

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT TANILI HASTALARIN KLİNİK,
LABORATUVAR VE TEDAVİ İZLEMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. ÖZGE DEMİRTAŞ

DANIŞMAN
DOÇ.DR. SERKAN TÜRKUÇAR

DENİZLİ-2024

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT TANILI HASTALARIN KLİNİK,
LABORATUVAR VE TEDAVİ İZLEMİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
DR. ÖZGE DEMİRTAŞ

DANIŞMAN
DOÇ.DR. SERKAN TÜRKUÇAR

DENİZLİ-2023

TEŞEKKÜR

Tez süreci boyunca planlama ve çalışmalarda büyük katkıları olan, yol gösteren, sorulara çözüm olan, her zaman sabırlı ve ilgili olan değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Serkan TÜRKUÇAR ve Prof. Dr. Selçuk YÜKSEL'e, bu süreçte yardımını esirgemeyen sevgili yandalcımız Uzm. Dr. Gülşah Kılbaş'a sonsuz teşekkür ederim. Tıp Fakültesi öğrenciliği ve uzmanlık eğitimim boyunca; desteğini hissettiğim hoşgörüsüyle, bilgisiyle, tecrübesiyle her zaman örnek aldığım Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof. Dr. Özmert M. A. ÖZDEMİR'e ve tüm hocalarıma sonsuz teşekkür eder sevgi ve saygılarımı sunarım.

Yaşamımın her anında desteğini hiç esirgemeyen aileme, en zor anlarımda yanımda olan, çalışmalarına yardımcı olmak için her türlü fedakarlığı yapan, hayatımı kolaylaştıran ve güzelleştiren sevgili eşim Ali DEMİRTAŞ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım, tüm yandalcılarıma ve asistan doktor arkadaşlarıma, sağlık personellerine uzmanlık eğitimimdeki desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET.....	XI
SUMMARY	XII
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT TANIMI	3
JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT SINIFLAMASI.....	3
JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT EPİDEMİYOLOJİSİ.....	6
JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT ETYOPATOGENEZİ	6
JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT KLİNİK BULGULAR	11
Genel Semptomlar.....	11
Eklem Bulguları	11
Eklem Dışı Bulgular.....	12
SİSTEMİK JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT.....	13
OLİGOARTİKÜLER JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT.....	15
POLİARTİKÜLER JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT	15
ENTEZİT İLİŞKİLİ ARTRİT	18
JUVENİL PSÖRİATİK ARTRİT.....	18
JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT LABORATUVAR BULGULARI	19
JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT GÖRÜNTÜLEME BULGULARI	21
JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT TANISI VE AYIRICI TANISI.....	22
JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT TEDAVİSİ	24
Birinci Basamak İlaçlar.....	25
İkinci Basamak İlaçlar.....	26

<i>DMARD (Hastalık Modifiye Edici İlaçlar)</i>	27
<i>Sitotoksik İlaçlar</i>	28
<i>Kortikosteroidler</i>	28
<i>Biyolojik ilaçlar</i>	29
<i>Anti-TNF Tedavi</i>	30
<i>İnterlökin-1 Antagonistleri</i>	31
<i>İnterlökin-6 Antagonisti</i>	31
<i>T ve B Hücreleri Hedef Alan Tedaviler</i>	31
Fizik Tedavi	32
Cerrahi Tedavi	32
Psikolojik Tedavi	32
HASTALARIN İZLEMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ	32
GEREÇ VE YÖNTEM	35
BULGULAR	38
TARTIŞMA	46
SONUÇLAR	56
KAYNAKLAR	58

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACR	: Amerikan Romatoloji Koleji
ANA	: Anti nükleer Antikor
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
AS	: Ankilozan Spondilit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CCP	: Siklik Sitrüllemiş Peptid
CHAQ	: Childhood Health Assesment Questionnaire
CRP	: C-reaktif Protein
DİC	: Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
DİF	: Distal interfalangeal
DMARDs	: Hastalık Modifiye Edici İlaçlar
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EİA	: Entezit İlişkili Artrit
EULAR	: Avrupa Romatoloji Birliği
FMF	: Ailesel Akdeniz Ateşi
HLA	: Human Lökosit Antijen
HSM	: Hepatosplenomegali
IFN- γ	: İnterferon-gama
Ig	: İmmüoglobulin
IL	: İnterlökin
ILAR	: Uluslararası Romatoloji Birliği
JAFAR	: Jüvenil Arthritis Functional Assesment Report
JAFAS	: Jüvenil Arthritis Functional Assesment Scala
JADAS	: Juvenile Arthritis Disease Activity Score
JİA	: Juvenil İdiopatik Artrit
JKA	: Juvenil Kronik Artrit
JRA	: Juvenil Romatoid Artrit
LAP	: Lenfadenopati
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MKF	: Metakarpofalangeal
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRP	: Myeloid İlişkili Protein
MTX	: Metotreksat
NK	: Doğal Öldürücü Hücre
NSAİ	: Non-steroid Anti İnflamatuar
NSAİİ	: Non-steroid Anti İnflamatuar İlaçlar
PİF	: Proksimal interfalangeal
PML	: Polimorfonükleer Lökosit
PMN	: Polimorfonükleer Nötrofil
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SJİA	: Sistemik Juvenil İdiopatik Artrit
Th	: T Helper
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
USG	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. JİA etyopatogenezindeki sitokin yolağı (43).....	9
Şekil 2. JİA alt tipleri dağılımı.....	39
Şekil 3. Eklem tutulum bilgileri.....	39
Şekil 4. MEFV mutasyonları dağılımları.....	42

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Amerikan Romatoloji Koleji sınıflaması (18)	4
Tablo 2. Avrupa Romatoloji Birliği sınıflaması (18)	4
Tablo 3. Uluslar Arası Romatoloji Birliği (ILAR) sınıflaması (17).....	5
Tablo 4. Sitokin ve inflamatuvar mediyatörlerin etyopatogenezdeki yeri	10
Tablo 5. Sistemik JİA tanı ölçütleri.....	14
Tablo 6. Entezit ilişkili artrit tanı kriterleri	17
Tablo 7. JİA tanısında dışlanması gereken hastalıklar	23
Tablo 8. Tedavi algoritması.....	25
Tablo 9. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve dozları	26
Tablo 10. DMARD grubu ilaçlar ve dozları.....	27
Tablo 11. Biyolojik ajanlar, etki mekanizması ve dozları.....	30
Tablo 12. JİA’da inaktif hastalık ve remisyon tanımlamaları	33
Tablo 13. Hastalara ait genel bilgiler	38
Tablo 14. Hastaların başvuru anındaki hemogram ve akut faz reaktanı değerleri	41
Tablo 15. JİA alt tiplerine göre seroloji sonuçları.....	41
Tablo 16. Hastalara ait üveit bilgileri	42
Tablo 17. Üveit gelişen ve gelişmeyen hastalarda ANA dağılımı	43
Tablo 18. Hastaların tedavi rejimleri.....	44
Tablo 19. İnaktif hastalığa geçişe etki eden faktörler	45

ÖZET

Juvenil idiopatik artrit tanılı hastaların klinik, laboratuvar ve tedavi izleminin değerlendirilmesi

Dr. Özge Demirtaş

Juvenil idiopatik artrit (JİA) çocukluk çağının en sık görülen romatizmal hastalığıdır. Hastalığın kliniği ve demografik özellikleri toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Çalışmamızda, Denizli Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Romatoloji Kliniği'nde JİA tanısıyla takip edilen hastaların, demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini ortaya koymak, tedavi rejimleri ve yanıtlarını değerlendirmek, sonuçları literatür eşliğinde tartışmak amaçlanmıştır.

Çalışmada 350 hasta dosyası incelendi ve kriterleri karşılayan 283 hasta çalışmaya dahil edildi. Cinsiyet dağılımı; 143 (% 50,5) kız ve 140 (% 49,5) erkek olarak saptandı. En sık görülen JİA alt tipi, oligoartiküler tip (% 73,9) ve en az görülen alt tip psöriatik artrit (% 1,4) idi. Diz ekleminin (% 65,4) en sık, temporomandibular eklemin (% 3,5) ise en az tutulan eklem olduğu görüldü. Hastaların 69'unda (%24,4) MEFV mutasyonu, 11'inde (%3,9) romatoid faktör (RF) ve 7'sinde (%2,5) Anti-siklik sitrüllemiş peptid (Anti-CCP) pozitifliği mevcuttu. Anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği %38,5 oranında tespit edilmiş olup, ANA pozitifliği yönünden en yüksek hasta sayısı oligoartiküler JİA alt grubunda idi. Human lökosit antijen-B27 (HLA-B27) pozitifliği % 10,3 oranında saptanmış olup, en sık pozitiflik saptanan grup entezit ilişkili artrit olarak tespit edildi. Yirmi yedi hastanın takiplerinde üveit geliştiği gözlemlendi. Bu hastaların % 55,6'sında ANA pozitifliği mevcuttu. Hastaların tedavileri, remisyona girme oranları ve remisyona etki eden faktörler incelendi. Verilerin incelendiği dönemde 188 hastada remisyon sağlandığı görüldü. Remisyondaki hastaların % 57'si ilaçlı, % 43'ü ilaçsız remisyondaydı. Hastalık remisyonunda MEFV mutasyonu varlığının istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturduğu tespit edildi.

Çalışmamız sonucunda elde edilen veriler genel olarak literatürle uyumlu olsa da, bazı sonuçlarda literatür ile farklılıklar tespit edildi. Bu farklılıklar, JİA'nın etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğunu desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Juvenil İdiopatik Artrit, Artrit, Oligoartiküler JİA

SUMMARY

Evaluation of clinical, laboratory, and treatment follow-up of patients diagnosed with juvenile idiopathic arthritis

Dr. Özge Demirtaş

Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is the most common rheumatic disease of childhood. The clinical and demographic characteristics of the disease vary among populations. Our study aimed to reveal the demographic, clinical, and laboratory features of patients diagnosed with JIA at the Pediatric Rheumatology Clinic of Pamukkale University in Denizli, to evaluate their treatment regimens and responses, and to discuss the results in the light of the literature.

In the study, 350 patient files were reviewed, and 283 patients who met the criteria were included in the study. The gender distribution was 143 (50.5%) girls and 140 (49.5%) boys. The most common JIA subtype was oligoarticular type (73.9%), and the least common was psoriatic arthritis (1.4%). The knee joint (65.4%) was the most commonly involved, and the temporomandibular joint (3.5%) was the least. MEFV mutation was found in 69 patients (24.4%), rheumatoid factor (RF) in 11 (3.9%), and Anti-cyclic citrullinated peptide (Anti-CCP) positivity in 7 (2.5%). Anti-nuclear antibody (ANA) positivity was detected at a rate of 38.5%, with the highest number of patients in the oligoarticular JIA subgroup. Human leukocyte antigen-B27 (HLA-B27) positivity was found in 10.3% of patients, with the highest positivity detected in the enthesitis-related arthritis group. Uveitis developed during the follow-up of 27 patients, 55.6% of whom were ANA positive. The treatments of the patients, the rates of remission, and the factors affecting remission were examined. It was observed that 188 patients were in remission during the data review period. 57% of the patients in remission were on medication, while 43% were in remission without medication. The presence of MEFV mutation was found to make a statistically significant difference in disease remission.

In conclusion, although the data obtained from our study generally agrees with the literature, some differences were observed. These differences support the influence of genetic and environmental factors in the etiopathogenesis of JIA.

Key Words: Juvenile Idiopathic Arthritis, Arthritis, Oligoarticular JIA

GİRİŞ

Juvenil idiyomatik artrit (JİA), çocukluk çağında en sık görülen romatizmal hastalıktır. Hastalık 1970'li yıllarda Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından juvenil romatoid artrit (JRA), Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) tarafından da juvenil kronik artrit (JKA) olarak adlandırılmıştır. Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR) komitesinde ise 1995 yılında ortak bir tanımlamaya karar verilmiş ve juvenil idiyomatik artrit olarak değiştirilmiştir. Juvenil idiyomatik artrit; bir ya da birden fazla eklemden yumuşak doku şişliği ve efüzyon ile ortaya çıkan, kronik yangısal sinovit ile seyreden bir hastalıktır. Patogenezi halen iyi anlaşılmamakla beraber; çevresel, immünolojik ve genetik faktörlerin hastalığın oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir (1-3). Juvenil idiyomatik artritin genel prevalansı yaklaşık olarak 12 ile 113/100.000 iken, ülkemizde 64/100.000 olarak bulunmuştur (4-6).

Juvenil idiyomatik artrit; ağırlıklı olarak artrit ile ortaya çıkmakla beraber artrit dışında ateş, döküntü, serözit, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), üveit ve amiloidoz gibi eklem dışı bulguların da görülebildiği sistemik bir hastalıktır (4). İnflamasyon kas iskelet sisteminde başlayarak diğer doku ve organlara yayılabilmektedir (6).

Juvenil idiyomatik artrit tanısı için kesinleştirilmiş bir laboratuvar testi yoktur. Tanı klinik bulgulara göre oluşturulan ACR, EULAR veya ILAR kriterlerine göre koyulur. Tanı için hastalığın 16 yaşından önce başlaması, aynı eklemden en az 6 hafta boyunca devam etmesi ve artrit için bilinen diğer tüm olasılıkların dışlanmış olması gerekmektedir. Hastalık 2001 yılında ILAR tarafından; sistemik, oligoartiküler (persistent ve extended), entezit ile ilişkili, RF pozitif poliartiküler, RF negatif poliartiküler, psöriatik ve sınıflandırılmayan artrit olarak yedi alt gruba ayrılmıştır (7, 8).

Juvenil idiyomatik artrit tedavisinde amaç inflamasyonu kontrol altına almak, ağrı ve eklem deformitesini azaltmak, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır. Hastalık modifiye edici ilaçların (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) ve tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) antagonistleri gibi biyolojik ajanların uygulamaya girmesi ile son yıllarda tedavi rejimleri büyük ölçüde değişmiştir. Biyolojik ajanlar; sekel sıklığının azaltılması, hasarın geri döndürebilmesi ve tam remisyon gibi şanslar sağlamaktadır. Ancak tedavide kullanılan ilaçların önemli yan etkileri vardır.

Hastaların uzun süre ilaç kullanıma bağlı gelişebilecek morbiditelerden korunmak için yakın takip edilmesi gerekmektedir (8, 9).

Bu çalışmanın amacı; Denizli Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi pediatrik romatoloji kliniğinde JİA tanısıyla takip edilen hastaların, demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini ortaya koymak, tedavi seçeneklerine verilen yanıtı değerlendirmek ve sonuçları literatür eşliğinde tartışmaktır.

GENEL BİLGİLER

JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT TANIMI

Juvenil idiyomatik artrit çocukluk çağında en sık görülen, etyolojisi henüz tam olarak bilinmeyen, kronik ve heterojen romatizmal hastalıktır. Juvenil idiyomatik artrit tanısı için hastalığın 16 yaşından önce başlaması, aynı eklemden en az 6 hafta boyunca devam etmesi ve artrit için bilinen diğer tüm olasılıkların dışlanmış olması gerekmektedir (10). Juvenil idiyomatik artrit çok farklı alt grupları kapsamakla beraber ağırlıklı olarak periferik artrit ile karşımıza çıkar (11). Eklemden artmış inflamatuvar yanıtla ilgili efüzyon, sinoviyal hiperplazi ve sonuç olarak kronik sinovitis meydana gelir. Mevcut inflamasyon sonucunda eklem yüzeyleri ve tendonlar hasar görmekte ve kalıcı eklem deformiteleri gelişebilmektedir. Gelişen komplikasyonlar nedeniyle JİA çocukluk çağının kronik fonksiyonel engelliliğinin en önemli nedenlerindedir (12).

JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT SINIFLAMASI

Hastalık ilk olarak 1800'li yılların sonunda tanımlanmış olup, 1970'li yıllarda Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından juvenil romatoid artrit (JRA), Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) tarafından ise juvenil kronik artrit (JKA) olarak adlandırılmıştır. Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR) komitesi 1995 yılında hastalığı juvenil idiyomatik artrit adı ile adlandırılmıştır (13).

Juvenil idiyomatik artrit için üç farklı sınıflandırma mevcuttur. İlk sınıflama 1972'de ACR tarafından yapılmış ve 1977 yılında EULAR tarafından yapılan düzenleme ile sınıflandırmaya devam edilmiştir (14). Bu sınıflamalar Tablo 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir. Sınıflandırmalar arasındaki karışıklıkları gidermek ve uluslararası geçerliliği olan bir sınıflandırma yapmak için 1994 yılında etkilenen eklem sayısına, sistemik semptomların varlığına ve RF pozitifliğine göre ILAR kriterleri oluşturulmuştur. Uluslararası Romatoloji Birliği kriterleri 1995 yılında Santiago, 1998'de Durban sınıflama ölçütleri ile düzenlenmiş ve son olarak 2001 Edmonton düzenlemesi yapılarak yayımlanmıştır. Uluslararası Romatoloji Birliği tarafından 2001 yılında yapılan son sınıflamada JİA, 7 alt gruba ayrılmıştır. Bu alt gruplar Tablo 3'te verilmiştir (15-17).

Tablo 1. Amerikan Romatoloji Koleji sınıflaması (18)

1. Başlangıcın 16 yaşın altında olması
2. Belirtilerin en az 6 hafta veya daha uzun sürmesi
3. Bir veya daha fazla eklemden artrit bulguları olması (şişlik, efüzyon ve hareket kısıtlılığı, hareketle artan ağrı, ısı artışı bulgularından en az ikisinin varlığı)
4. İlk 6 ay içinde aşağıdaki gibi sınıflandırılan bir başlangıç tipinin olması.
 - a. Poliartiküler; 5 veya daha fazla sayıda eklem tutulumu
 - b. Oligoartiküler; 4 veya daha az sayıda eklem tutulumu
 - c. Sistemik hastalık; intermitan ateş, artrit birlikteliği
5. JİA'yı taklit edebilen diğer viral ve romatizmal hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalı

Tablo 2. Avrupa Romatoloji Birliği sınıflaması (18)

1. Başlangıcın 16 yaşın altında olması
2. Bir veya daha fazla eklemden artrit (şişlik, efüzyon ve hareket kısıtlılığı, hareketle artan ağrı, ısı artışı bulgularından en az ikisinin varlığı)
3. Belirtilerin en az 3 ay sürmesi
4. İlk 6 ay içinde aşağıdaki gibi sınıflandırılan bir başlangıç tipinin olması
 - a. Poliartiküler; 5 veya daha fazla sayıda eklem tutulumunun olması
 - b. RF pozitifliği ve RF negatifliği olması ile de iki alt gruba ayrılmaktadır.
 - c. Oligoartiküler; 4 veya daha az sayıda eklem tutulumu
 - d. Sistemik; intermitan ateş, artrit
 - e. Juvenil ankilozan spondilit
 - f. Juvenil psöriatik artrit

Tablo 3. Uluslar Arası Romatoloji Birliği (ILAR) sınıflaması (17)

Alt tipler	Tanımlama	Dışlama*
Oligoartrit 1. Persistent 2. Extended	1. Hastalığın ilk altı ayında bir ile dört eklem tutulduğu artrit 2. Hastalık seyri boyunca en fazla 4 eklem tutulduğu artrit 3. Hastalığın ilk altı ayında bir ile dört eklem, altı aydan sonra toplamda beş veya daha fazla eklem tutulduğu artrit	a, b, c, d, e
Romatoid Faktör negatif poliartrit	1. Hastalığın ilk altı ayında beş veya daha fazla sayıda eklemde artrit 2. RF'nin negatif olması	a, b, c, d, e
Romatoid Faktör pozitif poliartrit	1. Hastalığın ilk altı ayında beş veya daha fazla sayıda eklemde artrit 2. Üç ay ara ile en az iki kez saptanan RF pozitifliği	a, b, c, e
Juvenil psöriyatik artrit	1. Artrit ve psöriyazis 2. Artritle birlikte ebeveyn veya çocuklarda psöriyazise ait aile öyküsüne ek olarak daktilit veya tırnak bozuklukları	b, c, d, e
Entezit ilişkili artrit	1. Artrit ve entezit 2. Artrit ve aşağıdakilerden en az ikisinin birlikte bulunması: -Sakroiliak eklem hassasiyeti -İnflamatuvar spinal ağrı -HLA B27 pozitifliği -Birinci derece veya 2. derece akrabalarda anterior üveit, spondiloartropati, inflamatuvar barsak hastalığına ait pozitif aile öyküsü -Gözde ağrı, kızarıklık ve fotofobi ile birlikte anterior üveit	a, d, e
Sistemik artrit	1. Bir veya birden fazla eklemde artrit 2. En az iki hafta süren ateş 3. Aşağıdakilerden en az bir tanesinin bulunması -Geçici eritematöz döküntü -Yaygın lenf nodu büyümesi -Hepetomegali veya splenomegali -Serozit	a, b, c, d
Sınıflandırılmayan	Hiçbir kategorideki kriterlere uymayan ya da birden fazla kategoriye giren artrit	
*Dışlama kriterleri: a. Hasta veya birinci derece akrabalarında psöriyazis veya psöriyazis öyküsü olması b. HLA-B27 +, >6 yaş erkek çocuk c. Ankilozan spondilit, entezit-ilişkili artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı beraberinde sakroileit, Reiter sendromu veya akut anterior üveit veya bunlardan herhangi birinin birinci derece akrabada mevcudiyeti d. En az 3 ay ara ile bakılan IgM-RF'ün en az 2 kez pozitif olması e. Hastada sistemik JİA mevcudiyeti HLA: Human Lökosit Antijen		

JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT EPİDEMİYOLOJİSİ

Juvenil idiyomatik artrit insidansı ve prevalansı coğrafi değişikliklerden, sosyoekonomik koşullardan, çevresel ve immünogenetik değişikliklerden dolayı farklılıklar göstermektedir. Alt gruplarının dağılımı da; tanı yaşı, cinsiyet dağılımı, ilaçlara verdiği yanıtlar, genetik ve çevresel etmenlere bağlı olmanın yanı sıra farklı toplumlar arasında da önemli ölçüde değişkenlik göstermektedir. Literatürde bildirilen prevalans değerleri 12 ile 113/100.000 arasında değişirken, insidans ise 9.2 ile 25/100.000 oranında bildirilmiştir (19). İlginç bir şekilde, Avustralya'da yapılan bir araştırma 400/100.000'e kadar çıkan bir prevalans gösterilmiştir (20). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise prevalans değeri 64/100.000 olarak verilmiştir (21).

Juvenil idiyomatik artrit geneline bakıldığında hastalık kızlarda erkeklerden 2 kat fazla görülmektedir. Bu oran gelişmekte olan ülkelerde erkek cinsiyet lehine artış göstermektedir (18). Gelişmiş ülkelerde oligoartiküler JİA sık görülürken, gelişmekte olan ülkelerde sistemik JİA (SJİA), entezit ilişkili artrit (EİA) ve poliartiküler JİA en sık görülen alt gruplardır (22-24). Ülkemizde ise gelişmekte olan diğer ülkelerde olduğu gibi SJİA, EİA ve poliartiküler JİA daha sık görülen alt gruplardır (11). Bunun yanında yine ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada oligoartiküler tip JİA en sık görülen alt grup olarak bildirilmiştir.

Oligoartiküler JİA kızlarda fazla görülürken insidansı 2 ile 4 yaş arasında artmaktadır (25). Poliartiküler tip JİA da kızlarda daha yüksek oranda görülmekte iken insidansı 1 ile 4 yaş arasında ve 6 ile 12 yaş arasında artmaktadır (26). Sistemik başlangıçlı JİA'da ise cinsiyet farkı gözlenmemektedir. Entezit ilişkili artrit erkeklerde rölatif olarak daha yüksek oranda izlendiği ve insidansının 10 yaş üzerinde arttığı bildirilmiştir (11).

JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT ETYOPATOGENEZİ

Juvenil idiyomatik artrit etyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalığın etyopatogenezinde birden fazla faktörün rol oynadığı düşünülmektedir.

Etyolojide çevresel ve genetik faktörler olmak üzere iki ana neden üzerinde durulmaktadır (27). Genetik faktörlerde en çok sorumlu tutulan etken immünolojik yatkınlık ve HLA-B27, HLA-DR4 varlığıdır (28). Etyolojide etkili olduğu düşünülen ikinci temel neden ise çevresel etkenlerdir. Çevresel etkenlerde enfeksiyonlar ilk

sırada olmakla beraber travma ve stresin de hastalık gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir.

Çevresel etkenler arasında en çok suçlanan geçirilmiş enfeksiyonlardır. Juvenil idiopatik artrit ve enfeksiyon ilişkisi kesin olarak gösterilememiş olmasına rağmen hastalık, viral veya bakteriyel enfeksiyonları takiben semptom verebilmektedir. Özellikle Parvovirüs B19, Rubella, Hepatit B, Ebstein Barr Virüs, Mycoplasma ve gastroenterit gibi enfeksiyonlar sırasında ve sonrasında klinik ortaya çıkabilmektedir (29). Parvovirus B19 ve Rubellanın JİA gelişmesine neden olduğunu iddia eden çalışmalar mevcuttur. Bunun nedeni ise Rubella virüsünün lenfositlere yerleşerek sinoviyumda kronik inflamasyonla sonuçlanan tekrarlayan enfeksiyon odağı oluşturabilmesi olarak gösterilmektedir (30). Ayrıca, kompleman 2, selektif immuglobulin A eksikliği ve hipogammaglobulinemili olgularda artrit sıklıkla görülmesi enfeksiyon teorisini desteklemektedir (31, 32). Enfeksiyona sekonder gelişen artritler genellikle kendiliğinden gerilemektedir.

Travma, etyolojide suçlanan diğer çevresel etkenlerdendir. Travma sonrası meydana gelen hasara sekonder gelişen otoantikorlara bağlı olarak hastalık gelişebilmektedir. Travma özellikle oligoartiküler JİA'da hastalığın ortaya çıkmasını kolaylaştırıcı bir faktör olarak düşünülmektedir (18, 33).

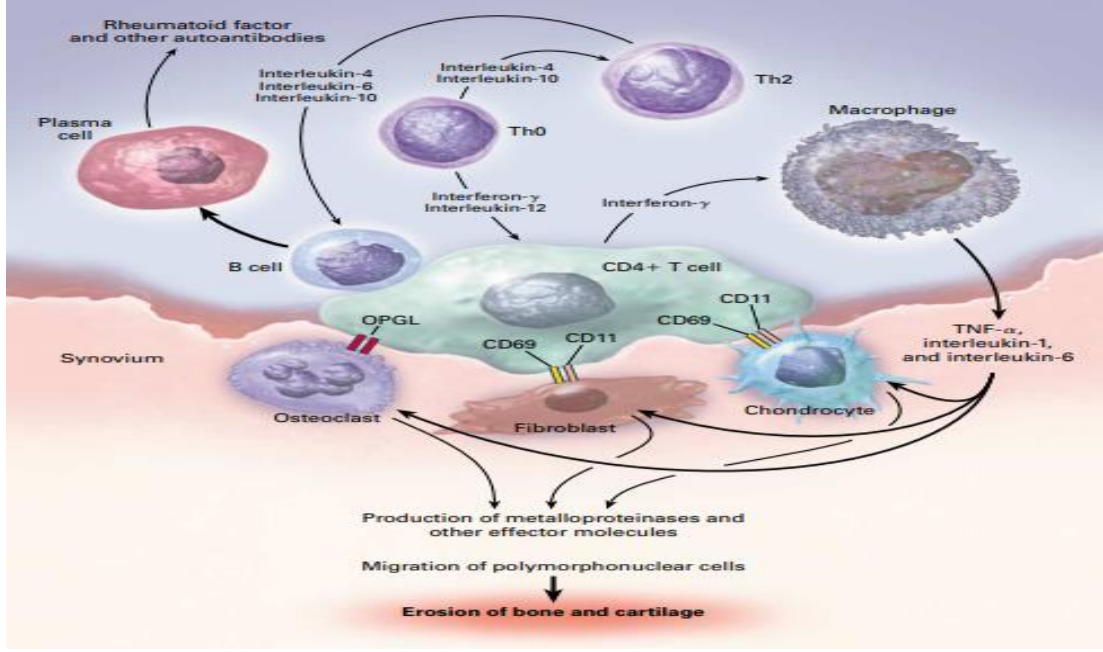
Juvenil idiopatik artrit etyolojisinde temel nedenlerden biri olarak görülen genetik etkenlerinde hastalık ile olan ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir. Ancak hastalarda aile hikayesinin pozitif olması ve tek/çift yumurta ikizlerinde benzer klinik bulguların izlenmesi genetik yatkınlığı düşündürmektedir (18, 33). Yapılan bir çalışmada JİA'lı bireylerin çocuklarında JİA gelişme riski 11,6 kat fazla saptanmıştır (32). Oligoartiküler tip JİA'da aile öyküsü pozitifliğine daha sık rastlanmaktadır. Hastaların ailelerinde ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalığı ve psöriasis gibi hastalıklara rastlanabilmektedir (34, 35).

Juvenil idiopatik artritte kompleman aktivasyonu inflamasyonu artırarak dolaşımdaki immün kompleks düzeylerinin artmasına neden olur. İmmün sistemde meydana gelen bu değişiklikler nedeniyle hastalığın patogeneğinde immünolojik faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir. Hastalarda ANA, RF ve diğer otoantikor pozitifliklerinin ve hipergammaglobulinemi saptanması JİA'nın otoimmün bir hastalık olduğunu desteklemektedir (36).

Yapılan çalışmalarda ANA, genel JİA hastaların yaklaşık %40'ında pozitif saptanmıştır (22). Ülkemizde ise ANA pozitifliği % 6-18, RF pozitifliği ise % 5-10 arasında bildirilmiştir (23, 37-39).

Bazı JİA alt gruplarında HLA alt tiplerinin daha sık saptanması immünolojik yatkınlığı göstermektedir. Entezit ilişkili artrit grubunda diğer JİA alt gruplarına göre daha çok HLA-B27 birlikteliği saptanmıştır. Oligoartiküler JİA'da ise HLA-A2, HLA DRB1-01, DRB1-08, DRB1-11, DRB1-13 ve DPB1-02 birliktelikleri saptanmıştır (40). Aynı zamanda HLA-DRB1-08 birlikteliği RF negatif poliartritte, HLAB1-04 birlikteliği RF pozitif poliartiküler artritte artmıştır. Entezit ilişkili artrit ve juvenil psöriatik artrit; HLA-B27, HLA-DRB1-01 ve DQA1-04, sistemik ve poliartikuler tipte HLA-DR4, oligoartikuler tipte HLA-D5 ve HLA-D8 daha sıktır. Ayrıca HLA-DR5 kronik üveit ile ilişkili bulunmuştur. Birden fazla HLA alleli taşınmanın daha erken yaşta JİA bulgularının ortaya çıkışını gösteren çalışmalar mevcuttur (39).

Juvenil idiyomatik artrit patogenezinde baskın olan hücre tipi T helper (Th) 1 hücreleridir. T helper 1 hücrelerinden salınan mediatörler makrofajları uyararak inflamatuvar sitokinlerin, özellikle interlökin-1 (IL-1), IL-6 ve TNF salınmasına neden olur (41, 42). İnflamatuvar sitokinlerin salınması ile eklem yüzünde inflamatuvar reaksiyonlar başlar. İnflamasyon süreci ile pannus olarak adlandırılan sinoviyal hipertrofi ve sinovit oluşur. Serum IL-6 düzeyi özellikle sistemik başlangıçlı JİA'da artar ve her ateş pikinden önce yükselir (2). Ayrıca serum IL-6 düzeyi hastalık aktivitesi ve akut faz reaktanlarındaki yükselme ile korelasyon gösterir (30). Juvenil idiyomatik artrit alt tiplerine göre sitokinlerin patogenezdaki rolü değişkenlik göstermektedir. Sistemik JİA'nın patogenezinde IL-6 ve IL-1 β , poliartiküler tip JİA'da ise TNF'nin rolü öne çıkmaktadır. Sitokin ve inflamatuvar mediyatörlerin JİA patogenezindeki yeri Tablo 4'te gösterilmiştir (14,23). Ayrıca JİA hastaların eklemlerinde interlökinlerin ve matriks metalloproteinazlarının üretimini uyararak eklem hasarı oluşmasına neden olan IL-17 üreten T hücrelerinin yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir (17). Etyopatogenezdaki sitokin yolağı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Copyright © 2001 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Şekil 1. JİA etyopatogenezindeki sitokin yolağı (43)

Juvenil idiyomatik artrit patogenezinde hücresel bağışıklığın rolü, kompleman aktivasyonu ve dolaşan immün komplekslerin varlığı ile otoantikorların seviyesini arttırmasıdır (44).

Juvenil idiyomatik artrit patogenezinden sorumlu olduğu düşünölen diğör bir faktör serbest oksijen radikalleridir. İnflamasyonun gözlendiğı eklemde bulunan makrofaj, nötrofil, lenfosit ve endotel hücreleri serbest radikal üretimine katkıda bulunmaktadırlar. Radikaller hücrenin lipid, deoksiribonökleik asit (DNA), protein ve karbonhidrat yapısında oksidatif hasara neden olur (45).

Tablo 4. Sitokin ve inflamatuvar mediyatörlerin etyopatogenezdeki yeri

Sitokin	Hücre	Patoloji
TNF	Monosit T ve B lenfosit Polimorfonükleer nötrofil Mast hücresi Fibroblast	Monosit ve makrofaj aktivasyonu Kıkırdak hasarı Endotelyal adhezyon molekülünün artışı T hücre inhibisyonu
L-1 β	Monosit B lenfosit Fibroblast	Osteoklast aktivasyonu (kemik hasarı) Fibroblast sitokin ve kemokinlerinin salınımı Endotelyal adhezyon molekülü artışı
IL-17	T lenfosit (Th17) Mast hücresi	Kemokin salınımı Kıkırdak hasarı Osteoklast aktivasyonu Tümör nekroz faktör ve İnterlökin-1 β ile sinerjistik etki
IL-6	Monosit Fibroblast B lenfosit	B hücre aktivasyonu T lenfosit inhibisyonu Büyümede gerileme Akut faz cevabı ve anemi
IFN- γ	T lenfosit (CD4 Th1, CD8, NK)	Monosit aktivasyonu Endotelyal adhezyon molekül artışı Th17 hücre etki artışı
MRP 8/14	Monosit PMN	Monosit aktivasyonu Patolojik CD8 T lenfosit artışı İnterlökin -1 β salınımı Endotelyal adhezyon molekül artışı
IFN- γ : interferon-gama, IL: İnterlökin, MRP: Myeloid ilişkili protein, NK: Doğal öldürücü hücre, PMN: Polimorfonükleer nötrofil, TNF: Tümör nekroz faktör		

JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT KLİNİK BULGULAR

Genel Semptomlar

Juvenil idiopatik artrit alt gruplara göre farklı klinik bulgularla karşımıza gelebilir. Klinik bulgular, eklem ve eklem dışı olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Efüzyonun eşlik ettiği eklem şişliği, halsizlik ve sabah tutukluğu en sık görülen semptomlardır. Hastalık tüm eklemleri etkileyebilmektedir. Ancak sıklıkla büyük eklemler olan diz, dirsek, el ve ayak bilekleri tutulur. Sabah tutukluluğu, artrit, artralji, tenosinovit ve entezit en sık görülen eklem bulgularıdır. Deri ve deri altı nodüller, lenfadenopati (LAP), hepatosplenomegali (HSM), renal tutulum, amiloidoz, kas tutulumu, endokrin hastalıklar, perikardit, üveit, büyüme gelişme geriliği ise eklem dışı bulgular olarak karşımıza çıkabilmektedir (46).

Eklem Bulguları

Sabah tutukluğu uzun süreli dinlenmeden ve uykudan sonra sabahları oluşan eklem sertliğidir. Juvenil idiopatik artritli hastalarda sık görülür. İlk belirti olarak ortaya çıkabilir (33, 46).

İnflamasyon sonucu hastalarda ağrı, ısı artışı şişlik ve fonksiyon kaybı ile kendini gösteren artrit gelişir. Tutulan eklem sayısına bağlı olarak monoartiküler (tek eklem tutulumu), oligoartiküler (dört ve daha az eklem tutulumu) ve poliartiküler (beş ve daha fazla eklem tutulumu) olarak adlandırılır. İlerleyen dönemlerde hastalarda kronik artrit gelişimi izlenebilmektedir.

Şişlik; eklem aralığında inflamasyon sonucu oluşan sıvı birikimi, yumuşak doku ödemi ve sinoviyal membran hipertrofisine bağlı olarak gelişmektedir. Eklemlerde şişlik ve ısı artışı olmasına rağmen eritem izlenmemesi septik artrit ve akut romatizmal ateş (ARA) ayırıcı tanısında önemli bir bulgudur (33, 46, 47).

Juvenil idiopatik artritli hasta gruplarında ağrı sık karşılaşılan bir bulgudur ve artralji olarak isimlendirilir. Ağrı genellikle hareket esnasında meydana gelirken istirahat halinde ağrı izlenmez. Ağrı genellikle eklem üzerindedir. Kemikte palpasyonla ağrı ve hassasiyet yoktur (33, 47).

Tendon ve tendon kılıfının inflamasyonu tenosinovit olarak tanımlanır. Tenosinovit JİA'lı hastalarda sık izlenir. El ve ayakların dorsal yüzlerinin, tendonların ekstensör yüzünün, inflamasyonuyla karakterizedir (33, 36).

Tendon ve ligamanların kemiğe yapıştığı yere entezis denir. Entezis bölgelerinde

izlenen inflamasyon entezit olarak tanımlanmaktadır. Entezit JİA'lı hasta gruplarında izlenen eklem bulgularındandır.

Eklem Dışı Bulgular

Deri ve deri altı nodüller, lenfadenopati, hepatosplenomegali, renal tutulum, amiloidoz, kas tutulumu, endokrin hastalıklar, perikardit, üveit, büyüme gelişme geriliği ise eklem dışı bulgular olarak karşımıza çıkmaktadır.

Romatoid nodüller; poliartiküler JİA'lı hastalarda izlenmektedir ve toplam JİA hastalarının yaklaşık % 5'inde görülür. Romatoid nodüller sıklıkla RF pozitif hasta gruplarında izlenir ve kötü prognoz belirteçidir. Nodüller daha çok olekranon altında ve basınç noktaları olan tendon kılıfları, aşil tendonu, oksiputta izlenir (48). Lenfadenopati özellikle sistemik JİA grubunda ve nerdeyse % 70 oranında saptanabilir. Genellikle simetrik lenfadenopatiler olarak karşımıza çıkar. Servikal, aksiler ve inguinal bölgelerde olabilir.

Sistemik JİA'lı hasta gruplarında hepatosplenomegali izlenebilmektedir. Daha çok splenomegali olarak karşımıza çıkar. Orta ve ileri derecede hepatomegali de görülebilir (33).

Renal tutulum; amiloidoza veya kullanılan ilaçların nefrotoksik etkisine bağlı olarak karşımıza çıkmaktadır. Proteinüri, intermitten hematüri, hiperkalsüri ve glomerulonefrit olarak klinik verebilmektedir (49).

Sekonder amiloidoz, JİA'nın nadir ancak ciddi komplikasyonlarından. Genellikle AA tipinde amiloid birikimi olur (50). Ülkemizde yapılan bir çalışmada amiloidoz görülme oranının % 16 olduğu bildirilmiştir (51).

Juvenil idiopatik artritte eklemdeki ağrı ve inflamasyon nedeniyle hareket kısıtlılığı ve buna bağlı kaslarda atrofi ve güçsüzlük gelişir. Atrofi sonucunda fleksiyon kontraktürleri oluşmaktadır (47).

Aynı zamanda tip 1 diabetes mellitus ve otoimmün tiroidit gibi otoimmün hastalıklar ile birliktelik gösterebilmektedir (52).

En çok rastlanan kardiyak patoloji perikardittir. Perikardiyal tutulum sıklığı yaklaşık olarak % 3-9 arasında değişir. Perikardit birçok vakada asemptomatik seyrederek ve kardiyak etkilenme ekokardiyografide saptanır. Kardiyak tutulumu daha çok sistemik JİA'larda rastlanmaktadır. Diğer JİA alt gruplarında kardiyak tutulum nadirdir. Kardiyak tutulum JİA' da ikinci sıklıkta mortalite nedenidir (53-55).

Juvenil idiyomatik artritli hastalarda izlenen en sık göz bulgusu üveittir. Amerikan Üveit Topluluğu'nun 2003 bildirisinde JİA'lı hastaların % 6'sında üveit gözleendiği belirtilmiştir (50). Üveit sıklıkla kızarıklık, göz ve baş ağrısı, fotofobi ve görme değişiklikleri gibi klinik bulgular oluşturur. Bazı hasta grupları ise semptom vermeyebilir. Akut üveit daha çok entezit ilişkili artritte görülür. Kronik üveit ise özellikle erken yaşlarda başlayan ve ANA pozitif olan oligoartritli kız çocuklarında görülür. Körlük, kronik üveitin komplikasyonu olarak gelişebilmektedir. Bu yüzden JİA'lı hasta gruplarında belli aralıklarla göz muayeneleri yapılmalıdır (56, 57).

Hastaların çoğunda aktif hastalık, beslenme bozuklukları ve tedavide yer alan kortikosteroidlere bağlı olarak büyüme ve gelişme geriliği oluşmaktadır. Aktif hastalığın kontrol altına alınması ile normal büyüme yakalanabilir (47).

SİSTEMİK JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda JİA alt grupları içerisinde sistemik JİA'nın % 10-20 oranında görüldüğü bildirilmiştir (51). Sistemik JİA genellikle dört yaşından önce semptom verir ve her iki cinsiyette dağılımı eşittir (36). İntermittan ateş ve diğer sistemlerinin tutulumu ile karakterizedir. Hastaların çoğunda ateş ile beraber gövde ve proksimal ekstremelerde döküntüler ortaya çıkar. Semptomların süresi genellikle 6 aydan kısadır (58). Sistemik JİA tanı ölçütleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Ateş, karakteristik olarak günde bir-iki kez 39,5 dereceye kadar yükselir. Ateş süresi 10 gün veya daha fazla olabilir. Ateş, gün içinde sabah ve akşam olmak üzere iki kez pik değerine ulaşır (59).

Ateş ile beraber gövde ve proksimal ekstremelerde, pembe ortası soluk maküler bir santimetreden küçük döküntüler ortaya çıkar. Ateşin gerilemesi ile döküntüler kaybolur. Döküntülerin bir saatten kısa izlenmesi karakteristiktir (16).

Eklem tutulumu başlangıçta izlenmeyip sonradan ortaya çıkabilir. Artrit diğer sistemik bulgularla eş zamanlı ortaya çıkabileceği gibi haftalar veya aylar sonra da oluşabilir. Eklem tutulumu daha çok poliartiküler tarzda meydana gelmektedir (60). Poliartrit geliştikten sonra tipik ateş ve döküntü atakları çoğunlukla kaybolur. Sistemik JİA'da genellikle büyük eklemler tutulur (50).

Yorgunluk, halsizlik ve kas ağrıları gibi sistemik bulgular ateşin yükselmesiyle ortaya çıkar ve ateşin düşmesi ile kaybolur. Yine artralji ve artrit gibi bulgular da ateşle ortaya çıkıp kaybolurlar.

Tablo 5. Sistemik JİA tanı ölçütleri

En az bir eklemde artrit ile birlikte, 2 haftadan beri süren, gün içinde 2 kez yükselen ateşe eşlik eden;
1. Eritematöz döküntü
2. Genel lenf bezi büyüklüğü
3. Hepatosplenomegali
4. Poliserözit

Hastaların yaklaşık olarak üçte ikisinde belirgin LAP, HSM görülebilir. Hastaların % 50'sinde ise plörezi ve perikardit izlenir. Sistemik artrit olan hastaların çoğu serozit ile başvurabilir. Serözitlerin % 33'ü perikardittir. Serözitler kortikosteroid tedavisine çok hızlı yanıt verir (50, 58).

Sistemik JİA'da böbrek tutulumu en sık amiloidoz şeklinde karşımıza çıkar. Amiloidoz hastalığın morbitide ve mortalitesini arttıran önemli etkenlerden biridir (61). Ülkemizde amiloidoz oranının % 16 olduğu bildirilmiştir (51). Böbrek tutulumu olan hasta gruplarında vaskülit ve sistemik lupus eritematozus (SLE) ekarte edilmelidir (62).

İnflamasyonun şiddetine bağlı olarak, aktif hastalık döneminde karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanabilir.

Sistemik JİA'lı hastaların laboratuvar bulgularında belirgin lökositoz vardır. Lökosit sayısı 30.000-50.000/mm³'e kadar çıkabilir. Trombosit sayısı 1.000.000/mm³'e kadar yükselebilir. Sedimantasyon hızı artmıştır. Akut faz reaktanlarından, C-reaktif protein (CRP) ve ferritin belirgin olarak artmıştır. Hastalarda normositik normokromik ya da mikrositik hipokromik kronik hastalık anemisi izlenir. Anemi hastaların % 40'ında görülmektedir. Anemi; demir eksikliğine, yetersiz beslenmeye ve tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olabilmektedir. Çoğu SJİA'lı hastada ANA ve RF negatiftir (63).

Sistemik JİA komplikasyonu olarak makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişebilir. Makrofaj aktivasyon sendromu, yaşamı tehdit eden bir durumdur. Bu hastalarda tipik olarak, yaygın damar içi pıhtılaşma (DİC) vardır. Hastaların laboratuvar tetkiklerinde, CRP ve ferritin değerlerinde artma, anemi, lökopeni ve karaciğer fonksiyonlarında bozulma görülmektedir. Kemik iliğinde hemofagositozun gösterilmesi MAS için tanısaldır (64, 65).

OLİGOARTİKÜLER JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT

Oligoartiküler JİA, gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA tipidir. Ülkemizde de en sık rastlanan alt gruplardan biridir (66). Hasta grubunun üçte ikisini kızlar oluşturur. Hastalık genellikle 1 ve 4 yaş aralığında başlar (15).

Oligoartiküler JİA genellikle tek eklem tutulumu ile başlar. En sık diz ve ayak bileği eklemi tutulurken, kalça tutulumu nadirdir. Kalça tutulumu daha ileri dönemlerde görülebilir ve genelde kötüleşen süreç ile ilişkilidir (67). Sıklıkla asimetrik eklem tutulumu ile seyrederek. Küçük eklemlerde artrit nadiren görülür. Çoğunlukla destrüktif tipte eklem hasarı yapar. Tutulan eklemdaki hasarın şiddetine bağlı olarak ekstremiteler arasında uzunluk farkı oluşabilir (36).

Oligoartiküler JİA, ILAR sınıflamasına göre izlemde yeni eklem tutulumu olup olmamasına göre persistan ve extended oligoartiküler JİA olarak iki alt gruba ayrılır (36). Altı aylık izlemden sonra da tutulan eklem sayısı 4 veya daha az ise persistent (sürekli) oligoartiküler JİA olarak adlandırılır (15, 68). Altı aylık izlemden sonra da tutulan eklem sayısı 4'ten fazla seyrederse extended (uzamış) oligoartiküler JİA olarak adlandırılır (68).

Uluslararası Romatoloji Birliği sınıflamasına göre oligoartiküler JİA tanısı için hastada, ailesinde ve birinci derece akrabalarında psöriazis öyküsü olmaması veya HLA B27 pozitifliği ile seyreden herhangi bir hastalık olmaması gerekmektedir. Oligoartiküler JİA'da genellikle ANA pozitif, RF ise negatif izlenmektedir (15, 36, 68).

Oligoartiküler JİA'da, anterior üveit görülme oranı % 15-20 arasında bildirilmiştir. Anterior üveit, ANA pozitif olan ve oligoartiküler JİA tanısı alan kız çocuklarda daha fazla görülmektedir. Erken saptanmaz ve tedavi edilmezse band keratopati, katarakt ve körlük gelişebilmektedir. Ülkemizde JİA'lı hastalarda üveit sıklığı ve ANA pozitifliği, batı ülkelerinde bildirilen serilere göre daha az izlenmektedir (23, 30, 36, 51).

POLİARTİKÜLER JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT

Hastalığın başlangıcından ilk 6 ay sonuna kadar beş veya daha fazla eklem tutulumuyla seyretmesi poliartiküler JİA olarak tanımlanmaktadır. Tüm JİA hastalarının % 40'ı poliartiküler JİA olarak sınıflandırılmıştır (69). Hastaların yaklaşık

olarak % 75'i kızdır. Hastalık 1-3 ve 8-10 yaş aralıklarında daha sık görülür. Romatoid faktör pozitifliğine göre; RF pozitif poliartiküler JİA ve RF negatif poliartiküler JİA olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Romatoid faktör pozitifliği kötü prognoz göstergesidir (13, 15, 33, 68).

Poliartiküler JİA'da RF negatif alt grup daha sık izlenmektedir (30). Romatoid faktör negatif poliartiküler JİA, tüm JİA'ların % 20-30'unu oluşturur. Çoğunlukla erken çocukluk döneminde görülür (13, 70). Romatoid faktör negatif poliartiküler JİA'da yakınmalar ani olarak başlayabilmektedir. Eklemlerde ağrı, şişlik, kızarıklık ve hareket kısıtlılığı belirgin izlenir. Belirgin destrüksiyon izlenmez. Sistemik bulgular çoğunlukla eşlik etmez.

Romatoid faktör pozitif poliartiküler JİA, erişkin tip romatoid artrit'in çocukluk döneminde izlenen formudur ve sekiz yaşından önce nadir görülür. Romatoid faktör pozitif hasta oranının % 25 olduğu bildirilmiştir. Romatoid faktör pozitif poliartiküler JİA'nın başlangıcı RF negatif JİA'lar ile benzerlik gösterse de eklemlerde destrüksiyona neden olup kalıcı deformiteye neden yol açabilmektedir (71). Nadiren, hastalarda nötropeni ve splenomegaliyle seyreden Felty sendromu veya Sjögren sendromuna ait bulgular tespit edilebilir. Bu hastaların hepsinde RF, % 50'sinde de ANA pozitifdir (72).

Poliartiküler JİA simetrik eklem tutulumu ile başlar. Alt ve üst ekstremitelerde birlikte tutulabilir. Büyük yada küçük eklem tutulumunda belirgin bir farklılık izlenmez. Elin küçük eklemlerinin ve el bilek eklemlerinin simetrik tutulumu tipiktir. Torakolomber eklem tutulumu çok nadirdir. Ancak tedavisiz olgularda servikal eklem tutulumuna bağlı atlantoaksiyel dislokasyon izlenen olgular bildirilmiştir (73).

Ayrıca poliartiküler JİA'da nadiren kronik hastalık anemisi görülebilir ve % 5 oranında da kronik üveit saptanabilir (33, 51). Romatoid nodüller poliartiküler JİA'lı hastalarda izlenebilir. Bu nodüller spontan olarak gerileyip sonra tekrarlayabilir. Nodül varlığı ve RF titresi arasında paralellik izlenmektedir (15, 74).

ENTEZİT İLİŞKİLİ ARTRİT

Bu gruptaki hastalar hem JİA özelliklerini hem de juvenil spondilartropati özelliklerini taşımaktadır. Entezopati varlığı ve alt ekstremitelerde artrit/artralji olması en önemli özelliklerdendir. Bu grupta yer alan hastaların tanımlanması amacı ile bugüne dek Tip 2 Oligoartiküler JİA, geç başlangıçlı JİA, RF negatif entezopati ve

artropati sendromu, HLA-B27 pozitif artropati, erken jüvenil spondilartropati gibi tanımların kullanımını önerilmiştir. Artık entezit ilişkili artrit olarak tanımlanmaktadır (15).

Entezit ilişkili artrit sıklığı; batı ülkelerinde yapılan çalışmalarda % 15 ile 20 oranında izlenirken ülkemizde yapılan çalışmalarda % 30 ile 40'lara kadar çıkmaktadır. Prevalansı 12-33/100.000'dir. Hastalık daha çok 10 yaşından sonra başlar ve erkeklerde görülür. Entezit ilişkili artrit hastalarının zaman içinde ankilozan spondilit veya inflamatuvar barsak hastalığına bağlı spondilartirit tablosuna dönüşme ihtimali vardır. Olguların yaklaşık % 60'ında HLA-B27 pozitif olarak saptanır. Aile hikayesinin pozitif olması ve HLA-B27 pozitifliğinin sık izlenmesi genetik yatkınlığı desteklemektedir (50, 58). Romatoid faktör ve ANA sıklıkla negatif izlenmektedir. Human lökosit antijen-B27 pozitifliği hastalığın tekrarlaması ve ankilozan spondilite dönüşme riskini göstermektedir (36, 75, 76). Hastalığın tanı kriterleri Tablo 6'da gösterilmiştir (50, 74).

Tablo 6. Entezit ilişkili artrit tanı kriterleri

Artrit ve entezit ikilisi yada artrit, entezitten biri ve aşağıdakilerden en az ikisinin olması;
1- Sakroiliak eklem hassasiyet ve/veya yangısal bel ağrısı
2- Erkek çocuklarda 6 yaşından sonra başlayan artrit
3- HLA-B27 pozitifliği
4- Ailede inflamatuvar barsak hastalığı ile sakroileit, entezit ilişkili artrit, ankilozan spondilit, reaktif artrit, akut anterior üveit öyküsü
5- Gözde ağrı, kırmızılık ve fotofobiyle birlikte anterior üveit

Entezopati tendonların kemiğe yapışma yerinde izlenen inflamasyondur. Çocukluk çağında topuk ağrısı yada ilişkili tendon bölgesindeki ağrı ve hasssiyet ile kendini gösterir. Sıklıkla; aşil tendonunda, tuberositas tibiada, plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerinde görülür. Entezopati nadiren diğer JİA alt gruplarında ve sağlıklı bireylerde de görülebilir (18).

Entezit saptanan hastalarda RF ve ANA negatifliği varlığında EİA düşünülmelidir. Eklem tutulumu sıklıkla alt ekstremitede ve oligoartiküler tiptedir.

Kalça, diz, ayak bileği, metatarsofalangeal eklemler en sık tutulan eklemlerdir. Eklem tutulumu genellikle asimetric olarak izlenmektedir. Kalça eklemının sık tutulması ile oligoartriküler JİA'dan ayırımı yapılır (33). Eklem semptomları non steroid antiinflamatuvar ilaçlara (NSAİİ) hızlı yanıt verir. Artropati tekrarlayıcı tarzda olabilir ve bazen de uzun süreli tam ya da parsiyel remisyonlar olabilir. Eklemlerde sekel oluşma riski diğer gruplara göre daha düşüktür (33, 76).

Entezit ilişkili artrit grubunda yapılan radyolojik incelemelerde sakroileit saptanabilmektedir. Sakroiliak eklem aralığında daralma, efüzyon, erozyon, skleroz, pelviste osteoporoz görülebilecek radyolojik bulgulardandır (30).

Ekstra-artiküler bulgular arasında anterior üveit, aort yetmezliği, aortit, kas güçsüzlüğü vardır. Hastalarının yaklaşık % 10-20'sinde akut semptomatik üveit görülmektedir. Anterior üveit sıklıkla tek taraflı ve tekrarlayıcıdır. Human lökosit antijen-B27 pozitif olan hastalarda akut anterior üveitin gelişme olasılığı daha yüksek izlenmektedir (18). Üveite bağlı glokom, bant keratopati, katarakt gelişebilir (77, 78).

JUVENİL PSÖRİATİK ARTRİT

Artrit ve psöriazis veya ailede psöriazis öyküsüne ek olarak daktilit veya tırnak değişiklikleri ile tanısı koyulur (30, 79). Eklem tutulumu sıklıkla diz, ayak bileği, el ve ayaklardaki küçük eklemlerde oligoartriküler veya poliartriküler şekilde başlar. Çoğunlukla asimetric eklem tutulumu izlenir. Kız cinsiyette erkek cinsiyetten daha sık saptanır (46, 80). Bifazik olarak başlangıç yaşının 1. piki okul öncesi döneme 2. piki ise orta ve geç çocukluk dönemine denk gelir (81).

Southwood ve ark. önerdiği juvenil psöriatik artrit tanı ölçütlerine göre: artrit ve tipik sedef plakları majör; daktilit, yüksük tırnak, sedefe benzer döküntü, ailede sedef öyküsünün bulunması ise minör kriter olarak kabul edilir. Kesin juvenil psöriatik artrit tanısı için 1 majör ve 3 minör ya da 2 majör kriter gerekmektedir. Olası tanı için ise 1 majör ve 2 minör kriter yeterlidir (82, 83).

Artrit, olguların % 50'sinde cilt lezyonlarından önce ortaya çıkar. Tipik olarak küçük eklemleri tutan asimetric oligoartrit veya poliartrit olarak başlar. Genellikle bir ya da birkaç parmağın metakarpofalangeal, proksimal ve distal interfalangeal eklemlerinde ve tendon kılıflarında inflamasyon vardır. Parmaklarda oluşan diffüz şişlik "sosis parmak" görünümünü geliştirir. Bu görüntü artritin yanına fleksör tenosinovitin eşlik etmesi ile oluşur. Sosis parmak görünümü hastaların % 20-40'ında

izlenmektedir (84). Bazı hastalarda ise RF pozitif poliartiküler JİA'dakine benzer şekilde simetrik poliartrit görülebilir. Hastaların bir bölümünde ise sakroileit tutulum olabilir. Sakroileit genelde tek taraflıdır. Juvenil psöriatik artritte aksiyel tutulum erişkinlere oranla azdır.

Juvenil psöriatik artritte sedef plakları ve tırnak değişiklikleri tipiktir. Etkilenen parmak tırnağında çukurcuklar (nail pitting) görülür. Sedef plakları, eklemlerin ekstansör yüzleri, saçlı deri ve perineye yerleşim gösterir (85). Ayrıca tırnaklarda yüksük tırnak, subungual hiperkeratoz, onikoliz şeklinde tipik değişiklikler görülür. Nadiren erüptif ve püstüler psöriazis yada psöriatik eritroderma gibi döküntüler de görülebilir (36, 86).

Juvenil psöriatik artritte sıklıkla kronik anterior üveit görülür. Akut anterior üveit ise daha büyük çocuklarda ortaya çıkmaktadır (81). Kronik ön üveit % 10 oranında görülmekte ve bunların % 60-70'inde ANA pozitif saptanmaktadır (25, 58, 87).

JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT LABORATUVAR BULGULARI

Juvenil idiyomatik artrit tanısı klinik bulgulara dayanır. Laboratuvar testlerinde inflamasyonu destekleyici değişiklikler izlense de bu değişiklikler tanısal değildir. Bu testler tanıyı desteklemek için kullanılmaktadır (18). Başlangıçta tam kan sayımı, sedimentasyon, CRP, ANA, RF ve HLA-B27 tetkiklerinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Juvenil idiyomatik artrit'da laboratuvar tetkiklerinde izlenen sedimentasyon ve CRP yüksekliği, lökositoz, trombositoz ve kronik hastalık anemisi inflamasyonun karakteristik bulguları olmakla birlikte bu sonuçlarda tanısal değillerdir (88).

Eritrosit sedimentasyon hızı; pıhtılaşmamış venöz kan içindeki eritrositlerin çökme hızı olarak tanımlanır. Sedimentasyon için 20 mm/h altı normal, 25 mm/h ve üzeri ise yüksek kabul edilir (89). Juvenil idiyomatik artritte hastalığın aktivitesini değerlendirmede ve izlemede değerlidir (18).

Hematolojik değerler; JİA inflamatuvar ve kronik bir hastalık olması nedeniyle hastalığın seyri sırasında değişiklikler göstermektedir. Genellikle kronik inflamasyona bağlı olarak demir ve demir bağlama kapasitesinin normal olduğu normokrom, normositer kronik hastalık anemisi izlenmektedir (44). Hematolojik değerler alt gruplara göre farklılık gösterebilir. Sistemik JİA'da orta-ağır derecede anemi izlenirken, oligoartiküler JİA'da hafif derecede anemi izlenebilir. Aktif hastalık

döneminde lökositöz tespit edilebilir. Periferik yaymada polimorfonükleer lökosit (PNL) hakimiyeti gözlenir. Sistemik JİA ve poliritiküler tip JİA'da trombosit değerleri de yükselebilir (18).

C-Reaktif Protein; karaciğer kökenli bir plazma proteindir ve inflamasyonun en duyarlı belirteçlerinden biridir. Doku hasarı veya enfeksiyonu takiben 24 saat içinde serum konsantrasyonunda yükselme izlenir. Özellikle hastalığın aktif döneminde CRP yüksek izlenmektedir (33).

İmmünglobulinler; hastalık aktivasyonu ile korelasyon gösterir. Aktif hastalık döneminde immünoglobulin düzeylerinde yükselme izlenirken, klinik düzelme ile gerileme izlenir. Persistan hipergammaglobulinemi, klinikte bozulma ve tedaviye yanıtızlığın belirtisidir (18). Aktif dönemde en çok yükselme İmmünoglobulin-M'de (IgM) izlenir. Bu yükselme romatoid nodül ve RF varlığı ile ilişkilidir (33).

Romatoid faktör; IgG'nin Fc kısmına karşı oluşan IgM cinsi antikordur (90). Romatoid faktör, JİA'lı çocukların % 5-10'unda pozitif saptanmaktadır. Hastalığın prognozu hakkında fikir vermektedir. Romatoid faktör pozitif olgularda klinik seyir daha şiddetli ve kötüdür. Aynı zamanda RF daha çok geç başlangıçlı poliartiküler tiplerde pozitif saptanmaktadır (33, 91). Juvenil idiyatik artrit için duyarlılığı yüksek fakat özgüllüğü düşük bir belirteçtir.

Anti nükleer antikor; hücre nükleus bileşenlerine karşı oluşan çoğu IgG yapısında olan ancak bazen IgA ve IgM yapısında da bulunabilen antikordur. Anti nükleer antikor; JİA'lı çocukların yaklaşık % 18'inde pozitif izlenmektedir (74, 92). Sağlıklı çocuklarda pozitiflik oranı % 4 civarındadır (30). Juvenil idiyatik artrit alt tiplerine göre pozitiflik oranı farklılık gösterir. Sistemik JİA'da ANA negatif saptanırken, oligoartriküler JİA tanılı ve erken yaştaki kız çocuklarında pozitiflik oranı % 65-80'e çıkabilir (18, 93). Anti nükleer antikor pozitifliği oligoartriküler JİA ve kronik anterior üveit birlikteliği açısından önemlidir.

Sinoviyal sıvı örnekleme, JİA'da rutin kullanılan tetkiklerden değildir. Monoartiküler JİA'lı olgularda septik artrit ayırıcı tanısı için kullanılabilir. Sinoviyal sıvıda lökosit sayısı artmıştır. Temel hücreler PNL ve mononükleer hücrelerdir. Şeker ve kompleman düzeyi düşük izlenmektedir (33, 90).

Human lökosit antijenlerinin; oluşması majör histokompatibilite kompleks adında bir gen bölgesinin kontrolü altındadır. Bu gen bölgesinin lokuslarında farklı

HLA antijenlerinden sorumlu allel genler mevcuttur. Human lökosit antijeni; HLA allelleri ve ürünleridir. Juvenil idiyopatik artrit alt grupları ve HLA grupları arasında ilişki mevcuttur. Oligoartiküler ve poliartiküler JİA, HLA-DR4 ile ilişkilidir. Entezit ilişkili artrit tanılı % 70’inde HLA B-27 pozitif izlenmektedir (66).

JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT GÖRÜNTÜLEME BULGULARI

Görüntüleme yöntemleri JİA için tanısal değildir. Radyolojik incelemeler, tanıyı desteklemek ve hastalık aktivitesini, tedavi yanıtını izlemek bazende komplikasyonları değerlendirmek için kullanılır. İlk tercih edilen görüntüleme yöntemi direkt grafidir. Ancak direk grafi inflamasyonu göstermede maalesef yetersiz kalmaktadır (94). Eklem hasarının derecesinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi için sıklıkla manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ultrasonografi (USG) ve nadiren bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılmaktadır.

Görüntülemelerde erken hastalık döneminde; intrartiküler sıvı artışı ve periartiküler yumuşak dokuda şişlik izlenmektedir. Sinoviyal hipertrofi sonucunda eklem aralığında genişleme, eklem çevresinde kemik dokuda osteoporoz da görülebilir (93). Metakarp ve metatarsların etrafında yeni kemik oluşumları izlenebilir (46). Bu yeni kemik oluşumlarına bağlı parmak ortalarında görülen genişleme JİA için karakteristik bir bulgudur (50).

Geç dönemde gözlenen radyolojik değişiklikler ise; erozyonlar, eklem aralığındaki daralma, subluksasyon, ankiloz şeklindedir (93). Ankiloz, parmaklarda ve servikal vertebralarda sık izlenmektedir. Kalça, bilek, omuz gibi büyük eklemlerde subluksasyonlar izlenebilir. Uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı femur başı aseptik nekrozu ve osteoporoz sonucunda özellikle femurun suprakondiller bölgesinde kırıklar görülebilmektedir (33, 50).

Ultrason, kolay uygulanabilir olması ve radyasyon maruziyeti olmaması gibi nedenlerle diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha avantajlıdır. Ancak yapan kişiye bağımlı olması ve kontrol görüntülemelerin farklı klinisyenler tarafından uygulanabilmesi nedeniyle yanlış ve farklı sonuçlar verebilmektedir. Ultrasonografide sinoviyal hipertrofi, efüzyon, kıkırdak hasarı, erozyon, tenosinovit ve entezopati gibi inflamasyonun sekonder sonuçları izlenebilir (95). Ultrason, sinoviyal kalınlaşmayı ve efüzyonu göstermede direk grafiye göre daha etkilidir. Aynı zamanda intrartiküler sıvının görüntülenmesinin zor olduğu omuz, kalça gibi eklemlerde avantajlıdır.

Ultrason eklem içi steroid enjeksiyonlarında tedavi uygulamaya yardımcıdır (94).

Manyetik rezonans görüntüleme, intraartiküler anormalliklerin değerlendirilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha başarılıdır. Muayene ve diğer görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyen erken eklem değişiklikleri ve sinovitin gösterilmesinde yardımcıdır. Sinoviyada düzensizlik, kalınlaşma, hipertrofi ve ödemi göstermede yüksek hassasiyete sahiptir. Kemik iliği ödemi gösteren tek görüntüleme yöntemi MRG'dir (33, 96).

JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT TANISI VE AYIRICI TANISI

Juvenil idiopatik artrit tanısı klinik ölçütlere dayanmaktadır. Tanısal bir testin olmaması ve tablonun geç oturması nedeniyle hastalar kliniğin başlangıcında farklı tanıları alabilmektedirler. Tanı için patognomonik bir bulgu yoktur. Klinik sınıflandırma kriterleri kullanılarak ve diğer eklem hastalıklarının dışlanması ile tanı koyulur.

Çocuk çağındaki poliklinik başvurularının önemli bir kısmını eklem ağrıları oluşturmaktadır. Ağrı ile gelen hastalarda ortopedik, hematolojik, endokrin, enfeksiyöz ve metabolik nedenler, diğer romatolojik hastalıklar ve beslenme ile ilgili sıkıntılar incelenmelidir (97). Artrit ile artralji ayırımı yapmak ağrının inflamatuvar bir sebepten olup olmadığını anlaşılması için en önemli faktördür (98).

Artrit; eklem şişliği, ısı artışı, hassiyet, hareket kısıtlılığı ve hareketle oluşan ağrı olarak tanımlanmaktadır. Artrit, eklem inflamasyonunu gösteren özgün bir bulgudur. Artralji ise inflamasyonun eşlik etmediği ağrı olarak tanımlanır. Eklem ağrısı şikâyeti ile gelen bir çocukta artrit ile artralji ayırıcı tanısını yapmak, ağrının inflamatuvar bir sebepten olup olmadığını anlamak gerekir.

Eklem ağrısının nedenleri oldukça çeşitlidir. Doğru tanı için, dikkatli bir öykü almak ve detaylı fizik muayene yapmak önemlidir. Eklemde ağrı yapabilecek enfeksiyon, malignite, travma ve reaktif artrit gibi durumlar JİA tanısından önce dışlanmalıdır. Juvenil idiopatik artrit tanısında dışlanması gereken durumlar Tablo 7'de verilmiştir (26).

Tablo 7. JİA tanısında dışlanması gereken hastalıklar

Reaktif	Poststreptokokkal romatizmal ateş (ARA) Serum hastalığı Reiter sendromu
İnflamatuvar	İnflamatuvar bağırsak hastalığı Sarkoidoz
Enfeksiyöz	Septik Artrit Postenfeksiyöz toksik sinovit Viral etkenler Lyme hastalığı Osteomyelit Sakroileit Bakteriyel diskrit
Sistemik	Sistemik lupus eritematozus Henoch-schönlein purpurası Serum hastalığı Dermatomyozit Mikst konnektif doku hastalığı Progresif sistemik skleroz Periyodik ateş sendromları Psöriyazis Kawasaki hastalığı Behçet hastalığı
Malignite	Lösemi Nöroblastom Malign kemik tümörleri (osteosarkom, ewing tümörü, rabdosarkom)
Benign kemik tümörleri	Osteoid osteom Osteoblastom
İmmün yetmezlik	Yaygın değişken immün yetmezlik
Travma	

Juvenil idiyopatik artrit tanısı için, inflamatuvar eklem hastalığını düşündüren öykü ve fizik muayene bulgularının olması gerekmektedir. Tanı klinik sınıflandırma kriterleri kullanılarak ve diğer nedenlerin dışlanması ile koyulur. Klinik ölçütlere ek olarak; tam kan sayımı, akut faz göstergeleri, ANA, RF, HLA B27, üveit değerlendirmesi yardımcı parametrelerdendir. Tipik laboratuvar anormallikleri olan sedimentasyon ve CRP yüksekliği, lökositoz, trombositoz ve kronik hastalık anemisi sık izlenmektedir (33, 88).

JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT TEDAVİSİ

Juvenil idiyopatik artrit tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir. Tedavi ekibinde; pediatrik romatoloji, göz hastalıkları, çocuk psikiyatristi, fizik tedavi ve ortopedi uzmanlarının ve ayrıca fizyoterapistin bulunması gerekmektedir. Hasta ve hasta yakını da tedavi sürecinde aktif olarak yer almalıdır (59, 98).

Juvenil idiyopatik artrit tedavisindeki amacımız; inflamasyonu ve hastalık aktivitesini baskılamak, ağrıyı azaltmak, eklem hasarına engel olmak, eklem hareketi ve fonksiyonunu korumak, kas gücü ve kütlelerini korumak, en önemlisi uzun dönemde normal büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır. Hastalık alt tipine, eklem hasarına ve klinik bulgulara göre tedavi planlanmalıdır (59, 99). Aktif hastalık dönemindeki hastalar, aktivite baskılanana kadar 3 ay aralıklarla yakın takip edilmelidir. Takipler; klinik duruma, aktiviteye ve yaşam kalitesine göre 1-6 aylık aralıklarla düzenlenmelidir (99-101). Medikal tedavinin yanında fizik tedavi ve psikososyal destekte temel tedavide yer almalıdır (59). Spesifik egzersiz tedavisinin yanında spor aktiviteleri de bulunmalıdır. Kas gücünün desteklenmesi ve eklem hareketlerinin korunmasına için koşu, yüzme ve bisiklet sürme gibi sporlar fiziksel aktivitelere eklenmelidir (102).

Juvenil idiyopatik artrit patogenezi henüz tam olarak açıklanamadığı için hastalığı tamamen ortadan kaldıracak bir tedavi mevcut değildir. Tedavi amacı hastalığı remisyona sokmaktır. Son yirmi yıl içinde kullanıma giren biyolojik tedavi seçenekleri sayesinde tedavi başarısı artmıştır. Biyolojik ajanların tümü etyopatogeneze yönelik olarak üretilmiş olan anti-TNF, IL-1 ve IL-6 karşıtı ilaçlardır (99-101, 103-106).

Medikal tedavi seçenekleri basamak tedavisi şeklinde uygulanmalıdır. Tedavide birinci basamak olarak NSAİİ, fayda görmeyenlerde ise ikinci basamak tedaviler tercih edilmelidir. Tablo 8'da tedavi algoritması ve ilaçlar gösterilmiştir (107).

Tablo 8. Tedavi algoritması

1. Birinci basamak tedavi
NSAİİ
2. İkinci basamak tedavi
A) Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (DMARDs)
Metotreksat (MTX) Sülfasalazin
B) Sitotoksik ilaçlar
Siklosporin Siklofosamid Klorambusil
C) Glukokortikoidler
D) Biyolojik ajanlar
Etanercept İnfliximab Adalimumab Anakinra Tosiluzumab Kanakinumab Ritüksimab Rilonacept Abatasept
3. Fizik tedavi
4. Cerrahi tedavi

Birinci Basamak İlaçlar

Birinci basamak tedavide NSAİİ bulunmaktadır. Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar başlangıç ve idame tedavide oldukça sık kullanılmaktadır. Bu grup içinde en sık ibuprofen, indometazin, tolmetin, naproksen sodyum kullanılmaktadır.

Non-steroid anti inflamatuvar ilaçlar düşük dozlarda kullanıldıklarında analjezik etki gösterirken, yüksek dozlarda kullanıldıklarında antiinflamatuvar etki gösterirler

(103, 108). Oligoartritli hasta gruplarının NSAİİ ile ağrı ve inflamasyon kontrolü sağlanabilmektedir. Ancak poliartiküler ya da sistemik JİA'lı gruplarda NSAİİ ile yeterli kontrol sağlanamamaktadır (109).

Birinci basamak tedavi olan NSAİİ'nin gastrointestinal, renal sistem, hepatik ve santral sinir sistemi üzerine yan etkileri görülebilmektedir. Yan etkiler en sık gastrointestinal sistem üzerinde izlenmektedir. Gastrit, gastrointestinal sistemde kanama ve anoreksi izlenebilmektedir. Özellikle yüksek doz NSAİİ alan hastalarda bu yan etkilerle daha sık karşılaşmaktadır. Bu yüzden bu hastaların yakın takip edilmesi gerekmektedir (107). Tablo 9'da en sık kullanılan NSAİİ ilaçların doz ve kullanım aralıkları verilmiştir.

Tablo 9. Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar ve dozları

İlaç Adı	Doz	Kullanım Aralığı
Salisilik Asit Türevleri		
Asetil salisilik asit	80-100 mg/kg/gün	2-4 doz/gün
Propiyonik Asit Türevleri		
Naproksen	10-20 mg/kg/gün	2 doz/gün
İbuprofen	30-40 mg/kg/gün	3-4 doz/gün
Ketoprofen	2-4 mg/kg/gün	3-4 doz/gün
Asetik Asit Türevleri		
İndometazin	1.5-3 mg/kg/gün	3 doz/gün
Tolmetin	20-30 mg/kg/gün	3-4 doz/gün
Sulindak	4-6 mg/kg/gün	2 doz/gün
Diklofenak	2-3 mg/kg/gün	3 doz/gün

İkinci Basamak İlaçlar

Juvenil idiopatik artrit tanılı hastaların büyük bir kısmı ikinci basamak tedaviye ihtiyaç duymaktadır. Bu basamakta DMARDs'lar, sitotoksik ilaçlar, glikokortikoidler ve biyolojik ajanlar yer almaktadır.

DMARD (Hastalık Modifiye Edici İlaçlar)

Bu gruptaki ilaçlar, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar, olarak adlandırılır. Metotreksat (MTX), antimalariyal ilaçlar, sülfasalazin, leflunomide, altın tuzları ve D-penisilamin DMARDs grubundaki ilaçlardır. Bu ilaçların çoğu radyolojik progresyonu geciktirir. Ancak yalnızca MTX ve sülfasalazinin JİA tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Grup içinden sık tercih edilen ilaç metotreksattır (110). Hastalık modifiye edici ilaçlar ve dozları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. DMARD grubu ilaçlar ve dozları

Adı	Dozu	Kullanım Sıklığı
Sulfosalazin	50 mg/kg/gün	2-3 doz/gün
Metotreksat	10 mg/m ² /hafta	Haftada bir
Altın Tuzları	0.75-1 mg/kg/hafta	Haftada bir
Hidroksiklorokin	5-7 mg/kg/gün	2 doz/gün
D-Penisilamin	10 mg/kg/gün	2 doz/gün

Hastalık modifiye edici ilaçlar içinde en çok tercih edilen MTX, dihidrofolat reduktaz inhibisyonu ile folik asitin aktif koenzim formu olan tetrahidrofolik asite dönüşümünü engeller (111). Ayrıca T ve B lenfositlerin proliferasyonunu, IL-1 aktivitesini, lökotrien yapımını ve antikor sentezini inhibe eder (112). Metotreksat; oral, subkutan veya intramüsküler olarak uygulanabilir. Çoğunlukla tedavi yanıtı 2-3 hafta içinde alınmaktadır. Bulantı ve iştahsızlık en sık görülen yan etkiler olmakla beraber, karın ağrısı, hepatik sistem etkileri, oral ülserler ve kemik iliği depresyonu izlenebilmektedir (113). Yan etkilerin kontrolü için tedaviye folik asit eklenmesi önerilmektedir (112). Tedavi süresince hastalar karaciğer fonksiyon testleri, albümin seviyesi, protrombin zamanı ve tam kan sayımı ile düzenli aralıklarla takip edilmelidir (112, 113). Metotreksata en iyi yanıt veren grup oligoartiküler JİA'dır. Poliartiküler JİA hastalarında da steroidle kombine ederek veya tekli tedavi kullanılmaktadır (114).

Sülfasalazin de MTX gibi JİA'da etkisi kanıtlanmış DMARDs grubu ilaçlardandır. Sülfasalazin temel kullanım yeri inflamatuvar bağırsak hastalıklarıdır. Ancak poliartiküler, oligoartiküler JİA ve entezit ilişkili artrit vakalarında da kullanılmakta ve yanıt alınmaktadır (115). Tedavi yanıtı 6-8 hafta sonra

görülmektedir. Allerjik reaksiyonlar, kemik iliği baskılanması, sindirim sistemi şikayetleri, geriye dönüşlü oligospermi, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi yan etkileri mevcuttur (58, 115). Sistemik JİA grubunda yan etki riski arttığı için kullanımı sırasında dikkatli olunması önerilmektedir (111).

Sitotoksik İlaçlar

Juvenil idiopatik artrit tedavisinde çok sık olmasada kullanılmakta olan ikinci basamak ilaç gruplarındandır.

Bu grupta bulunan siklosporin A; T hücre aktivasyonunu inhibisyonu ile sitokin üretimini baskılar. Siklosporin A'nın hem oluşmuş kemik hasarını azalttığı hemde yeni kemik hasarı oluşumunu engellediği düşünülmektedir.

Siklofosfomid de sitotoksik ilaç grubunda olup diğer tedavilere yanıt alınamayan dirençli JİA olgularında nadiren kullanılmaktadır. Yan etki olarak oral ülserler, gastrik irritasyon, bulantı, sistit ve kemik iliği depresyonu izlenebilmektedir (15, 36).

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler antiinflamatuvar ve immünsüpresyon etkileri ile hastalığın çeşitli aşamalarında farklı yollar ile kullanılabilirler. Antiinflamatuvar etkisi en yüksek ilaç gruplarındandır. Ancak yan etkileri oldukça fazladır. Bunun yanında destrüktif eklem hasarını da belirgin olarak önleyememektedirler.

Steroidler JİA tedavisinde tek başına veya diğer ilaçlarla kombine edilerek kullanılabilirler. Ciddi sistemik hastalıkta ve hastalığın erken döneminde asıl tedaviye yanıt alınana kadar köprü tedavisi olarak kullanılırlar. Steroidler; oral, intravenöz, intraartiküler ve oftalmik solüsyon olarak kullanılabilirler. Üveit için oküler, persistan tek eklem tutulumunda ise intraartiküler olarak kullanılabilirler (70).

Uzun süre ve yüksek doz sistemik steroid kullanımına bağlı olarak cushing sendromu, büyüme gelişme geriliği, glukoz intoleransı, hiperglisemi, aşırı kılınma, immünsüpresyon, katarakt ve glokom, adrenal baskılanma, peptik ülser, hipertansiyon, kemiğin avasküler nekrozu, osteopeniye bağlı patolojik kemik kırıkları gelişebilir. Bu yüzden mümkün oldukça uzun süreli sistemik steroid kullanımından kaçınmak gerekir. Aktif dönem kontrol altına alındıktan sonra düşük doz ya da gün aşırı kullanım ile yan etkiler azaltılabilir (8, 103, 116).

Biyolojik ilaçlar

Juvenil idiopatik artritte kullanılan tedavilerin aktif hastalığı baskılamada ve uzun dönem kalıcı eklem hasarlarını engellemekte yeterli olmaları nedeniyle yeni tedavi seçeneklerinin arayışı başlamıştır. Son yirmi yıl içinde uzun dönem sekel sıklığının ve aktif hastalık oranını azaltmak amacıyla biyolojik ilaçlar tedavide yer almaya başlamıştır. Juvenil idiopatik artritli hasta gruplarında 3-6 aylık basamak tedavilere rağmen yanıt alınamamışsa biyolojik ajan kullanımı düşünülmelidir.

Juvenil idiopatik artrit patogenezinde sitokinler rol oynamaktadır. Henüz bilinmeyen bir nedenle hastalık gelişimi sırasında doku makrofajları uyarılır. T hücre yanıtında bozulma ile yüksek miktarda proinflamatuvar sitokinler salınır. Bu sitokinlerden özellikle TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 inflamatuvar sürecin oluşumundan sorumludur. Tümör nekroz faktör-alfa özellikle sinovitten ve yangısal olaylardan, IL-1 eklem yıkımından, IL-6 ise hastalarda oluşan ateş ve döküntü gibi sistemik bulgulardan sorumludur. Biyolojik ajanlar bu sitokinlere yönelik üretilmektedir. Etki mekanizmalarındaki farklılıklar yüzünden ilaç seçimi JİA alt grubuna göre yapılmalıdır.

Tedavide biyolojik ajan tercih edilen hastaların yan etkiler açısından tedavi öncesinde ve sırasında düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Bu ilaçların immünsupresif etkileri nedeniyle tedavi başlamadan önce tüberküloz ve hepatit B taraması yapılmalıdır.

Ancak bu ajanların, uzun dönem güvenlik verilerinin yeterli olmaması ve maliyeti nedeniyle çocuk hasta gruplarında kullanımı sınırlıdır. Juvenil idiopatik artrit tedavisinde günümüze kadar bilinen 15'ten fazla biyolojik ajan üzerinde randomize kontrollü çalışma yapılmıştır. Farklı birçok ilaç grubu tanımlanmıştır. Juvenil idiopatik artritte kullanılan biyolojik ajanlar etki mekanizmaları Tablo 11' de gösterilmiştir (8, 99-104, 106, 108, 112, 113, 116-118).

Tablo 11. Biyolojik ajanlar, etki mekanizması ve dozları

İlaç	Mekanizma	Doz
Etanersept	TNF baskılanması, füzyon protein TNF Reseptör baskılanması	0,8 mg/kg/hafta ya da haftada iki kez 0,4 mg/kg (en üst doz 50 mg/hafta)
İnfliksimab	TNF baskılanması; anti-TNF monoklonal kimerik antikor	5-10 mg/kg/ay (en üst doz 200 mg/ay)
Adalimumab	TNF baskılanması, anti TNF monoklonal antikor	<30kg 20mg/2 haftada bir, > 30kg 40mg/2 haftada bir, 24 mg/m ² /14 gün
Anakinra	IL1-reseptör karşıtı	2-10 mg/kg/gün (en üst doz 200 mg/gün)
Kanakinumab	IL-1 inhibitör, anti IL-1beta monoklonal antikor	<40 kg: 4-6 mg/kg/ 4-8 hafta, >40kg: 150-300 mg/doz/4-8 hafta
Rilonacept	IL-1 baskılanması; çözünebilir füzyon proteini	2.2-4.4 mg/kg/hafta
Tosilizumab	IL-6 reseptör antagonist	≤ 30 kg, 12 mg/kg/2-4 hafta ≥ 30 kg, 8 mg/kg/2-4 hafta (en üst doz 400 mg)
Abatasept	T hücre kostimulatörü; çözünebilir füzyon proteini	10 mg/kg /4 hafta (en üst doz 500 mg)
Ritüksimab	CD20 antijen baskılanması	375 mg/m ² /hafta, 4 hafta süre ile (en üst doz 500 mg)

Anti-TNF Tedavi

Adalimumab, etanersept ve infliksimab anti-TNF grubunda en sık kullanılan ajanlardır. Sıklıkla tedaviye dirençli hastalar ve aktif sakroileti olan hastalara önerilmektedir (70).

Etanersept, anti-TNF grubunda yer alan ve ilk üretilen biyolojik ajandır.

Rekombinant insan TNF reseptör proteinidir. Tedavi yanıtı genellikle ikinci ya da üçüncü dozdan sonra ortaya çıkmaktadır (119). Enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyon ve sistemik enfeksiyon, tüberküloz riskinin artması yan etkilerindedir. Bu nedenle riskli hasta grubunda izoniazid profilaksisi uygulanması önerilmektedir (120).

İnfliksımab ise kimerik bir monoklonal antikordur. Etanerceptten farklı olarak hem soluble hem de hücre üzerindeki TNF reseptörlerine etki etmektedir. Tedavi yanıtı bir ay içerisinde ortaya çıkmaktadır. İnfliksımab ve metotreksat kombinasyonu ilaç etkinliğini arttırmaktadır (121).

Adalimumab ise insan monoklonal antikordur ve anti-TNF grupta yer almasına rağmen sitotoksik özelliği de bulunmaktadır. İnfliksımab gibi metotreksat ile birlikte kullanımını etkinliği arttırmaktadır (122).

İnterlökin-1 Antagonistleri

İnterlökin-1 yüksek proinflamatuvar bir sitokindir. Anakinra, rilonasept, kanakinumab IL-1 antagonistleri grunundadır.

Anakinra insan rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. Reseptör düzeyinde bağlanarak IL-1 aktivitesini azaltır. Enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar sık izlenmektedir (8, 103, 116).

Kanakinumab ise monoklonal antikordur. İnterlökin-1 izoformu gibi davranarak sitokinin etkinliğini azaltır (121).

Rilonasept IL-1 sinyalini inhibe eden rekombinan füzyon proteinidir. İnterlökin-1 reseptörün ekstrasellüler domaini ile IgG1'in Fc kısmını içeren dimerik füzyon proteinidir (122).

İnterlökin-6 Antagonisti

Tosilizumab monoklonal IL-6 reseptör antikordur. Tedaviye yanıtı sistemik JİA'da ve poliartiküler JİA'da kullanımını onaylanmıştır. Tek başına ya da metotreksat ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir (123, 124).

T ve B Hücreleri Hedef Alan Tedaviler

Abatasept sitotoksik T lenfositleri üzerinden etki etmektedir. Poliartiküler JİA'lı olgularda altı yaşından sonra tercih edilmektedir (121).

Ritüksımab ise CD20 reseptörünü hedef alan monoklonal antikordur. B hücre apoptozunu artırarak matür B hücre sayısını azaltır (125).

Fizik Tedavi

Juvenil idiopatik artritte eklem fonksiyonlarının ve kas gücünün korunması ile sekel riski azaltılabilmektedir. Uzun dönem etkilerden korunmak için hastalara erken dönemde fizik tedavi önerilmektedir (110).

Cerrahi Tedavi

Uzun dönemde ciddi eklem deformitesi gelişmiş ise büyüme tamamlandıktan sonra erişkin dönemde nadiren cerrahi tedavi planlanabilmektedir (110).

Psikolojik Tedavi

Juvenil idiopatik artrit kronik bir hastalık olması, takip ve tedavisinin uzun sürmesi nedeniyle yaşam kalitesini arttırmak için psikolojik destek fayda sağlamaktadır. Morbiditeler, eklem deformitesi ve devamlı ilaç kullanımı çocuklar üzerinde olumsuz etkiye neden olabilmektedir (110).

HASTALARIN İZLEMİ VE DEĞERLENDİRİLMESİ

Son yıllarda JİA'da hastalık aktivitesinin ve tedavi sonuçlarını değerlendirme ve klinik takibi kolaylaştırmak için çeşitli ölçme yöntemleri standardize edilerek kullanılmaya başlanmıştır. Bu konuda; JAFAR (Jüvenil Arthritis Functional Assesment Report), JAFAS (Jüvenil Arthritis Functional Assesment Scala), JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score) ve CHAQ (Childhood Health Assesment Questionnaire) ölçme yöntemleri kullanılmaktadır (126).

Hastalığın güncel kliniğini tanımlamak için alevlenme, minimal aktif hastalık, inaktif hastalık ve klinik baskılanma gibi tanımlamalar kullanılmaktadır (100, 103). Bu amaçla kullanılan, American College of Rheumatology Pediatric (ACR) ölçütleri tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve takip sürecinde çok önemlidir. Ancak ACR ölçütleri; hastalar arasındaki yanıtı karşılaştırmada, aktif hastalık sırasındaki ölçümlerde yetersiz kalmaktadır (100, 101). İnaktif hastalık ve klinik remisyon tanımlamaları Tablo 12'de gösterilmiştir (126).

Tedavi sonuçlarını değerlendirmede kullanılan diğer bir ölçme yöntemi olan JADAS tedavi yanıtını devamlı olarak değerlendirmeye olanak sağlamaktadır. Çocuklarda hastalık aktivitesini değerlendirmek için 2009 yılında tanımlanmıştır. Ancak aktif hastalığı tanımlama ve oligoartiküler JİA'yı değerlendirmede yetersiz kalmaktadır (99, 104). Hasta ve doktor görsel analog skalası, aktif eklem sayısı ve

sedimentasyon hızı JADAS'ta değerlendirilen parametrelerdendir.

Bu ölçüm yöntemlerine ek olarak günlük etkinliklerin yapılabilirliğini değerlendirmek için de testler oluşturulmuştur. Bunlara örnek olarak çocukluk çağı sağlık değerlendirme ölçeği CHAQ gösterilebilir. Fonksiyonel durumu gösteren en sık kullanılan ölçüm yöntemidir (105). Altı ay ile 18 yaş arasındaki tüm çocuklara uygulanabilir (106, 127, 128). Sekiz alt bölümden ve 30 sorudan oluşmaktadır. Bu 8 ana bölüm; giyinme ve kişisel bakım, ayağa kalkma, yemek yeme, yürüme, vücut bakımı, uzanma, tutma ve diğer aktiviteler şeklindedir.

Tablo 12. JİA'da inaktif hastalık ve remisyon tanımlamaları

Ölçütler	1. Aktif artrit olmaması* 2. Ateş, döküntü, serozit, splenomegali veya yaygın LAP olmaması 3. Aktif üveit olmaması 4. Normal ESH ve/veya CRP 5. Hekim global değerlendirmesinde hastalık aktivitesi olmaması 6. Sabah tutukluğu \leq 15 dakika
İnaktif Hastalık	Hasta yukarıdaki tüm ölçütleri karşılıyor ise
Tedavi Altında Klinik Remisyon	Tedavi almakta iken en az 6 ay boyunca inaktif hastalık var ise
Tedavisiz Klinik Remisyon	Tedavi almıyor iken en az 12 ay boyunca inaktif hastalık var ise
<i>*Aktif artrit (ACR tanımı): Eklem şişliği (kemik genişlemesine bağlı olmayan) ve eklem hareket kısıtlılığı (hareketle ağrının ve/veya duyarlılığın eşlik ettiği) Daha önce geçirilmiş fakat şimdi inaktif olduğu düşünülen artrite ikincil hasara veya travma gibi romatizmal olmayan sebeplere bağlı oluşan eklem hareket kısıtlılığı, ağrı ve duyarlılığı bunun dışında tutulmuştur.</i>	

Juvenil idiopatik artrit yıllar içinde aktif ve inaktif hastalık döngüleri ile seyreden kronik bir hastalıktır (100). Çok kısıtlı bir hasta grubu ilaçsız kalıcı remisyonla ulaşabilir (129). Son dönemlerde, hastalığın erken dönemlerinde uygulanan eklem içi steroid enjeksiyonları, metotreksat ve biyolojik ajanlar hastalığın prognozunu büyük

ölçüde iyileştirmiştir. Bu klinik yaklaşım sayesinde fiziksel engellilik oranının düştüğü gösterilmiştir. Buna rağmen halen pek çok hasta, özellikle de poliartiküler gruptaki hastalar, uzun yıllar boyunca aktif hastalık ile mücadele etmektedir. Benzer şekilde sistemik JİA grubunda yer alan bazı hasta gruplarında da erişkin hayatta da devam eden poliartiküler faza ilerleyiş izlenmektedir (129, 130).

Erken dönemde kalça ve el bileği tutulumu, RF pozitifliği ve aktif hastalık döneminin uzun sürmesi JİA'da kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (129, 130). Oligoartiküler JİA grubu diğer gruplar içinde daha iyi prognoza sahipken, RF pozitif poliartrit ve entezit ilişkili artrit hastaları tüm gruplar ile kıyaslandığında daha kötü prognoza sahiptir (131).

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız 2010-2022 yılları arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Çocuk Romatoloji Polikliniği'nde JİA tanısı ile izlenen hastaların demografik ve klinik verilerinin retrospektif değerlendirilmesine dayanmaktadır.

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.09.2023 tarih ve 60116787-020-423923 sayılı onay kararı alındıktan sonra yapılmaya başlanmıştır.

Çalışmamıza; Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Çocuk Romatoloji Polikliniği'nde JİA tanısı ile takip edilen hastalar dahil edildi. Hastaların hastane bilgi işlem sisteminde kayıtlı elektronik dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Çalışmada 350 hasta dosyası incelendi ve çalışma kriterlerini karşılayan 283 hasta çalışmaya dahil edildi. Elektronik dosyasında veri yetersizliği bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

En az bir eklem tutulumu şikayeti olan ve bu şikayetleri 16 yaşından önce başlayan, en az 6 hafta boyunca devam eden hastalar ILAR kriterleri dahilinde JİA olarak değerlendirildi. Artrit etyolojisi araştırılırken ARA, reaktif artrit, septik artrit, malignite, inflamatuvar bağırsak hastalığı tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR) kriterlerine göre JİA tanısı alan hastalar aynı kriterler dahilinde alt gruplara ayrıldı. Hastalığın ilk altı ayında 4 ve daha az eklem tutulumu olanlar oligoartiküler, 5 ve üzeri eklem tutulumu olanlar poliartiküler JİA olarak sınıflandırıldı. Oligoartiküler JİA tanılı hastalar, izlem süresi boyunca 4 ve daha az eklem tutulumu ile seyrettiyse persistent (sürekli) oligoartiküler JİA, ilk altı aydan sonra 5 ve üzeri eklem tutulumu ile seyrettiyse extended (uzamış) oligoartiküler JİA olarak tanımlandı. Aynı şekilde poliartiküler JİA'lar da en az 2 kez bakılan RF pozitifliği ve/veya bir kez bakılan anti-CCP değeri pozitifliğine göre RF pozitif ve negatif olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. En az 2 haftadır devam eden ateş ve en az bir eklem tutulumuna ek olarak eritematöz döküntü, yaygın lenfadenopati, serözit ve hepatomegali ve/veya splenomegali bulgularından en az 2 tanesi olan hastalar sistemik JİA olarak kabul edildi. Artrit ve entezit birlikteliği olan yada entezit ve artrit bulgularından biri olup ve bunlara eşlik eden sakroiliak eklem hassasiyeti, HLA-B27 pozitifliği, 6 yaşından büyük erkek hasta, akut anterior üveit yada aile öyküsü (inflamatuvar bağırsak hastalığı ile sakroileit, entezit ilişkili artrit, ankilozan spondilit,

anterior üveit, reaktif artrit) durumlarından 2 tanesi olup ancak, RF pozitifliği olmayan hastalar entezit ilişkili artrit olarak değerlendirildi. Artrit ve psöriazisi olan yada artrite eşlik eden daktilit, tırnak değişiklikleri yada birinci derece akrabalarda psöriazis öyküsü bulgularından en az 2'si bulunan hastalar da psöriatik artrit olarak kabul edildi (50).

Hastaların; cinsiyeti, semptom yaşı, tanı yaşı, semptom ile tanı yaşı arasındaki gecikme süresi, aile öyküsü, tanı anında tutulum gösteren eklem ve eklem sayıları, eşlik eden sistemik bulguları, göz bulguları, radyolojik bulguları, laboratuvar bulguları, MEFV mutasyonlarına yönelik genetik sonuçları, hastalık süresince kullandığı ilaçları, takip süreleri ve son klinik durumları incelendi. Bu bilgiler elektronik ortamda tablo formunda kaydedildi.

Tanı anındaki hemoglobin (g/dl), sedimentasyon (mm/h), beyaz küre (K/uL), trombosit (K/uL), CRP (mg/dl) değerleri, ANA (1/100 pozitif-negatif), RF (IU/ml), Anti-CCP (pozitif-negatif) ve HLA B27 sonuçları değerlendirildi. Romatoid faktör 0-12 IU/ml arası normal, 12 IU/ml'nin üstü pozitif kabul edildi. Hastalardan tanı anında gönderilmiş olan MEFV mutasyon sonuçları kaydedildi.

Göz muayene değerlendirme sonuçlarına göre üveit varlıkları, üveanın tutulduğu anatomik bölgesine göre ön, orta, arka ve pan üveit olarak kaydedildi.

Hastalara verilen; NSAİİ, kortikosteroid, hastalık modifiye edici ilaçlar (metotreksat, sülfasalazin) ve biyolojik ajan (etanersept, infliksimab, adalimumab, tocilizumab, anakinra, kanakinumab) tedavileri not edildi.

Tüberkülin cilt test (PPD) sonuçlarına göre anti tüberküloz tedavi kullanıp kullanmadıkları kaydedildi.

Aktif hastalık ve inaktif hastalık durumları son vizit kayıtlarına göre değerlendirildi. İnaktif hastalık durumunda olanların ayrıca ilaçlı ve ilaçsız remisyonda olma durumları belirlendi. Aktif artrit bulgusu olmayan, ateş, lenafadenopati, döküntü, serözit, splenomegalisi olmayan, aktif üveit saptanmayan, laboratuvar değerlerinde sedimentasyon (<20 mm/h) ve CRP (<5 mg/dl) değerleri negatif olan, sabah tutukluğu olmayan, klinik değerlendirmemize göre hastalık aktivitesi olmayan hastalar inaktif hastalık döneminde kabul edildi. İnaktif hastalık döneminde olarak değerlendirdiğimiz hastalar; tedavi almakta iken en az 6 aydır semptomsuz ise ilaçlı remisyonda, tedavi almıyor iken en az 12 aydır semptomsuz ise

ilaçsız remisyon olarak tanımlandı (126).

Verilerin analiz aşamasında SPSS 25.0 (IBM SPSS Statistics 25 software (Armonk, NY: IBM Corp.)) paket programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama \pm standart sapma, ortanca (IQR: 25. ve 75. yüzdeler), en küçük-en büyük değerler; kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ise sayı ve yüzde değerleri kullanılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Kolmogorov Smirnov testi, varyans homojenliklerinin incelenmesinde ise Levene testi kullanılmıştır. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında t testi, parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıklarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans analizi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Hastalık gelişimine etki eden faktörlerin incelenmesinde ise Lojistik Regresyon yöntemi kullanılmıştır. Tüm incelemelerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Yapılan çalışmaya toplamda 283 hasta dahil edilmiştir. Hastaların cinsiyet dağılımı; % 50,5 (n=143) kız, % 49,5 (n=140) erkek hasta olarak tespit edildi. Semptom yaşı ortalaması $8,2 \pm 4,2$ yıl, tanı yaşı ortalaması ise $8,6 \pm 4,7$ yıl olarak bulundu. Semptomların ortaya çıkışı ve tanı alma zamanları arasında geçen süre ortalama 6 aydı. En düşük semptom yaşı ortalamasına sahip alt grubun sistemik JİA olduğu saptandı. Hastalara ait genel bilgiler Tablo 13'te verilmiştir.

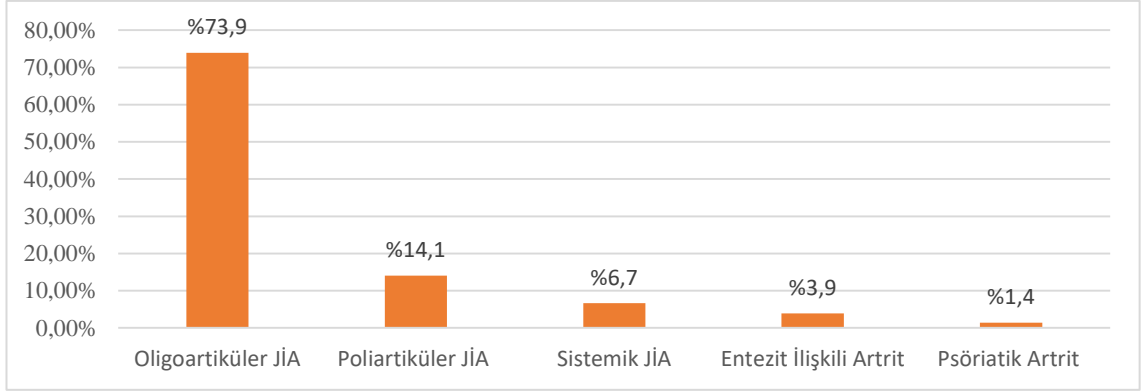
Tablo 13. Hastalara ait genel bilgiler

Cinsiyet	Kız	% 50,5 (n=143)
	Erkek	% 49,5 (n=140)
Semptom yaşı (yıl)	Med (IQR)	8 (4-12)
Tanı yaşı (yıl)	Med (IQR)	8,5 (4,5-12,6)
Semptom tanı yaşı arası fark (ay)	Med (IQR)	4 (2- 6)
Hasta takip süresi (yıl)	Med (IQR)	$3,1 \pm 2,7$
Med (IQR): Ortanca (25.-75. Yüzdeler)		

Otuz iki (% 11,3) hastanın ailesinde romatizmal hastalık öyküsü mevcuttu. Romatoid faktör pozitif poliartiküler JİA'lı hastaların ailelerinde romatizmal hastalık öyküsü oranı % 50 idi. Bu oran entezit ilişkili artritte % 27,3, RF negatif poliartiküler JİA'da % 12,5, oligoartiküler JİA tanılı hastalarda ise % 10,1 olarak tespit edildi. Sistemik JİA'lı hastaların ailelerinde ise romatizmal hastalık öyküsünün olmadığı görüldü.

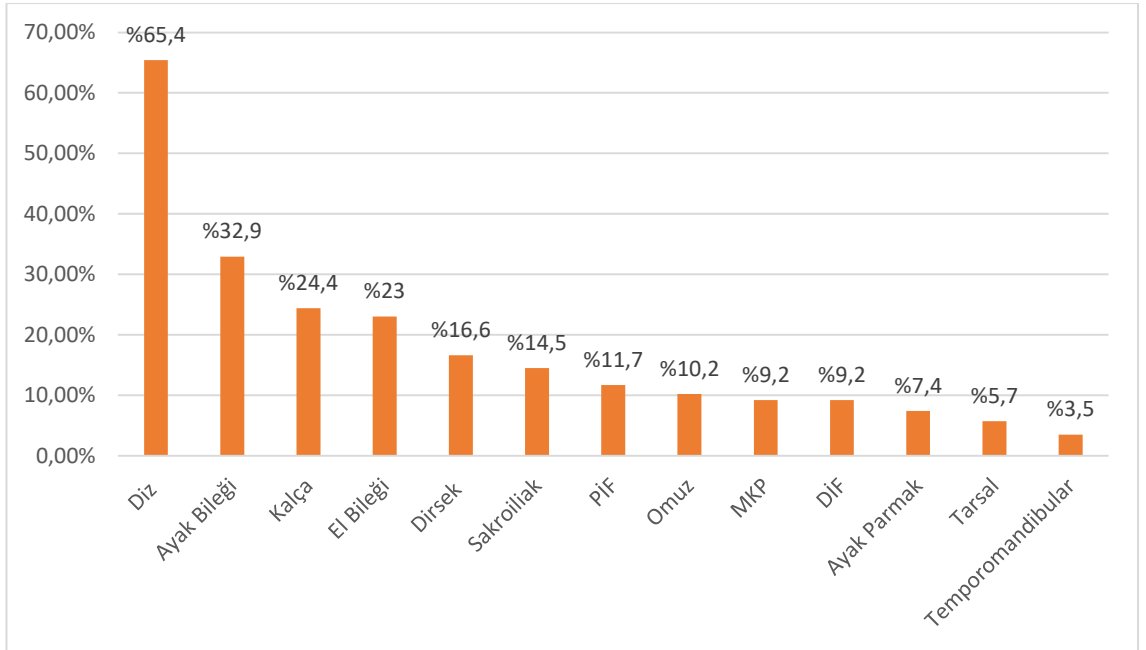
Verilerimize göre, en sık görülen JİA alt tipi oligoartiküler (% 73,9) ve en az görülen alt tip psöriatik artrit (% 1,4) olarak saptanmıştır. Oligoartiküler JİA tanılı hastaların % 95,7'sinin klinik takiplerinde persistent oligoartiküler JİA, % 4,3'ünün extended oligoartiküler JİA olarak değerlendirildiği görüldü. Hastaların % 14,1'i poliartiküler JİA tanısı almıştı. Bu hastaların % 80,1'i RF negatif poliartiküler JİA, % 19,9'u RF pozitif poliartiküler JİA alt gruplarına ayrılmıştı.

Juvenil idiopatik artrit alt gruplarında cinsiyet dağılımına baktığımızda, entezit ilişkili artrit tanılı hastalarının % 72,7'sinin, oligoartiküler JİA tanılı hastalarının ise % 51,7'sinin erkek olduğu görüldü. Diğer JİA alt gruplarında kız cinsiyetin baskın olduğu tespit edildi. Hastaların JİA alt tiplerinin dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. JIA alt tipleri dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastalarda eklem tutulumları incelendiğinde ise en sık diz eklemi (% 65,4) en az ise temporomandibular eklem (% 3,5) tutulumu olduğu görüldü. Hastaların eklem tutulum bilgileri Şekil 3’te gösterilmiştir.



Şekil 3. Eklem tutulum bilgileri

Tutulan eklemlerin dağılımı JIA alt tiplerine göre incelendiğinde ise anlamlı farklılıklar tespit edildi. Oligoartiküler JIA tanılı hastaların % 69,9’unda diz, % 27,8’inde ayak bileği ve % 23’ünde kalça eklemi tutulumu olduğu görüldü. Romatoid faktör pozitif poliartiküler JIA’da % 87,5 PİF, % 75 MKF, % 62,5 el bileği, % 62,5 ayak bileği tutulumu, RF negatif poliartiküler JIA’da ise % 59,4 el bileği, % 56,3 diz

% 46,9 MKF, % 50 PİF, % 43,8 ayak bileği eklemi tutulumu rapor edildi. Entezit ilişkili artrit % 90,9 ayak bileği, % 72,7 el bileği, % 72,7 sakroiliak tutulum saptandı. Psöriatik artrit % 75 DİF, % 75 ayak bileği ve % 50 PİF eklem tutulumu tespit edildi. Sistemik JİA'da ise diz eklemi tutulumunun % 78,9 ve kalça tutulumunun % 52,6 oranında olduğu görüldü.

Eklemelerin tutulduğu alt gruplar incelendiğinde ise; diz eklemi tutulumu olan hastaların % 69,9'u, omuz tutulumu olanların %68'i, dirsek tutulumu olan hastaların % 57,4'ü oligoartiküler JİA tanısı ile izlenmişti. El bileği tutulumu olan hastaların % 37'si poliartiküler JİA tanılı idi. Bu hastaların % 79'unun RF negatif, % 21'inin RF pozitif oligoartiküler JİA tanılı olduğu tespit edildi. Metakarpofalangeal eklem tutulumu olan hastaların % 81'i, PİF tutulumu olan hastaların % 67'si poliartiküler JİA tanısı almıştı. Distal interfalangeal eklem tutulumu olan hastaların % 87,5'i psöriatik artrit tanısı ile takip edilmişti. Sakroiliak tutulumu olan hastaların % 72,7'si ve tarsal eklem tutulumu olan hastaların tümü ise entezit ilişkili artrit grubundaydı.

Hastalar başvuru anında artrite eşlik eden bulgular açısından incelendiğinde 27 (% 9,5) hastanın ateş şikayetinin olduğu görüldü. Bu hastaların % 94,7'si sistemik JİA tanısı almıştı. Sistemik JİA tanısı alan hastaların % 89,5'inde döküntü, % 78,9'unda lenfadenopati, % 15,8'inde serözit % 10,5'inde hepatomegali ve % 5,3'ünde splenomegali olduğu tespit edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru anındaki hemoglobin (g/dl), sedimentasyon (mm/h), beyaz küre (K/uL), trombosit (K/uL), CRP (mg/dl) değerleri araştırıldı. Başvuru anında ortalama CRP 26,65 mg/dl, sedimentasyon 30,93 mm/h, beyaz küre 10274,7 K/Ul, hemoglobin 12,41 g/dl, trombosit 370208 K/Ul olarak rapor edildi. Hastaların başvuru anındaki hemogram ve akut faz reaktanı değerleri Tablo 14'te gösterilmiştir.

Tablo 14. Hastaların başvuru anındaki hemogram ve akut faz reaktanı değerleri

	Med (IQR)	min - maks
CRP	11,3 (2,3 - 32)	0 - 336
Sedimentasyon	23 (12 - 44)	2 - 135
Beyaz Küre	9040 (7060 - 12100)	1030 - 34000
Hemoglobin	12,6 (11,5 - 13,3)	7,9 - 17,2
Trombosit	354000 (297000 - 430000)	181000 - 1010000
Med (IQR): Ortanca (25.-75. Yüzdeler) min – maks: En küçük – en büyük değerler		

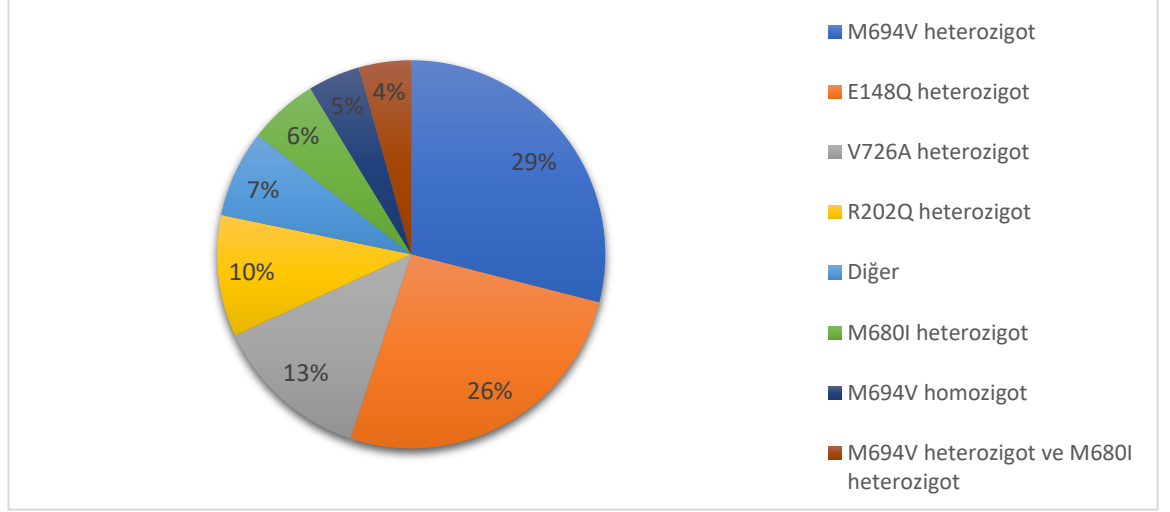
Ayrıca çalışmaya dahil edilen hastaların tümünde RF, ANA, Anti-CCP ve HLA-B27 pozitifliği tarandı. On bir (% 3,9) hastada RF, 109 (% 38,5) hastada ANA, 7 (% 2,5) hastada Anti-CCP, 29 (% 10,3) hastada HLA-B27 pozitifliği saptandı. Anti-nükleer antikor pozitifliği olan hastaların 87'sinin (% 79,8) oligoartiküler JİA alt grubunda olduğu görüldü. Entezit ilişkili artrit tanılı hastaların % 63,6'sında HLA-B27 pozitifliği rapor edildi. Juvenil idiopatik artrit alt tiplerine göre seroloji sonuçları Tablo 15'te gösterilmiştir.

Tablo 15. JİA alt tiplerine göre seroloji sonuçları

	RF +	ANA +	Anti-CCP +	HLA-B 27+
Sistemik JİA	0 (% 0)	5 (% 26,3)	0 (% 0)	0 (% 0)
Oligoartiküler JİA	3 (% 1,4)	87 (% 41,6)	2 (% 1)	16 (% 7,7)
RF negatif Poliartiküler JİA	0 (% 0)	12 (% 37,5)	2 (% 6,3)	6 (% 18,8)
RF pozitif Poliartiküler JİA	8 (% 100)	5 (% 62,5)	3 (% 37,5)	0 (% 0)
Entezit ilişkili Artrit	0 (% 0)	0 (% 0)	0 (% 0)	7 (% 63,6)
Toplam	11 (% 3,9)	109 (% 38,5)	7 (% 2,5)	29 (% 10,3)

Çalışmaya dahil edilen hastaların MEFV mutasyonlarına yönelik genetik inceleme sonuçları tarandı. Altmış dokuz (% 24,4) hastada MEFV mutasyonu saptandığı görüldü. Bu hastaların 58'si oligoartiküler JİA tanılı idi. Oligoartiküler JİA'ların %28'inde, RF pozitif poliartiküler JİA tanılı hastaların % 25'inde, entezit ilişkili artrit tanılı hastaların % 18,2'sinde, RF negatif poliartiküler JİA tanılı hastaların % 15,6'sında ve sistemik JİA tanılı hastaların ise % 10,5'inde MEFV mutasyonu

mevcuttu. En sık saptanan mutasyonun M694V heterozigot olduğu tespit edildi. Hastalarda saptanan MEFV mutasyonlarının dağılımı Şekil 4’te gösterilmiştir



Şekil 4. MEFV mutasyonları dağılımları

Juvenil idiopatik artrite eşlik edebilecek üveit açısından çalışmaya dahil edilen hastaların tümüne belli aralıklarla yapılan göz muayene verilerine göre 27 (% 9,5) hastada üveit geliştiği saptandı. Üveit tanısı alan hastaların 19’u (% 70,3) oligoartiküler JİA alt grubunda idi. En sık üveit gelişiminin % 54,5 oranı ile entezit ilişkili artrit tanılı hastalarda olduğu tespit edildi. Sistemik JİA ve psöriatik artrit alt grubundaki hastalarda üveit bildirimini olmadığı görüldü. Juvenil idiopatik artrit alt tiplerine göre üveit gelişimi Tablo 16’da verilmiştir.

Tablo 16. Hastalara ait üveit bilgileri

	Üveit Gelişen
Oligoartiküler JİA	19 (% 8,6)
RF negatif Poliartiküler JİA	2 (% 6,3)
RF pozitif Poliartiküler JİA	1 (% 12,5)
Entezit ilişkili Artrit	6 (% 54,5)
Toplam	27 (%9,5)

Çalışmamıza dahil edilen ve takipleri sırasında üveit gelişmiş olan hastalar, cinsiyet dağılımı ve ANA pozitiflikleri açısından değerlendirildi. Üveit gelişen

hastaların %63'ünün kız, %37'sinin erkek olduğu tespit edildi. Aynı zamanda üveit gelişen hastaların % 55,6'sında ANA pozitifliği mevcuttu. Üveit gelişimi ve ANA pozitifliği açısından tespit edilen bu pozitif korelasyon istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadı. Üveit gelişen ve gelişmeyen hastalarda ANA dağılımı Tablo 17'de görülmektedir.

Tablo 17. Üveit gelişen ve gelişmeyen hastalarda ANA dağılımı

	Üveit gelişmeyen (n=256)	Üveit Gelişen (n=27)	p
ANA Negatif	162 (%63,3)	12 (%44,4)	0,056 (kk=3,66)
ANA Pozitif	94 (%36,7)	15 (%55,6)	
*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı farklılık; kk: Ki-kare testi			

Hastaların 282'sine (% 99,6) farmakolojik tedavi verildiği tespit edildi. Ortalama tedavi süresi 25,2 ay olarak saptandı. İlk basamak tedavide kullanılan NSAİİ 278 (% 98,2) hastada tercih edilmişti. Hastaların 114'üne (%40,3) intraartiküler steroid enjeksiyonu uygulandığı rapor edilmişti. Sistemik steroid ise 79 (% 27,9) hastaya verilmişti. Sistemik JİA tanılı hastaların % 94,7'sinde, psöriartrik artrit tanılı hastaların ise % 75'inde sistemik steroid kullanıldığı tespit edildi. Hastalık modifiye edici ilaçlardan olan metotreksatin 195 (% 68,9) hastada, sülfasalazinin ise 28 (% 9,9) hastada kullanıldığı görüldü. Yüz otuz altı (% 48,1) hastanın tedavi rejimine biyolojik ajanlar eklenmişti. Biyolojik ajan kullanım süresi ortalama 11,9 ay olarak saptandı. Ancak biyolojik ajan kullanım süresi en uzun alt grup olan psöriatik artrit tanılı hastalarda bu sürenin 42,3 aya kadar uzadığı görüldü. Diğer gruplar arasında tedavi sürelerinde anlamlı farklılık izlenmedi.

En sık tercih edilen Anti-TNF ajanlar olan adalimumab ve etanercept sırasıyla; 81 (% 28,6) ve 73 (% 25,3) hastaya verilmişti. On beş (% 5,3) hasta biyolojik ajan öncesi uygulanan PPD sonucuna göre anti-tüberküloz tedavi almıştı. Verilerin topladığı dönemde, hastaların 188'inde (% 66,4) hastalık remisyonu sağlandığı tespit edildi. Bu hastaların % 57'si ilaçlı remisyonda, % 43'ü ilaçsız remisyondaydı. Hastaların tedavi rejimleri Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo 18. Hastaların tedavi rejimleri

	n	%
İntraartiküler Enjeksiyon	114	40,3
NSAİİ	278	98,2
MTX	195	68,9
Salazoprin	28	9,9
Sistemik steroid	79	27,9
Biyolojik ajan	136	48,1
Adalimumab	81	28,6
Etanercept	73	25,8
Tocilizumab	10	3,5
İnfliksımab	1	0,4
Anakinra	5	1,8
Kanakinumab	10	3,5

Juvenil idiopatik artrit alt grupları inaktif hastalığa geçiş ve biyolojik ajan kullanımlarına göre kıyaslandığında bazı farklılık saptandı. Sistemik JİA tanılı hastaların % 63,2'sine biyolojik ajan verildiği ve tümünün inaktif hastalığa geçtiği tespit edildi. Biyolojik ajan kullanan fakat inaktif hastalığa geçemeyen hastaların % 37,5'inin RF pozitif poliartiküler JİA alt grubunda olduğu saptandı. Entezit ilişkili artrit tanılı hastaların % 45,5'i ise tedavi rejimlerinde biyolojik ajan bulunmamasına rağmen hastalık remisyonuna girmişti.

İnaktif hastalığa geçebilen hastalar; JİA alt grupları, başvuru anındaki laboratuvar değerleri, serolojik ve MEFV mutasyon sonuçları, üveit gelişme durumlarına göre karşılaştırıldı. Tespit edilen MEFV mutasyonu varlığının inaktif hastalığa geçiş oranlarını istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırdığı görüldü. Juvenil idiopatik artrit alt gruplarının inaktif hastalığa geçiş üzerindeki etkisi incelendiğinde ise; RF negatif poliartiküler JİA'da inaktif hastalığa geçişin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı. İnaktif hastalığa geçişi etkileyen değişkenler Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19. İnaktif hastalığa geçişe etki eden faktörler

		Wald	p	O.R.	%95 G.A. Alt Sınır	%95 G.A. Üst Sınır
Laboratuvar Sonuçları	Beyaz Küre	0,27	0,603	1	1	1
	Sedimentasyon	0,828	0,363	1,005	0,995	1,015
	Hemoglobin	0,453	0,501	1,06	0,894	1,257
	Trombosit	2,319	0,128	1	1	1
	CRP	1,54	0,215	1,004	0,998	1,011
Serolojik Testler	RF Pozitifliği	0,04	0,841	0,88	0,251	3,083
	ANA Pozitifliği	0,861	0,354	1,275	0,763	2,13
	Anti-CCP Pozitifliği	1,082	0,298	3,099	0,368	26,118
	HLA-B27 Pozitifliğ	1,297	0,255	1,676	0,689	4,078
Genetik	MEFV Mutasyonu Varlığı	4,319	0,038*	1,938	1,038	3,619
Üveit Gelişimi	Üveit Varlığı	1,558	0,212	0,6	0,269	1,339

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı etki; Wald: Lojistik regresyon test değeri; O.R: Odds Ratio;
G.A: Güven Aralığı

TARTIŞMA

Juvenil idiopatik artrit, çocukluk çağında sık karşılaşılan, remisyonlar ve nökslerle seyreden kronik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. İnflamatuvar süreç eklem aralığında, eklem yüzeylerinde ve sinoviyumda değişikliklere neden olur. Tekrarlayan inflamatuvar süreçler; akut dönemde eklem ağrısına, kronik süreçte ise eklem hasarına yol açar (132). Oluşan eklem hasarı ile hastanın büyüme ve gelişimi olumsuz etkilenir (133). Tedavilerin asıl amacı, aktif hastalık dönemlerinde izlenen inflamasyonları baskılamak veya durdurmaktır. Bu sayede hastaların normal büyüme ve gelişmelerinin devamı hedeflenir (134, 135).

Juvenil idiopatik artritin genel prevalansı yaklaşık olarak 12 ile 113/100.000 olarak belirtilmektedir. Türkiye'ye özgü veriler incelendiğinde, prevalansın 64/100.000 olarak tespit edildiği görülmüştür (136).

Çeşitli ülkelerde yapılan araştırmalarda, JİA prevalansında cinsiyet bazında belirgin farklılıklar bulunmaktadır. Çalışmalardan elde edilen verilere göre JİA prevalansı; kızlarda 2.9 ile 35.4/100.000 arasında değişirken, erkeklerde 1.7 ile 19.3/100.000 arasında değişmektedir (137-139). Literatür verileri genel bir değerlendirmeye tabi tutulduğunda, kızlarda prevalansın 4.1 ile 642.8/100.000, erkeklerde ise 3.5 ile 173.6/100.000 arasında olduğu gözlenmektedir (138, 140). Türkiye özelinde yapılan çalışmalar incelendiğinde, JİA tanısı ile takip edilen hastaların % 55.1 ile % 62.2'sinin kız, % 37.1 ile % 44.9'unun ise erkek olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlardan JİA'nın kızlarda daha çok izlendiği görülmektedir (22, 133, 141). Çalışmamızda incelenen 283 hastanın, 143'ü (% 50.5) kız, 140'ı ise (% 44.5) erkek idi. Tespit ettiğimiz cinsiyet dağılımı literatürde yer alan genel cinsiyet dağılımı ile uyumlu olarak yorumlanmıştır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada JİA alt gruplarındaki cinsiyet dağılımları incelenmiş ve entezit ilişkili artrit hastalarının % 57'sinin, sistemik JİA tanılı hastaların ise % 50'sinin erkek olduğu bulunmuştur (141). Çalışmamızda da benzer şekilde entezit ilişkili artrit tanılı hastalarının % 72.7'si erkek iken, sistemik JİA alt grubunda cinsiyet dağılımının eşit ve diğer alt gruplarda ise kız cinsiyetin daha yaygın olduğu saptandı.

Çalışmamızda hastaların semptom yaşı ortalaması $8,16 \pm 4,58$ yıl olarak saptandı. Ortalama tanı yaşı $8,6 \pm 4,7$ yıl iken, en erken tanı 1 yaşında ve en geç tanı 17 yaşında

koyulmuştu. Ülkemizde yapılan iki araştırmada tanı yaşı ortalamasının JİA alt gruplarına göre değişiklik gösterdiği ancak alt grup ayrımı yapmadan JİA hastalarında tanı yaşlarının $7,05 \pm 4,03$ ve $8,53 \pm 3,98$ yıl olarak belirtildiği görülmüştür (142). İki farklı çalışmada JİA tanı yaşı ortalaması 4,1 ile 10,3 yıl olarak belirtilmiştir ve en düşük yaş ortalamasının sistemik JİA grubunda olduğu gösterilmiştir (143, 144). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en düşük tanı yaşı ortalaması sistemik JİA alt grubunda izlenmiştir.

Juvenil idiopatik artrit üzerine yapılan araştırmalar, hastalığın etyolojisinde genetik özelliklerinde yer aldığını söylemektedir. Yapılan bir çalışmada JİA tanılı hastaların ailelerinde benzer hastalık öykülerinin bulunması ve hastalığın tek ve çift yumurta ikizlerinde birlikte görülmesi, genetik yatkınlık ihtimalini güçlendirmektedir (50). Literatür incelemeleri, benzer aile öyküsüne sahip hastalarda JİA görülebilme olasılığının genel popülasyondan yüksek olduğunu göstermektedir. Örneğin, Arguedas ve Fasth (143) tarafından yapılan bir çalışmada JİA tanılı hastaların % 12,6'sında pozitif aile öyküsü saptanmıştır. Blass ve Giannini (145) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, aile öyküsünün özellikle oligoartiküler JİA alt grubunda daha belirgin olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, JİA tanılı hastalarda aile öyküsü pozitiflik oranı % 7.2 ile % 25.8 arasında değişiklik göstermektedir (146). Çalışmamızda genel literatür verileri ile benzer şekilde JİA tanılı hastalarda pozitif aile öyküsü % 11,3 oranında bulunmuştur ve bu hastaların çoğunluğu oligoartiküler JİA alt grubunda takip edilmiştir. Sonuç olarak, JİA'nın etiyolojisinde genetik ve epigenetik faktörlerin önemli bir rol oynadığına dair artan kanıtlar bulunmaktadır. Aile öyküsü, tanı ve tedavi yaklaşımlarında dikkate alınması gereken önemli bir faktördür.

Dünyanın farklı bölgelerinde JİA alt gruplarının dağılımı değişiklik göstermektedir (147). Ülkemizde yapılan araştırmalar, JİA alt tiplerinin dağılımında coğrafi farklılıklar olduğunu teyit etmektedir. Yılmaz ve ark. (22) yaptığı çalışmada poliartiküler JİA'nın % 37, oligoartiküler JİA'nın % 34.2, sistemik JİA'nın % 15.3, entezit ilişkili artrit % 9.7, psöriatik artrit % 1 oranlarında görüldüğü belirtilmiştir. Çakan ve ark. (148) gerçekleştirdiği çalışmada ise; oligoartiküler JİA ve entezit ilişkili artrit % 32,9 oranı ile en sık izlenen alt tipler olmuştur. Çalışmamızda ise; oligoartiküler JİA % 73,9, poliartiküler JİA % 14,1, sistemik JİA % 6,7, entezit ilişkili artrit % 3,9 ve psöriatik artrit % 1.4 olarak tespit edilmiştir. Sonuçlarımızda JİA alt

tiplerinin dağılımında literatür verileri ile farklılıklar olduğu; oligoartiküler JİA alt grubunun literatürdeki verilere göre oldukça yüksek saptandığı görülmektedir. Bu farklılık küçük sayıda hasta popülasyonları ve farklı klinisyenlerin yorumları ile alt grup ayrımı yapılması ile ilişkili olabilir.

Juvenil idiopatik artrit tanılı hastaların, eklemlerin tutulum sıklığına dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışmada, hastaların % 76,4'ü kadar önemli bir kısmında diz eklemi tutulumu olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada ayak bileği ve el bileği eklemi tutulumunun sıra ile % 34,8 ve % 24,7 oranlarında görüldüğü saptanmıştır. Bu verilere ek olarak, oligoartiküler JİA alt grubunda diz eklemi tutulumunun % 83,6 gibi oldukça yüksek bir oran ile tespit edildiği kaydedilmiştir (141). Leslie ve ark. (149) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, alt grup ayrımı yapmadan JİA hastalarının % 72'sinde diz, % 43'ünde el ve % 37'sinde ayak bileği tutulumu olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan ve özellikle Çukurova bölgesinde yürütülen bir çalışmada, diz ekleminin % 70, ayak bileği ekleminin % 64 ve el bileği ekleminin % 45 oranında tutulduğu belirtilmiştir (142). Bu verilere ek olarak çalışmamızda hastaların % 65,4'ünde diz, % 32,9'unda ayak bileği ve % 24,4'ünde kalça ekleminde tutulumu olduğu tespit edildi. Elde ettiğimiz verilere göre, en sık rastlanan eklem tutulumu % 65,4 oranı ile diz eklemi olup, bu oran benzer çalışma sonuçları ile uyumlu olarak yorumlandı. Ayrıca çalışmamızda; oligoartiküler JİA alt grubunda diz, omuz, dirsek eklemi, poliartiküler JİA'da el bileği, MKF ve PİF, entezit ilişkili artritte sakroiliak ve tarsal eklem tutulumunun, psöriatik artritte ise DİF tutulumunun, diğer alt gruplara kıyasla daha sık olduğu saptandı. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, sonuçlarımız ile benzer olarak sakroiliak eklem tutulumunun özellikle entezit ilişkili artrit alt grubunda yoğunlukta olduğu gösterilmiştir (141). Uluslararası alanda yapılan, Cassidy ve Petty (50) tarafından yürütülen bir çalışmada da entezit ilişkili artritte sakroiliak eklem tutulumunun, oligoartiküler JİA alt grubundan daha sık olduğu gösterilmiştir. Tüm bu veriler göz önüne alındığında eklem tutulum sıklıklarına dair elde ettiğimiz sonuçlar benzer araştırmalar ile uyumlu olarak yorumlanmıştır.

Hastaların başvuru şikayetlerine yönelik incelenme yapıldığında en sık başvuru şikayetinin halsizlik ve eklem ağrısı olduğu görülmektedir. Fizik muayenede de, en sık saptanan bulgular artrit ve artrite bağlı hareket kısıtlılığıdır (150, 151). Çalışmamızda

hastaların tümü; eklem ağrısı, eklemlerde hareket kısıtlılığı ve çoğunlukla bu şikayetlere eşlik eden halsizlik ile hastaneye başvurmuşlardı. Bazı özel semptomlar ise sadece belirli JİA alt gruplarında izlenmektedir. Örneğin, ateş, lenfadenopati ve organomegali gibi bulgular, sistemik JİA dışındaki alt gruplarda nadir görülmektedir (152, 153). Döküntü sıklıkla sistemik JİA ve psöriatik artrit tanılı hastalarda izlenmektedir (153). İncelenen çalışmalarda özellikle sistemik JİA'da daha belirgin olmak üzere alt gruplarda farklı semptomların öne çıktığı görülmüştür. Örneğin; Alzyoud ve ark. (154) tarafından yapılan bir araştırmada ateş ve döküntü semptomları yalnızca sistemik JİA alt grubunda saptanmıştır. Aynı çalışmada, üveit, oligoartiküler ve poliartiküler JİA'da diğer alt gruplara göre daha sık gözlemlenmiştir. Menon ve ark. (155) tarafından Hindistan'da gerçekleştirilen farklı bir çalışma; döküntü, ateş ve organomegali semptomlarının sadece sistemik JİA hastalarında görüldüğünü belirtilmiştir. Çalışmamızda da, hepatomegali ve splenomegali yalnızca sistemik JİA tanılı alt grupta saptanmıştır. Diğer sistemik bulgulardan olan ateş, lenfadenopati de sistemik JİA'da diğer alt gruplarda göre daha sık izlenmiştir. Üveit tanısı alan hastalarımızın % 70,3'ü oligoartiküler JİA tanısı ile takip edilmiştir.

Juvenil idiopatik artritte izlenen inflamatuvar sürecin hematopoetik sistem üzerinde de değişikliklere neden olduğu bilinmektedir (156). Hastalarda izlenen beyaz küre yüksekliği, anemi ve trombositoz genellikle hastalığın aktif dönemlerinde daha belirgindir. İnflamatuvar süreçlerin tanınması ve takibinde tam kan sayımı sıklıkla kullanılan yöntemlerdendir (157). Güneş ve ark. (156) tarafından yapılan bir çalışmada aktif hastalık döneminde hemoglobin seviyelerinin düşük olduğu ortaya koyulmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise, tanı anında hastaların % 80,4'ünde anemi tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ortalama hemoglobin düzeyi 10.1 g/dL, beyaz küre 10.843 K/mm³ olarak belirtilmiştir (142). Çapar ve ark. (158) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise, tanı anında ortalama hemoglobinin düzeyi 12.07±1.38 g/dL, beyaz küre 9244±3222 K/mm³ ve trombosit sayısı 389.000±112000 K/uL olarak saptanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde tanı anında ortalama hemoglobin düzeyi 12,41±1,45 g/dL, beyaz küre 10.274±4728 K/mm³, trombosit sayısı 370.208±108.827 K/ μ L olarak saptanmıştır

Juvenil idiopatik artrit özellikle sedimentasyon ve CRP gibi inflamasyon göstergesi olan akut faz reaktanları değerlerinde değişikliklere yol açabilen bir

hastalıktır. Petty ve ark. (153) tarafından 2021 yılında yapılan bir çalışmada, hastalığın aktif dönemlerinde belirgin olmak üzere sedimentasyon (>100 mm/saat) ve CRP (>10 mg/dl) değerlerinin yükselme eğiliminde olduğu ortaya koyulmuştur. Benzer şekilde ülkemizde yürütülen bir çalışmada ortalama sedimentasyon değeri 63 (mm/h) ve ortalama CRP değeri 60,3 (mg/dl) ile yüksek saptanmıştır (142). Çalışmamızda başvuru anında alınan tetkiklerde CRP düzeyi $26,65 \pm 44,98$ (mg/dl) ve sedimentasyon $30,93 \pm 25,11$ (mm/h) olarak saptanmıştır. Bu değerler JİA tanılı hastalarda CRP ve sedimentasyon değerlerinin yüksek olduğunu desteklemektedir.

Anti nükleer antikor pozitifliği JİA'da hastalığın prognozunu ve tanısını etkileyen kritik bir göstergedir. Farklı coğrafi bölgelerde, JİA tanılı hastalarda ANA pozitifliğinin prevalansı değişiklik göstermektedir. Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da ANA pozitiflik oranının % 60 olduğu bildirilirken, Asya'da bu oran % 30 olarak belirtilmiştir (159-161). Çalışmamızda ise ANA pozitiflik oranı % 38,5 olarak saptanmıştır. Bu farklılık coğrafi varyasyonlar, genetik ve çevresel faktörlere bağlı oluşabilir. Farklı çalışmalar, JİA'nın çeşitli alt tipleri için de ANA pozitiflik oranlarının değişiklik gösterdiğini belirtmiştir. Al-Hemairi ve ark. (162) tarafından 2016 yılında yapılan araştırmada, sistemik JİA hastaları arasında ANA pozitiflik oranı % 13,3 olarak gösterilmiştir. Oligoartiküler JİA'da bu oran % 52,1'e, poliartiküler JİA'da ise % 45'e çıkmıştır (162). Tayland'da 2016 yılında, 158 hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada, sistemik JİA tanılı hastalarda % 18,9 oranında ANA pozitifliği bulunmuştur (163). Alzyoud ve ark. (163) tarafından 2021 yılında yapılan çalışmada; sistemik JİA için % 8,3, oligoartiküler JİA için % 53 ve poliartiküler JİA için % 15 ANA pozitiflik oranı kaydedilmiştir. Ancak çalışmamızda, sistemik JİA'da % 26,3, oligoartiküler JİA'da % 41,6 ve poliartiküler JİA'da % 42,5 ANA pozitifliği saptanmıştır. Anti nükleer antikor pozitiflik oranlarımız literatür ortalamasının oldukça üzerindedir. Oranlardaki bu farklılığın, coğrafi bölgeler arasında ANA pozitifliğindeki dağılımdan veya potansiyel yanlış pozitif sonuçlardan kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Bu tür farklılıkların nedenlerini incelemek, JİA'nın daha iyi anlaşılmasına yardımcı olabilir.

Çalışmamızda 11 hastada (% 3,9) RF pozitifliği saptandı. Bu hastaların 8'i poliartiküler JİA alt grubunda iken, 3'ü oligoartiküler JİA alt grubunda idi. Güneş A. ve ark. (156) tarafından yapılan bir araştırmada JİA tanılı hastalarda % 4,3'lük RF

pozitifliği kaydedilmiştir. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise RF pozitiflik oranı % 12.3 olarak belirtilmiş; poliartriküler JİA'da % 5,6, oligoartriküler JİA'da % 3.4, sistemik JİA'da % 2.2 ve entezit ilişkili artritte % 1.1 oranlarında pozitiflik saptandığı gösterilmiştir (141). Tunç A. ve ark. (142) yaptığı çalışmada RF pozitiflik oranı % 4.1 olarak gösterilirken, bu hastalarının tümünün poliartriküler grupta olduğu belirtilmiştir. Arguedas ve ark. (143) çalışmasına göre, RF pozitiflik oranı % 8.5'tir ve bu oranın yarısı poliartriküler, diğer yarısı oligoartriküler JİA alt gruplarında saptanmıştır. Verilerimiz, farklı çalışma sonuçları ile benzerlik sunmuştur.

Hastalarımızın 29'unda (%10,3) HLA-B27 pozitifliği saptandı. Entezit ilişkili artrit tanısı alan hastaların % 63,6'sında, RF negatif poliartriküler tanılı hastaların % 18,8'inde HLA-B27 pozitifliği olduğu tespit edildi. Ülkemizde Güneş ve ark. (156) tarafından yürütülen bir çalışmada HLA-B27 pozitiflik oranının % 8.7 olduğunu belirtilmiştir. Tunc ve ark. (142) tarafından yapılan bir araştırmada, çalışmamızın bulguları ile paralel olarak, entezit ilişkili artritli tanılı hastalarda diğer gruplara göre daha yüksek oranda HLA-B27 pozitifliği saptandığı belirtilmiştir. Leslie ve ark. (149) yaptığı bir çalışmada, JİA tanılı hastaların % 24'ünde HLA-B27 taraması yapılmış ve bu hastaların yalnızca % 2'sinde pozitiflik saptanmıştır. Oen ve ark. (143), 215 JİA hastası ile yürüttüğü bir çalışmada HLA-B27 pozitiflik oranı % 6,9 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda saptanan % 10,3'lük HLA-B27 pozitiflik oranı, literatürdeki diğer verilere kıyasla yüksektir. Ancak bu farklılığın nedeninin daha geniş örneklem büyüklüğünde araştırılması gerektiğine dair ön çalışma olarak değer kattığını düşünmekteyiz.

Juvenil idiopatik artrit tanılı hasta grupları arasında otoantikor sıklığının incelendiği araştırmalar oldukça az sayıdadır (164). Yapılan bazı çalışmalar, JİA hastalarındaki yüksek hastalık aktivitesi ile Anti-CCP düzeyleri arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (165). Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) ve EULAR'ın 2010 yılında birlikte gerçekleştirdiği bir değerlendirme, JİA tanılı hastalardaki Anti-CCP antikorlarının varlığının önemi belirtilmiştir (166). Erişkin dönem romatoid artrit hastaları ile JİA tanılı hastaların karşılaştırıldığı çalışmalar Anti-CCP varlığının erişkin döneme uzanım gösteren romatoid süreçle doğrudan ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (167). Hastalarının tedavi yönetiminde ve hastalığın prognozunu tahmin etmede Anti-CCP varlığının önemli rol oynadığına dikkat çeken araştırmalar

bulunmaktadır (168). Hamooda ve ark. (169) tarafından 50 hasta ile yapılan bir çalışmada Anti-CCP pozitiflik oranı % 8 olarak saptanmıştır ve bu hastaların tamamının poliartiküler tip JİA alt grubunda olduğu belirtilmiştir (161). Çalışmamızda ise Anti-CCP pozitiflik oranı % 2,5 olarak saptanmıştır. Bu oranı oluşturan tüm hastaların, benzer çalışma verileri ile uyumlu olarak, RF pozitif poliartiküler JİA alt grubunda olduğu görülmüştür.

İnflamasyonu dengeleyen bir protein olan pyrin proteini, MEVF geni tarafından kodlanır. Pyrin proteini, infalamatuar süreçlerin dengelenmesinde ve inflamasyonun baskılanmasında kritik bir role sahiptir. MEVF geninde meydana gelen mutasyonlar pyrin proteinin işlevini bozar. Bu durum IL-1β'nin kontrolsüz salınımına neden olur. Meydana gelen MEVF mutasyonların, inflamasyonlarla seyreden hastalıkların prognozunu etkileyebileceği düşünülmektedir (170). Mutasyonlar ve polimorfizmler tek bir allelde bile olsa, subklinik inflamasyonlarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (171). Çomak ve ark. (172) tarafından yapılan bir çalışmada JİA hastalarının % 32,3'ünde MEVF mutasyonu saptanmıştır. Aynı çalışmada en sık gözlenen mutasyonlar M694V ve E148Q olarak belirtilmiştir. MEVF genindeki mutasyonların; JİA alt tiplerindeki dağılımı incelendiğinde ise en sık mutasyon saptanan alt tipler oligoartrtiküler JİA ve entezit ilişkili artrit olmuştur (154). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde % 25,8 oranında MEVF mutasyonu saptanmıştır. En sık M694V ve E148Q mutasyonları izlenmiştir. En sık mutasyon saptanan alt gruplar oligoartrtiküler JİA, RF pozitif poliartiküler JİA ve entezit ilişkili artrit olmuştur.

Juvenil idiyomatik artrit tanılı hastalarda üveit prevalansı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Genel bir kohort çalışmasında, JİA ile ilişkili üveit prevalansı; Kuzey Avrupa'da % 19,1, Güney Avrupa'da % 18,8, Latin Amerika'da % 6,4, Afrika ve Orta Doğu'da % 5,9, Güneydoğu Asya'da % 5 olarak belirtilmiştir (173). Amerikan Üveit Topluluğu'nun 2003 yılında yayımladığı raporda ise JİA'lı hastaların % 6'sında üveit geliştiği belirtilmiştir (174). Batı toplumlarında yapılan çalışmalara göre, üveit gelişimi sıklıkla ANA pozitifliği olan oligoartiküler JİA tanılı kız hasta gruplarında izlenmekte ve % 10 ile % 30 arasında değişen oranlarda ortaya çıkmaktadır (175-178). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise, JİA'lı hastalar arasında % 2 ile % 13,3 arasında değişen oranlarda üveit geliştiği bildirilmiştir (142, 158, 179). Çalışmamızda alt grup ayırımı yapmadan üveit sıklığımız % 9,5 olarak saptandı. Üveit gelişen hastaların %

63'ünün kız, % 37'sinin erkek olduğu tespit edildi. Aynı zamanda üveit gelişen hastaların % 55,6'sında ANA pozitifliği mevcuttu. Sonuçlar, ülkemizdeki JİA tanılı hastalarda batı toplumlarına göre daha düşük oranlarda üveit geliştiğini, ancak ülkemiz içerisindeki incelemelerde de farklılıklar olduğunu göstermektedir. Coğrafi, genetik ve çevresel faktörlere bağlı gelişmiş olabilen bu farklılıklar, hastalığın klinik seyrinin bölgesel olarak değişiklik gösterebileceğini düşündürmektedir. Bulgular, farklı popülasyonlarda hastalığın patogenezi ve tedavisine dair araştırmaların yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

Tedavi rejimleri incelendiğinde; bazı çalışmalarda hastaların tamamında NSAİİ veya steroid kullanıldığı, % 86,5'sına MTX ve % 29,3'üne etanercept tedavisi verildiği ve etanercept verilen hastaların % 65,1'inin oligoartiküler JİA tanılı hastalar olduğu görülmüştür (141). Başka bir çalışmada ise, JİA tanılı hastaların tamamına NSAİİ, % 83'üne MTX, %21,6'sına steroid ve yine % 21,6'sına etanercept verildiği görülmüştür (142). Karatoprak ve ark. (180) tarafından yapılan bir araştırmada, 72 JİA hastasının 12'si (% 20) sadece NSAİİ ile 1 hasta (% 1,38) sadece metotreksat ile 40 hasta (% 55,5) metotreksatın diğer ilaçlarla kombinasyonu ile ve 4 hasta (% 5,55) TNF alfa inhibitörlerinin diğer ilaçlar ile kombinasyonu ile tedavi görmüştür. Bu hastaların tedavi süresi ortalaması 31 ay olarak saptanmıştır (180). Farklı bir incelemede, hastaların % 46'sı sadece metotreksat, % 5'i yalnızca steroid, % 12,5'i metotreksat ve sulfasalazin kombinasyonu, % 7,5'i ise metotreksat ve steroid kombinasyonu ile tedavi edilmiştir (181). Çeşitli kaynaklarda, kortikosteroid ve metotreksat tedavisine yanıtız JİA hastalarının % 30 ve üzeri olduğu ifade edilmiştir (182). Çalışmamızda, hastalarımızın % 98,2'sinde NSAİİ, % 68,9'unda metotreksat ve % 27,9'unda sistemik steroid kullanılmıştır. Sistemik steroid tedavisi sıklıkla sistemik JİA ve psöriartrik artrit tanılı hastalarda tercih edilmiştir. Steroid ve metotreksat yanıtız, hastaların oranı % 48,1 saptanmış olup bu hasta grubunda biyolojik ajanlardan en az biri tercih edilmiştir. En sık tercih edilen biyolojik ajanlar etanercept ve adalimumab olmuştur. Toplam tedavi süresi ortalaması 25,2 ay, biyolojik ajan kullanım süresi ortalaması ise 11,9 ay olarak saptanmıştır. Biyolojik ajanlar daha çok RF pozitif poliartiküler JİA ve psöriartrik artrit alt gruplarında kullanılmıştır.

Kortikosteroidler, antiinflamatuvar etkisi en güçlü olan ilaç gruplarından. Özellikle oligoartiküler JİA hastalarında, tek büyük eklem tutulumu ile seyreden

hastalarda, baskılanamayan ve artış gösteren sinovit varlığında ya da poliartiküler JİA tanılı hastalarda sistemik tedaviyle birlikte intraartiküler steroid uygulaması oldukça faydalıdır (183). Çalışmamızda, hastalarımızın % 40,3'üne intraartiküler steroid tedavisi uygulanmıştır. Bu hastaların % 81,5'i oligoartiküler JİA tanılı hastalardır.

Juvenil idiopatik artritte klinik remisyon incelenirken; Oen ve ark. (144) tarafından yapılan bir araştırmada takipli hastalarının yaklaşık olarak dörtte birinin klinik olarak remisyonda olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, alt gruplara göre remisyon oranları incelendiğinde dağılımın geniş bir aralıkta değiştiği görülmüştür (144). Flato ve ark. (184) tarafından yapılan bir çalışmada, takipli hastaların yarısının klinik remisyonda olduğu ve remisyon oranı en yüksek alt grubun oligoartiküler JİA olduğu gösterilmiştir. Minden ve ark. (176) tarafından yapılan çalışmada, en yüksek remisyon oranının oligoartiküler JİA ve sistemik JİA'da, en düşük remisyon oranının ise ise poliartiküler JİA'da olduğu belirtilmiştir. Guillaume ve ark. (177) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise hastalardaki ise remisyon oranınının % 23 olduğu belirtilmiştir ve beklenenin aksine oligoartiküler JİA tanılı hastalarda remisyon oranının daha düşük olduğu belirtilmiştir. Ülkemizde, Baran ve ark. (141) tarafından yapılan çalışmada takipli hastaların büyük çoğunluğunun klinik remisyona girdiği ancak bu hastalarında büyük kısmının ilaçlı remisyonda olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda, ülkemiz literatürü ile benzer sonuçlar elde edilmiş olup, hastaların % 66,4'ünün klinik remisyonda olduğu ve bu hastaların % 57,2'sinin ilaçlı remisyonda olduğu gösterilmiştir. Alt gruplarda remisyon oranları değerlendirildiğinde ise, en yüksek remisyon oranlarının sistemik JİA, entezit ilişkili artrit ve oligoartiküler JİA'da olduğu tespit edilmiştir. Romatoid faktör negatif poliartiküler JİA tanılı hastaların, remisyona girme şansının diğer alt gruplara göre daha düşük olduğu izlenmiştir. Aynı zamanda MEFV mutasyonu varlığının hastalığın remisyona geçişini arttırdığı izlenmiş olup, mutasyon saptanan hastalarda kullanılan kolşisin tedavisinin anti-inflamatuvar etkileri ile remisyona katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; çalışmamız genel olarak literatürle örtüşen sonuçlar sunmuş olsa da bazı sonuçlarda literatür ile farklılıklar tespit edilmiştir. Bu farklılıklar, JİA'nın etyopatogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi olabileceğini düşündürmektedir. Juvenil idiopatik artrit etyopatogenezinin halen tam olarak aydınlatılamamış olması hastalığın tedavisini ve yönetim süreçlerini zorlaştırmaktadır.

Hastalığın oluşumunda etkili olan genetik ve çevresel faktörlerin aydınlatılabilmesi için uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Yapılacak çalışmalarla, hastalığın oluşumuna ve seyrine etki eden faktörlerin belirlenmesi ile morbiditelerin azaltılması mümkün olacaktır.

Çalışmanın kısıtlılıkları;

- Örneklem büyüklüğü; çalışmada yer alan hasta sayısı sınırlı olabilir. Daha geniş bir örneklem, genelleme kabiliyetini artırabilir.
- Tek merkezli çalışma; çalışma tek bir merkezde gerçekleştirilmiştir. Farklı merkezlerde veya bölgelerde yapılan çalışmalarla sonuçların karşılaştırılması daha geniş bir perspektif sağlayabilir.
- Zaman kısıtlılığı; çalışma belirli bir zaman diliminde yapılmıştır ve bu yüzden uzun vadeli sonuçları yansıtmayabilir.
- Veri toplama yöntemi; hastalık aktivasyonu gibi bazı klinik parametreler subjektif değerlendirmelere dayanabilir, bu da sonuçlarda hata payını artırabilir.
- Kayıp veri; bazı hastaların izlem sürecinde kaybolması veya izlem ziyaretlerine gelmemesi, sonuçların doğruluğunu etkileyebilir.
- Epidemiyolojik faktörler; çalışmanın yapıldığı bölgedeki hastalık prevalansı ve epidemiyolojik faktörler sonuçları etkileyebilir.

SONUÇLAR

‘Juvenil idiopatik artrit tanılı hastaların klinik, laboratuvar ve tedavi izleminin değerlendirilmesi’ konulu çalışmanın sonuçları;

- Çalışmaya toplam 283 hasta dahil edildi. Hastaların cinsiyet dağılımı; 143 (% 50,5) kız, 140 (% 49,5) erkek hasta olarak tespit edildi.
- Hastaların; semptom yaşı ortalaması $8,2 \pm 4,2$ yıl, tanı yaşı ortalaması $8,6 \pm 4,7$ yıl, takip süresi ortalaması ise $3,1 \pm 2,7$ yıl olarak raporlandı. En küçük semptom yaşı ortalamasının sistemik JİA alt grubunda olduğu görüldü.
- Hastaların % 11,3’ünde ailesel romatizmal hastalık öyküsü mevcuttu. Romatoid faktör pozitif poliartiküler JİA’lı hastalarda ailesel romatizmal hastalık öyküsü oranı % 50, oligoartiküler JİA tanılı hastalarda ise % 10,1 idi.
- En sık saptanan JİA alt tipi oligoartiküler (% 73,9) ve en az saptanan JİA alt tipi psöriatik artrit (% 1,4) oldu.
- Entezit ilişkili artrit tanılı hastalarının % 72,7’sinin, oligoartiküler JİA tanılı hastalarının ise % 51,7’sinin erkek olduğu tespit edildi. Diğer JİA alt gruplarında kız cinsiyetin daha baskın olduğu görüldü.
- En sık tutulan eklem; diz eklemi (% 65,4) ve ayak bileği eklemi (% 32,9), en az tutunan eklem ise temporomandibular (% 3,5) eklem olarak raporlandı.
- Diz eklemi tutulumu olan hastaların % 69,9’unun, omuz tutulumu olanların % 68’inin, dirsek tutulumu olan hastaların % 57,4’ünün oligoartiküler JİA tanılı olduğu saptandı. Metakarpofalangeal eklem tutulumu olan hastaların % 81’inin, PİF tutulumu olan hastaların % 67’sinin poliartiküler JİA tanılı olduğu tespit edildi. Distal interfalangeal eklem tutulumu olan hastaların % 87,5’i psöriatik artrit tanılı idi. Sakroiliak tutulumu olan hastaların % 72,7’sinin ve tarsal eklem tutulumu olan hastaların ise tümünün entezit ilişkili artrit alt grubunda olduğu görüldü.
- Hastaların % 9,5’inin başvuru şikayetlerinde artrite eşlik eden ateş şikayeti mevcuttu. Bu hastaların % 94,7’sinin sistemik JİA tanısı aldığı raporlandı.
- Hastaların % 38,5’inde ANA pozitifliği, % 10,3’ünde ise HLA-B27 pozitifliği saptandı. Anti-nükleer antikor pozitifliği olan hastaların % 79,8’i oligoartiküler JİA alt grubundaydı. Entezit ilişkili artrit tanılı hastaların % 63,6’sında HLA-B27 pozitifliği olduğu tespit edildi.

- Hastaların % 24,4'ünde MEFV mutasyonu saptandığı görüldü. Oligoartiküler JİA tanılı hastaların % 28'inde MEFV mutasyonu mevcuttu.
- Hastaların % 9,5'inde üveit geliştiği rapor edildi. Üveit gelişen hastaların % 55,6'sında ANA pozitifliği mevcuttu. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmadı.
- Hastaların % 99,6'sına farmakolojik tedavi verildiği tespit edildi. Hastaların % 98,2'inde NSAİİ, % 68,9'unda metotreksat, % 9,9'unda sülfasalazinin, % 27,9'unda sistemik steroid ve % 48,1'inde biyolojik ajanlar kullanıldığı görüldü.
- Verilerin toplandığı dönemde hastaların % 66,4'ünün klinik remisyonda olduğu saptandı. Bunların % 57'si ilaçlı remisyonda, % 43'ü ilaçsız remisyonda idi.
- Juvenil idiopatik artrit alt grupları, inaktif hastalığa geçiş ve biyolojik ajan kullanımlarına göre kıyaslandığında bazı farklılık saptandı. Sistemik JİA tanılı hastaların % 63,2'sine biyolojik ajan verildiği ve tümünün inaktif hastalığa geçtiği tespit edildi. Biyolojik ajan kullanan fakat inaktif hastalığa geçemeyen hastaların % 37,5'inin RF pozitif poliartiküler JİA alt grubunda olduğu görüldü.
- İnaktif hastalığa geçişe etki eden faktörler incelendiğinde, MEFV mutasyonu varlığının inaktif hastalığa geçiş oranlarını istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırdığı görüldü. Romatoid faktör negatif poliartiküler JİA'da inaktif hastalığa geçişin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edildi.

KAYNAKLAR

1. Naz S, Mushtaq A, Rehman S, Bari A, Maqsud A, Khan MZ, et al. Juvenile rheumatoid arthritis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2013;23(6):409-12.
2. Kim KH, Kim DS. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis. *Korean journal of pediatrics*. 2010;53(11):931.
3. Hugle B, Haas J-P, Benseler SM. Treatment preferences in juvenile idiopathic arthritis—a comparative analysis in two health care systems. *Pediatric Rheumatology*. 2013;11(1):1-7.
4. Gowdie P. Review of Disease-Modifying Anti Rheumatic Drugs in Paediatric Rheumatic disease. 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines2011http. 2015.
5. Wu E, Van Mater H, Rabinovich E. Rheumatic diseases of childhood. In: Kleigman R, Stanton B, Schor N, editors. *Nelson textbook of paediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders2011: 829-839.
6. Butz C, Lemanek K, Gerhardt CA. Juvenil idiopathic arthritis. *Clinical Practice of Pediatric Psychology*. 2014:202.
7. Petty R, Cassidy T. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Cassidy T, Petty R, Laxer, (eds) L, editors. *Textbook of pediatric Rheumatology*. 6th edition. Philadelphia:WB. Saunders2011; 211-35.
8. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet*. 2011;377(9783):2138-49.
9. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical immunology*. 2012;142(2):176-93.
10. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davi S, Ravelli A. Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment. *Rheumatology and therapy*. 2016;3:187-207.

11. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile idiopathic arthritis. *Balkan medical journal*. 2017;34(2):90-101.
12. Harris Jr ED. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(18):1277-89.
13. B. B. Makay B. Sözeri S. Özen Ö. Kasapçopur (eds) *Jüvenil idiyopatik artrit tedavi uzlaşısı rehberi-2015*.
14. Cw F. Proposal for the development of classification criteria for idopathic arthritides of chidhood. *J Rheumatol*. 1995;22:1566-9.
15. Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Jüvenil idiyopatik artrit. *Turk Klin J Pediatr Sciences*. 2008;4:31-42.
16. Miyamae T, Tanaka E, Kishi T, Matsuyama T, Igarashi T, Fujikawa S, et al. Long-term outcome of 114 adult JIA patients in a non-pediatric rheumatology institute in Japan. *Modern Rheumatology*. 2015;25(1):62-6.
17. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR. *Kelley's Textbook of Rheumatology E-Book: Elsevier Health Sciences; 2012*.
18. Petty RE CT. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Cassidy TJ, Petty RE, Laxer, Lindsley (eds) *Textbook of pediatric Rheumatology 6th edition*. Philadelphia:WB. Saunders 2011.
19. Graham T, Glass D. Juvenile rheumatoid arthritis: ethnic differences in diagnostic types. *The Journal of rheumatology*. 1997;24(9):1677-9.
20. Görgü PJ DD. Avustralya'nın kentsel bölgesinde 12 yaşındaki çocuk popülasyonunda juvenil kronik artrit prevalansı. *Pediatrici*. 1996.
21. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(12):2445-9.

22. Yilmaz M, Kendirli SG, Altıntas DU, Karakoc GB, Inal A, Kılıc M. Juvenile idiopathic arthritis profile in Turkish children. *Pediatrics International*. 2008;50(2):154-8.
23. Kasapçopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y, Ercan G, Çaliskan S, et al. Uveitis and anti nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr*. 2004;41(10):1035-9.
24. Merino R, De Inocencio J, García-Consuegra J. Evaluation of ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children. *The Journal of rheumatology*. 2001;28(12):2731-6.
25. Elmas AT, Tabel Y. Jüvenil Idiopatik Artritli Çocukların Klinik Ve Laboratuar Özellikleri: *Journal of Turgut Ozal Medical Center*. 2013;20(2).
26. Espinosa M, Gottlieb BS. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatrics in Review*. 2012;33(7):303-13.
27. Singh S, Bhattad S, Danda D. Genetics of juvenile idiopathic arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2014;17(3):233-6.
28. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM et al. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatric Rheumatology*. 2021;19(1):1-14.
29. Altun S, Kasapçopur O, Aslan M, Karaarslan S, Koksall V, et al. Is there any relationship between *Chlamydomphila pneumoniae* infection and juvenile idiopathic arthritis? *Journal of medical microbiology*. 2004;53(8):787-90.
30. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2007;33(3):441-70.
31. Cassidy T, Petty R. Juvenile rheumatoid arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 3rd edition. Philadelphia:WB Saunders1995: 133-223.

32. Prahalad S, Zeft AS, Pimentel R, Clifford B, McNally B, Mineau GP, et al. Quantification of the familial contribution to juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(8):2525-9.
33. Cassidy TJ PR. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Cassidy TJ, Petty RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Saunders rePW, editor1995.
34. Nelson WE, Vaughan VC, Mackay R, Behrman RE. *Nelson textbook of pediatrics*. 1996.
35. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1999;42(11):2261-8.
36. Petty RE CT. *Chronic arthritis*. edition t, editor. Philadelphia: Elsevier Saunders Company2005.
37. Eberhard B, Laxer R, Andersson U, Silverman E. Local synthesis of both macrophage and T cell cytokines by synovial fluid cells from children with juvenile rheumatoid arthritis. *Clinical & Experimental Immunology*. 1994;96(2):260-6.
38. Tsokos GC, Mavridis A, Inghirami G, Pillemer SR, Emery HM, Magilavy DB. Cellular immunity in patients with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Clinical immunology and immunopathology*. 1987;42(1):86-92.
39. Onat T (ed) *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kitabı*, İstanbul, Eksen, 1996.
40. Arnaiz-Villena A, Gómez-Reino J, Gamir M, Regueiro J, et al. DR, C4, and Bf allotypes in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1984;27(11):1281-5.

41. Wedderburn LR, Robinson N, Patel A. Selective recruitment of polarized T cells expressing CCR5 and CXCR3 to the inflamed joints of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2000;43(4):765-74.
42. Gattorno M, Prigione I, Morandi F, Gregorio A, Chiesa S, Ferlito F, et al. Phenotypic and functional characterisation of CCR7+ and CCR7-CD4+ memory T cells homing to the joints in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2005;7:1-12.
43. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2001;344(12):907-16.
44. Prakken BJ, Albani S. Using biology of disease to understand and guide therapy of JIA. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2009;23(5):599-608.
45. Ramos VA, Ramos PA, Dominguez MC. Role of oxidative stress in the maintenance of inflammation in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Jornal de pediatria*. 2000;76(2):125-32.
46. Petty RE, Lindsley CB, Laxer RM, Wedderburn L. *Cassidy's textbook of pediatric rheumatology*: Elsevier; 2016.
47. Petty RE. 1 Classification of childhood arthritis: a work in progress. *Baillière's clinical rheumatology*. 1998;12(2):181-90.
48. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Current opinion in rheumatology*. 2002;14(5):548-52.
49. Kavukçu S, Türkmen M, Saatçi O, Başdemir G, Gülay Z, Cevik N. Juvenile rheumatoid arthritis and renal amyloidosis: Case report. *International Urology and Nephrology*. 1995;27:251-6.
50. Cassidy J, Petty R. Juvenile rheumatoid arthritis. *Textbook of pediatric rheumatology*. WB Saunders Company. 2001(114-123):218.

51. Ozdogan H, Kasapcopur O, Dede H, Arisoy N, Beceren T, Yurdakul S, et al. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. *Clinical and experimental rheumatology*. 1991;9(4):431-5.
52. Rudolf MC, Genel M, Tamborlane Jr WV, Dwyer JM. Juvenile rheumatoid arthritis in children with diabetes mellitus. *The Journal of pediatrics*. 1981;99(4):519-24.
53. Yilmaz O, Ceylan Ö, Örün UA, Özgür S, Karademir S, Dogan V, et al. Juvenil idiyopatik artritli çocuklarda sol ventrikül fonksiyonlarının doku Doppler, gerilme ve gerilme hizi ekokardiyografi ile değerlendirilmesi: Gözlemsel bir çalışma/Assessment of left ventricular functions with tissue Doppler, strain and strain rate echocardiography in children with juvenile idiopathic arthritis: An observational study. *The Anatolian Journal of Cardiology*. 2012;12(4):339.
54. Alukal M, Costello P, Green F. Cardiac tamponade in systemic juvenile rheumatoid arthritis requiring emergency pericardiectomy. *The Journal of Rheumatology*. 1984;11(2):222-5.
55. Abul MH, Erguven M, Ozben B, Ayhan YI. The forgotten chamber: right-ventricular functions in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric cardiology*. 2012;33:739-43.
56. Pachinon L, Poznonski A. *Juvenile Rheumatoid Arthritis, Arthritis and Allied Conditions*. Pennsylvania: Febiger. 1993:1021-38.
57. Rosenberg AM, Romanchuk KG. Antinuclear antibodies in arthritic and nonarthritic children with uveitis. *The Journal of Rheumatology*. 1990;17(1):60-1.
58. Maini RN ZN. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders. *Rheumatology* 1998;5:1-18.
59. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *The Lancet*. 2007;369(9563):767-78.

60. Gedalia A, Mendez E, Craver R, Vehaskari M, Espinoza L. Renal involvement in juvenile rheumatoid arthritis: report of two cases. *Clinical rheumatology*. 2001;20:153-6.
61. Miller ML CJJ. uvenile idiopathic arthritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders, 2000:704-9.
62. Ragsdale C, Petty R, Cassidy J, Sullivan D. The clinical progression of apparent juvenile rheumatoid arthritis to systemic lupus erythematosus. *The Journal of Rheumatology*. 1980;7(1):50-5.
63. Schulert GS, Yasin S, Carey B, Chalk C, Do T, Schapiro AH, et al. Systemic juvenile idiopathic arthritis–associated lung disease: characterization and risk factors. *Arthritis & rheumatology*. 2019;71(11):1943-54.
64. Mouy R, Stephan J-L, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur A-M. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: report of five cases. *The Journal of pediatrics*. 1996;129(5):750-4.
65. Ravelli A, Minoia F, Davì S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation collaborative initiative. *Arthritis & rheumatology*. 2016;68(3):566-76.
66. Kasapçopur Ö, Arisoy N. Jüvenil idyopatik artrit Derleme. *Türk Pediatri Arşivi*. 2003;38(1).
67. Haverman L, van Oers HA, Maurice-Stam H, Kuijpers TW, Grootenhuis MA, van Rossum MA. Health related quality of life and parental perceptions of child vulnerability among parents of a child with juvenile idiopathic arthritis: results from a web-based survey. *Pediatric Rheumatology*. 2014;12:1-10.

68. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(2):390-2.
69. Pachman LM PA. Juvenile rheumatoid arthritis In: McCarty (ed). *Arthritis and Allied Conditions a Textbook of Rheumatology* 12th edition. Philadelphia: Lea & Febiger,1993; 1021-38.
70. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds) *Nelson textbook of pediatrics* 5th ed ,Hilary M. Haftel2008,p:432.
71. Maddison PJ ID, Woo P, Glass DN. (eds) *Oxford Textbook of Rheumatology*. 3th edition. Oxford, Oxford University Press2005.
72. Bloom BJ, Smith P, Alario AJ. Felty syndrome complicating juvenile rheumatoid arthritis. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 1998;20(5):511-3.
73. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BM. *Nelson textbook of pediatrics e-book: Elsevier Health Sciences; 2007*.
74. Lipnick RN, Tsokos GC, Magilavy DB. Immune abnormalities in the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1991;17(4):843-57.
75. Kulas DT, Schanberg L. Juvenile idiopathic arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2001;13(5):392-8.
76. Ozdogan H, KO. Jüvenil Spondilartropatiler Katkı 1999;20: 803-10.
77. Kanski JJ. Uveitis in juvenile chronic arthritis: incidence, clinical features and prognosis. *Eye*. 1988;2(6):641-5.
78. Tugal-Tutkun I, Havrlikova K, Power WJ, Foster CS. Changing patterns in uveitis of childhood. *Ophthalmology*. 1996;103(3):375-83.

79. Espada G. Juvenil idiopathic arthritis. Part 1: diagnosis, pathogenesis and clinical manifestations. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2009;107(5):441-8.
80. Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(8):477-85.
81. Horvat K. Juvenilni Idiopatski Artritis: University of Rijeka. Faculty of Health Studies. Department of Physiotherapy; 2021.
82. Dođruel D. Juvenil romatoid artritli olguların serum ve solunum havası örneklerinde nitrik oksit düzeyii. 2008.
83. Petty RE, Southwood T, Baum J, Bhattay E, Glass D, Manners P, et al. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. *Journal of Rheumatology*. 1998;25:1991-4.
84. Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. 2015;64:113-24.
85. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1995;38(2):242-7.
86. Gordon KB, Ruderman EM. Psoriasis and psoriatic arthritis: An integrated approach: Springer; 2005.
87. Wu EY VMH, Rabinovich E. . Rheumatic diseases of childhood. In: Nelson textbook of paediatrics. Kleigman RM SB, Schor NF, editors, editor19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
88. Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *International League of Associations for Rheumatology. The Journal of Rheumatology*. 2000;27(4):1069-72.

89. Hussein A, Stein J, Ehrich J. C-reactive protein in the assessment of disease activity in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1987;16(2):101-5.
90. Petty RE, Cassidy JT. Chronic arthritis in childhood. *Textbook of pediatric rheumatology*: Elsevier; 2011. p. 211-35.
91. Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA, Bittar B, Rose CD, Ostrov BE, et al. Prevalence and outcome of uveitis in a regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 1997;24(10):2031-4.
92. Ayuso VK, van Dijk MR, de Boer JH. Infiltration of plasma cells in the iris of children with ANA-positive anterior uveitis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2015;56(11):6770-8.
93. Chausset A, Lambert C, Belot A, Merlin E, Cannizzaro E, Kone-Paut I, et al. Individual and environmental determinants associated with longer times to access pediatric rheumatology centers for patients with juvenile idiopathic arthritis, a JIR cohort study. *Pediatric Rheumatology*. 2023;21(1):24.
94. Başaran Ö, Çakır N. Juvenil idiyopatik artritte görüntüleme yöntemleri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr*. 2014;23(1).
95. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G, Riente L, Delle Sedie A, Bombardieri S, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist-VII. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(1):5-10.
96. Elliott M, Woo P, Charles P, Long-Fox A, Woody J, Maini R. Suppression of fever and the acute-phase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha (cA2). *British journal of rheumatology*. 1997;36(5):589-93.
97. Onat ŞŞ. Eklem ağrılı çocuklarda tanısal yaklaşım. *Abant Tıp Dergisi*. 2014;3(2):201-9.

98. Schneider R, Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics*. 2002;28(3):503-30.
99. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;61(5):658-66.
100. Wallace CA GE, Huang B. . American college of rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2011;63:929-36.
101. Luca NJ, Feldman BM. Disease activity measures in paediatric rheumatic diseases. *International journal of rheumatology*. 2013;2013.
102. Klepper SE. Exercise in pediatric rheumatic diseases. *Current opinion in rheumatology*. 2008;20(5):619-24.
103. Makay B, Unsal E, Kasapcopur O. Juvenile idiopathic arthritis. *World Journal of Rheumatology*. 2013;3(3):16-24.
104. Tarakci E, Baydogan S, Kasapcopur O, Dirican A. Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the Turkish version of PedsQL 3.0 Arthritis Module: a quality-of-life measure for patients with juvenile idiopathic arthritis in Turkey. *Quality of Life Research*. 2013;22:531-6.
105. Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 1994;37(12):1761-9.
106. Özdoğan HRN, Kasapçopur Ö. . he Turkish version of childhood health assessment questionnaires (CHAQ) and the child health questionnaires. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2001; 19: 158-162.

107. Haines KA. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases*. 2007;65(3).
108. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. 2015;74(10):1854-60.
109. Behrman RE, Vaughan III VC. *Nelson textbook of pediatrics*: WB Saunders company; 1983.
110. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2002;109(1):109-15.
111. Lüllmann H ZAe. *Color atlas of pharmacology*. 2nd edition. New York Thieme Medical Publisher 2000.
112. Kessler EA, Becker ML. Therapeutic advancements in juvenile idiopathic arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2014;28(2):293-313.
113. Vostrejs M, Hollister JR. Muscle atrophy and leg length discrepancies in pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *American Journal of Diseases of Children*. 1988;142(3):343-5.
114. Ramanan A, Whitworth P, Baidam E. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(3):197-200.
115. Cassidy JT, Lindsley CB. Juvenile dermatomyositis. *Textbook of pediatric rheumatology*: Elsevier; 2005. p. 407-41.
116. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatric rheumatology*. 2014;12:1-10.

117. Ringold S, Bittner R, Neogi T, Wallace CA, Singer NG. Performance of rheumatoid arthritis disease activity measures and juvenile arthritis disease activity scores in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: Analysis of their ability to classify the American College of Rheumatology pediatric measures of response and the preliminary criteria for flare and inactive disease. *Arthritis care & research.* 2010;62(8):1095-102.
118. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E, Arthritis C, Alliance RR, Organization PRIT, et al. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *The Journal of rheumatology.* 2004;31(11):2290-4.
119. Horneff G, Ebert A, Fitter S, Minden K, Foeldvari I, Kümmerle-Deschner J, et al. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology.* 2009;48(8):916-9.
120. Prince FH, Twilt M, Jansen-Wijngaarden NC, van Suijlekom-Smit LW. Effectiveness of a once weekly double dose of etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis: a clinical study. *Annals of the rheumatic diseases.* 2007;66(5):704-5.
121. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 2007;56(9):3096-106.
122. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *New England Journal of Medicine.* 2008;359(8):810-20.

123. Imagawa T, Yokota S, Mori M, Miyamae T, Takei S, Imanaka H, et al. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Modern rheumatology*. 2012;22(1):109-15.
124. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *The Lancet*. 2008;371(9617):998-1006.
125. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis care & research*. 2011;63(4):465-82.
126. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, Thomson W, Hyrich KL. Recent developments in disease activity indices and outcome measures for juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2013;52(11):1941-51.
127. Kasapçopur Ö, Özdoğan H, Arısoy N. Çocukluk çağı romatizmal hastalıklarında ayırıcı tanı. *Klinik Gelişim*. 2006;18:4-8.
128. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries. Review of the general methodology. *Clinical and experimental rheumatology*. 2001;19(4 Suppl 23):S1-9.
129. Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Döring E, Meincke J, et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthritis. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(9):2256-63.

- 130.Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(9):2392-401.
- 131.Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22(3):271-5.
- 132.Ravelli A, Schiappapietra B, Verazza S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *The Heart in Rheumatic, Autoimmune and Inflammatory Diseases*: Elsevier; 2017. p. 167-87.
- 133.Gökçe I, Demirkaya E. New treatment strategies in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Turkish Journal of Rheumatology*. 2011;26(1):71.
- 134.Kim KH, Kim DS. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis. *Korean J Pediatr*. 2010;53(11):931-5.
- 135.Huang JL. New advances in juvenile idiopathic arthritis. *Chang Gung Med J*. 2012;35(1):1-14.
- 136.Çocuk Romatoloji Derneği <https://cocukromatoloji.org/uzmanlara-ozel/jia-tedavi-uzlasi-rehberi/> Erişim tarihi 18.10.2023.
- 137.Savolainen E, Kaipainen-Seppänen O, Kröger L, Luosujärvi R. Total incidence and distribution of inflammatory joint diseases in a defined population: results from the Kuopio 2000 arthritis survey. *J Rheumatol*. 2003;30(11):2460-8.
- 138.Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. *Pediatrics*. 1996;98(1):84-90.
- 139.Pruunsild C, Uibo K, Liivamägi H, Tarraste S, Talvik T, Pelkonen P. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in children in Estonia: a prospective population-based study. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(1):7-13.

140. Huang JL, Yao TC, See LC. Prevalence of pediatric systemic lupus erythematosus and juvenile chronic arthritis in a Chinese population: a nation-wide prospective population-based study in Taiwan. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(6):776-80.
141. OĞUZ B. Juvenil idiyopatik artrit hastalarının izlem ve sonuçlarının değerlendirilmesi/Evaluations of the results and follow in patient with juvenile idiopathic arthritis. 2016.
142. Tunç A. Juvenil romatoid artritli hastalarda doğal seyir ve prognoz. 2011.
143. Arguedas O, Fath A, Andersson-Gäre B. A prospective population based study on outcome of juvenile chronic arthritis in Costa Rica. *J Rheumatol*. 2002;29(1):174-83.
144. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol*. 2002;29(9):1989-99.
145. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum*. 1999;42(11):2261-8.
146. Yener GO, Tekin ZE, Girişgen İ, Çetin EN, Akdağ B, Yüksel S. Türkiye İç Batı Anadolu Bölgesi'ndeki bir merkezde juvenil idiyopatik artrit. *Türk Pediatri Arşivi*. 2020;55(2).
147. Al-Mayouf SM, Al Mutairi M, Bouayed K, Habjoka S, Hadeif D, Lotfy HM, et al. Epidemiology and demographics of juvenile idiopathic arthritis in Africa and Middle East. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):166.
148. Çakan M, Aktay-Ayaz N, Keskindemirci G, Ekinçi DY, Karadağ Ş G. Subtype frequencies, demographic features, and remission rates in juvenile idiopathic arthritis - 265 cases from a Turkish center. *Turk J Pediatr*. 2017;59(5):548-54.

149. Harrold LR, Salman C, Shoor S, Curtis JR, Asgari MM, Gelfand JM, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996–2009. *The Journal of rheumatology*. 2013;40(7):1218-25.
150. Sengler C, Klotsche J, Niewerth M, Liedmann I, Föll D, Heiligenhaus A, et al. The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care: data from a German inception cohort. *RMD Open*. 2015;1(1):e000074.
151. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(10):1854-60.
152. Schanberg LE, Gil KM, Anthony KK, Yow E, Rochon J. Pain, stiffness, and fatigue in juvenile polyarticular arthritis: contemporaneous stressful events and mood as predictors. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1196-204.
153. Petty RE, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L, Fuhlbrigge RC, Mellins ED. *Textbook of pediatric rheumatology e-book*: Elsevier Health Sciences; 2020.
154. Alzyoud RM, Alsuweiti MO, Almaaitah HQ, Aladaileh BN, Alnoubani MK, Alwahadneh AM. Juvenile idiopathic arthritis in Jordan: single center experience. *Pediatric Rheumatology*. 2021;19(1):90.
155. Menon NVB, Peethambaran G, Puthiyapurayil AT, Nambudakath C, Arakkal R. Clinical profile and juvenile arthritis damage index in children with juvenile idiopathic arthritis: A study from a tertiary care center in south India. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(4):871-9.
156. Güneş A, Ece A, Şen V, Uluca Ü, Aktar F, Tan İ, et al. Correlation of mean platelet volume, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and disease activity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(7):11337-41.

- 157.Şen V, Ece A, Uluca Ü, Güneş A, Tan İ, Tuncel T, et al. Evaluation of the Mean Platelet Volume in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *European Journal of General Medicine*. 2014;11(4).
- 158.Çapar MÇ. Çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı juvenil idiyopatik artrit tanısı ile kliniğimizde takip edilen çocuk hastaların demografik, klinik özellikleri ile kardiyolojik ve pulmoner fonksiyonlarının değerlendirilmesi. Sivas:Sivas Cumhuriyet Üniversitesi; 2014.
- 159.Nordal E, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(9):2809-18.
- 160.Şen V, Ece A, Uluca Ü, Güneş A, Yel S, Tan I, et al. Evaluation of children with juvenile idiopathic arthritis in southeastern Turkey: a single center experience. *Hippokratia*. 2015;19(1):63-8.
- 161.Tiller G, Buckle J, Allen R, Munro J, Gowdie P, Cox A, et al. Juvenile idiopathic arthritis managed in the new millennium: one year outcomes of an inception cohort of Australian children. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018;16(1):69.
- 162.Al-Hemairi MH, Albokhari SM, Muzaffer MA. The Pattern of Juvenile Idiopathic Arthritis in a Single Tertiary Center in Saudi Arabia. *Int J Inflam*. 2016;2016:7802957.
- 163.Vilaiyuk S, Soponkanaporn S, Jaovisidha S, Benjaponpitak S, Manuyakorn W. A retrospective study on 158 Thai patients with juvenile idiopathic arthritis followed in a single center over a 15-year period. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(12):1342-50.
- 164.van Gaalen FA, Linn-Rasker SP, van Venrooij WJ, de Jong BA, Breedveld FC, Verweij CL, et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):709-15.

165. Low JM, Chauhan AK, Kietz DA, Daud U, Pepmueller PH, Moore TL. Determination of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in the sera of patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(9):1829-33.
166. Lipińska J, Smolewska E, Brózik H, Stańczyk J. Clinical immunology Anti-CCP antibodies in children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA)—diagnostic and clinical significance. *Central European Journal of Immunology.* 2008;33(1):19-23.
167. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & rheumatism.* 2010;62(9):2569-81.
168. Syed RH, Gilliam BE, Moore TL. Rheumatoid factors and anticyclic citrullinated peptide antibodies in pediatric rheumatology. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10(2):156-63.
169. Hamooda M, Fouad H, Galal N, Sewelam N, Megahed D. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Electron Physician.* 2016;8(9):2897-903.
170. Onen F. Familial mediterranean fever. *Rheumatology international.* 2006;26:489-96.
171. Lachmann H, Şengül B, Yavuzşen T, Booth D, Booth S, Bybee A, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology.* 2006;45(6):746-50.
172. Comak E, Dogan CS, Akman S, Koyun M, Gokceoglu AU, Keser I. MEFV gene mutations in Turkish children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr.* 2013;172(8):1061-7.

173. Consolaro A, Ravelli A. Unraveling the Phenotypic Variability of Juvenile Idiopathic Arthritis across Races or Geographic Areas--Key to Understanding Etiology and Genetic Factors? *J Rheumatol.* 2016;43(4):683-5.
174. Oguntona SA, Olatunde OA, Fawole AE. Juvenile Idiopathic Arthritis in a Tertiary Rheumatology Clinic. *Annals of Health Research.* 2018;4(1):60-7.
175. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmology.* 2001;108(11):2071-5.
176. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schöntube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002;46(9):2392-401.
177. Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2000;43(8):1858-65.
178. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children. A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(6):879-84.
179. Calandra S, Gallo MC, Consolaro A, Pistorio A, Lattanzi B, Bovis F, et al. Female sex and oligoarthritis category are not risk factors for uveitis in Italian children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2014;41(7):1416-25.
180. Yüksel Karatoprak E. Juvenil idiyatik artritli hastalarda puberte gelişiminin değerlendirilmesi.
181. Arslansoyu Çamlar S. Juvenil İdiyatik Artrit'li hastalarda latent tüberküloz enfeksiyonun saptanması Tüberkülin cilt testi ve Mycobacterium tuberculosis'e özgül antijenlerin interferon gama yöntemi ile karşılaştırılması: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.

182. Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, Pain CE. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;46(5):584-93.
183. Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Jüvenil idyopatik artrit Türkiye Klinikleri *J Pediatr Sci.* 2008;4:31-42.
184. Flatø B, Aasland A, Vinje O, Førre O. Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 1998;25(2):366-75.