamini Eksikliği ve Oksidatif Stres ile İlişkisi” başlıklı bir araştırma çalışması yürütmekteyiz. Bu araştırmanın amacı; jüvenil idyopatik artritli çocuklarda vücutta birçok önemli görevi olan B₁₂ vitamininin hangi sıklıkla eksikliğini gördüğünü saptamak, eksiklik durumunda hangi düzeyde bulguların görülmeye başladığını ve bu durumun özellikle damar sağlığı yönünden etkisini değerlendirmektir. Bu araştırma 2014 yılının Şubat ayında başlayacak ve 2 ay sürecektir. Çalışmaya belirtilen sürelerde poliklinik muayenesi olan 2–18 yaş arasındaki jüvenil idyopatik artritli çocukların katılması planlanmaktadır.

Bu araştırma için araştırmanın başlangıcında rutin poliklinik muayeneniz yapılacaktır. Bu görüşme esnasında tanımlayıcı bilgilerinizi öğrenmek için anket uygulanacak ve B₁₂ vitamini alımınızı değerlendirmek amacıyla da 3 gün boyunca besin tüketiminizi detaylı bir şekilde kaydetmeniz istenecektir. Ayrıca, rutin poliklinik muayenesinde istenen ve B₁₂ vitamini eksikliğini gösteren daha detaylı bazı kan ve idrar tetkikleri istenecektir. Eğer kan B₁₂ vitamin düzeyiniz olması gerekenden düşük çıkarsa, uygun tedavi açısından değerlendirilmeniz için ilgili birim olan Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Beslenme ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniği’ne yönlendirileceksiniz. Alınacak kan ve idrar örnekleri, B₁₂ vitamini düzeyinin etkilediği bilinen tetkikler için kullanılacak; başka herhangi bir amaçla kullanılmayacaktır. Alınan örneklerin tamamı Türkiye’de analiz edilecektir.

Bu araştırma ile ilgili olarak araştırmacıların önerilerine uymanız ve sizden istenen tetkikleri ve besin tüketimlerini özenli bir şekilde yerine getirmeniz sizin sorumluluklarınızdır.

Bu araştırma, sizin için yeni bir risk yaratmamaktadır. Rutin poliklinik değerlendirmeleriniz yapıldıktan sonra rutin poliklinik kontrolleriniz sonrasında olduğu gibi kan tetkiklerinizi yaptıracaksınız. Sizin açınızdan beklenen yararlar ise kan B₁₂ vitamini düzeyiniz detaylı bir şekilde değerlendirilmesi ve eğer düşüklük saptanırsa tedavisinin planlanması için ilgili birime yönlendirilmesidir. Ayrıca, bu çalışmanın gerçekleşmesi sayesinde başta jüvenil idyopatik artritli çocuklar olmak üzere, çocuklarda B₁₂ vitamini eksikliğinin değerlendirilmesi ve önlenmesine yönelik önerilerin geliştirilmesi açısından bilime ve tıba katkıda bulunmuş olacaksınız.

Araştırma konusuyla, işleyiş süreciyle ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Çalışmaya katılmanız tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır ve katılmayı reddetme hakkına sahipsinizdir. İstediğiniz anda araştırmacıya bildirerek çalışmadan çekilebilirsiniz ya da araştırmacı tarafından gerek görüldüğü takdirde araştırma dışı bırakılabilirsiniz. Araştırmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkarılması veya çıkması halinde, hastalığınız ile ilgili tedavinizde bir aksama olmayacaktır. Araştırma için sizden veya bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecek ve ayrıca size de bir ödeme yapılmayacaktır.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileri, araştırma yayınlansa bile kesinlikle çok gizli tutulacaktır. Araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak, bu erişime izin vermiş olacaksınız.

Gösterdiğiniz işbirliğine teşekkür ederiz. Herhangi bir konuda ihtiyacınız olduğunda bize danışabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken çocuklarıma ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebiliriz. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim.) Ayrıca çocuklarıma tıbbi durumlarına herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabiliriz.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana ya da çocuklarıma bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle çocuklarımda meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Uzm. Dyt. Nihan Çakır Biçer'i 05367185172 telefonundan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde çocuklarımın “katılımcı” (denek) olarak yer almaları kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kâğıdının bir kopyası bana verilecektir.

“Jüvenil İdyopatik Artritli Çocuklarda (5–18 Yaş) Fonksiyonel B₁₂ Vitamini Eksikliği ve Oksidatif Stres ile İlişkisi” araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);

Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.

İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.

İleride yapılması planlanan araştırmalarda hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Gönüllünün:

Adı Soyadı :

Adresi:

Telefonu:

Tarih:

İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin:

Adı Soyadı :

Adresi:

Telefonu:

Tarih:

İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının:

Adı Soyadı :

Adresi:

Telefonu:

Tarih:

İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin:

Adı Soyadı:

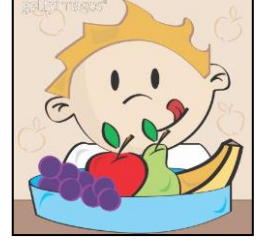
Telefonu:

Adresi:

Tarih:

İmza:

Romatoid Artritli Çocuklarda (2–18 Yaş) B₁₂ Vitamini Eksikliği ve Oksidatif Stres ile İlişkisi



Katılımcı Adı-Soyadı:

Tarih:

Sevgili Genç,

“Jüvenil İdyopatik Artritli Çocuklarda (2-18 Yaş) B₁₂ Vitamini Eksikliği ve Oksidatif Stres ile İlişkisi” başlıklı bir çalışma yapmayı planlıyoruz. Bu çalışmada jüvenil idyopatik artritli çocuklar ve gençlerde vücudumuz için önemli bir vitamin olan B₁₂ vitamininin eksikliğini hangi sıklıkta görüldüğünü ve eksiklik durumunda damar sağlığı üzerine etkilerini değerlendirmek istiyoruz.

Bu çalışmayı yapmak için senden 3 gün boyunca tüm yediklerini ayrıntılı olarak yazmanı istiyoruz. Çalışma sırasında vücut ağırlığını, boyununu ve diğer vücut ölçümlerini belirleyeceğiz. Seni ve aileni daha iyi tanıyabilmek için sorular soracağız. Ayrıca, bu çalışmayı yapabilmemiz için her poliklinik muayenende olduğu gibi kan ve idrar vermeni isteyeceğiz. Bu çalışma sırasında senin sağlığını riske atacak bir şey yapılmayacaktır.

Bu çalışma senin gibi jüvenil idyopatik artritli çocuk ve gençlere uygulanacaktır. Bu çalışmaya katılarak bu hastalığın beslenme tedavisinin gelişmesine katkıda bulunmuş olacaksın.

Bu çalışmaya tamamen kendi isteğinle katılabilirsin ve istediğin zaman da çalışmadan ayrılabilirsin. Bu konuda istediğin kararı almakta özgürsün. Bu çalışmada alınacak bilgiler ve kan örnekleri tamamen

araştırmacı tarafından gizli tutulacak ve başka bir kimseyle paylaşılmayacaktır.

Yardımların ve işbirliğin için teşekkür ederiz.

Çalışmaya Katılma Onayı

Uzman Diyetisyen Nihan Çakır Biçer, beni Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Romatolojisi Bilim Dalı'na davet ederek, çalıőmaları hakkında bana bilgi verdi.

Çalışmaya katılırsam tüm bilgilerimin gizli kalacağını biliyorum. Bu çalışmaya kendi isteğimle katılıyorum ve istediğim zaman çalışmadan ayrılabilceğimi biliyorum.

Sormak istediğim bir şey olduğunda Uzman Diyetisyen Nihan Çakır Biçer'e 05367185172 numaralı telefondan ulaőabileceđimi biliyorum.

Bu çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.



GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıdaki çalışma ile ilgili bilgileri okudum ve bana bu konuda yazılı ve sözlü olarak açıklama yapıldı. Ben de kendi isteğimle bu çalışmaya katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllü:

Adı Soyadı:

Adres:

Telefon:

Tarih:

İmza:



Açıklamaları yapan araştırmacı

Adı Soyadı:

Adres:

Telefon:

Tarih:

İmza:

Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisi:

Adı Soyadı:

Adres:

Telefon:

Tarih:

İmza:

EK 4: Hasta Takip Formu

Jüvenil İdyopatik Artritli Çocuklarda (5–18 Yaş) B₁₂ Vitamini Eksikliği ve Oksidatif Stres ile İlişkisi Çalışması Hasta Takip Formu

Anket no:
Adı soyadı:
Cinsiyet: 1. Erkek 2. Kız
Doğum tarihi:

Tarih:
Telefon:

Antropometrik veriler

Vücut ağırlığı: kg (..... persentil)
Boy uzunluğu: cm (..... persentil)
BKI: kg/m² (..... persentil)

Ailede yaşayan kişi sayısı:
Kardeş sayısı:

Sosyal güvence

1. Emekli sandığı 2. SGK 3. Yeşilkart 4. Özel sigorta
5. Yurt dışı sigorta 6. Diğer

Aile bilgileri

	Anne	Baba
Adı:		
Yaşı:		
Mesleği:		
Eğitim durumu:	1. Okur-yazar değil 2. Okur-yazar 3. İlkokul 4. Ortaokul 5. Lise 6. Üniversite 7. Yüksek lisans ve üzeri	1. Okur-yazar değil 2. Okur-yazar 3. İlkokul 4. Ortaokul 5. Lise 6. Üniversite 7. Yüksek lisans ve üzeri

Anne-babanın hastalık durumu (doktor tarafından tanısı konmuş hastalıklar)

	Anne	Baba		Anne	Baba
1. Yok			14. İdrar yolu hastalıkları		
2. Kalp – damar hastalıkları			15. Karaciğer hastalığı		
3. Hipertansiyon			16 Göz hastalıkları		
4. Kanser			17. Felç		
5. Şeker hastalığı			18. Akciğer hastalıkları		
6. Şişmanlık			19. Deri hastalıkları		
7. Sindirim sistemi hastalıkları			20 Eklem ve kemik hastalıkları		
8. Guatr			21. Bağırsak hastalıkları		
9. Kansızlık			22. Zihinsel özürlülük		
10. Ruhsal hastalıklar			23. Alerji		
11. Nörolojik hastalıklar			24. Solunum yolu hastalıkları		
12. Kadın hastalıkları			25. Diğer (.....)		
13. Böbrek hastalıkları					

Muayene Bilgileri

Şikayet başlama yaşı:

Tanı tarihi:

Tedavi başlama yaşı:

Hastaneye yatış sayısı:

Kullandığı ilaçlar

1. Görüşme		2. Görüşme	
İlaç adı	Dozu	İlaç adı	Dozu

	1. Görüşme	2. Görüşme
Hareket kısıtlı eklem sayısı		
Aktif eklem sayısı		
Hekim GAS puanı		
Aile GAS puanı		

Biyokimyasal Bulgular

Tetkik Adı	Sonuç		Tetkik Adı	Sonuç	
	1. Görüşme	2. Görüşme		1. Görüşme	2. Görüşme
Tam kan sayımı			Sedimentasyon (mm)		
RBC ($10^6/\text{mm}^3$)			ALT (IU/L)		
Hb (g/dL)			AST (IU/L)		
Htc (%)			CRP (mg/dL)		
MCV (μm^3)					
MCH (pg)			B ₁₂ vitamini (pg/mL)		
MCHC (g/dL)			Folat (ng/mL)		
RDW (%)					
PLT ($10^3/\text{mm}^3$)			Trigliserit (mg/dL)		
MPV (μm^3)			Total kolesterol (mg/dL)		
PDW (%)			LDL (mg/dL)		
PCT (%)			HDL (mg/dL)		
WBC($10^3/\text{mm}^3$)					
Nötrofil (%)			Homosistein ($\mu\text{mol/L}$)		
Lenfosit (%)					
Monosit (%)			MDA (ng/mL)		
Eosinofil (%)					
Bazofil (%)					

Besin Tüketim Kaydı Formu

..... Gün

Tarih:

SAAT	TÜKETİLEN YİYECEK/İÇECEK ADI	MİKTAR

NOT:

Lütfen yediğiniz veya içtiğiniz besinlerin adlarını ve tüketilen miktarı açıkça belirtiniz.

Miktar belirtmek için besinleri tartabilirsiniz. Eğer tartı kullanamıyorsanız lütfen kaşık veya bardak ölçüsü kullanınız.

Eğer varsa lütfen tüketilen besinlerin, özel ürünlerin markalarını yazınız.

EK 5: Biyokimya Parametreleri Referans Aralıkları

Biyokimya Parametreleri	Birim	Referans Aralığı
Hemoglobin	g/dL	12 – 18
Hematokrit	%	37 – 52
Sedimentasyon 1 saat	mm	0 – 20
ALT	IU/L	0 – 40
AST	IU/L	0 – 40
CRP	mg/dL	0 – 0,5
B ₁₂ vitamini	pg/mL	180 – 900
Folat	ng/mL	4,6 – 18,7
Trigliserit	mg/dL	30 – 135
Total kolesterol	mg/dL	114 – 200
LDL	mg/dL	63 – 130
HDL	mg/dL	30 – 75
Homosistein	µmol/L	< 15