

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI

**OLİGOARTİKÜLER JÜVENİL İDİOPATİK  
ARTRİT ve PEDIATRİK ÜVEİT  
HASTALARINDA ANTİ-DFS70  
OTOANTİKORUNUN ANLAMI**

DR. ANIL MERT ÖZÇELİK

TEZ DANIŞMANI

PROF.DR. ŞEVKET ERBİL ÜNSAL

2019.KB.SAG.049 no'lu araştırma DEÜ Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 1012 sayı ile desteklenmiştir.

İZMİR-2020

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini sürekli hissettiğim; bilgi, tecrübe ve yardımlarıyla yol gösteren, hekimliğiyle örnek aldığım, tez sürecinin tamamındaki planlama ve çalışmalarda büyük katkıları olan tez danışmanım, sevgili hocam Prof.Dr. Erbil ÜNSAL’a,

Uzmanlık eğitimim boyunca verdikleri emek ve gösterdikleri sabır için Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer hocam Prof.Dr. Murat DUMAN, yine tez sürecinde tüm sorularıma sabırla cevap veren, yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam Doç.Dr. Balahan MAKAY başta olmak üzere katkılarını esirgemeyen anabilim dalındaki tüm öğretim üyelerine,

Tez sürecinde her türlü sorunumda yardımcı olmaya çalışan, desteklerini esirgemeyen Uzm.Dr. Ceyhun AÇARI başta olmak üzere tüm Çocuk Romatoloji Bilim Dalı uzmanlarına,

Tez sürecinde laboratuvar verilerinin çalışılmasında katkıları olan Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’ndan Dr.Öğr. Üyesi Yavuz DOĞAN ve Uzm.Dr. Nazlı GÜRKAN’a,

Tez sürecinde istatistiksel verilerde katkısı olan Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Hülya ELLİDOKUZ’a,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım, ailemden daha yakın hissettiğim, tüm bu süreçte birbirimize kenetlenerek ayakta kaldığımız dostum Dr. Şebnem UYSAL ATEŞ’e, tezle ilgili tüm sorularıma cevap veren, beraber çalışmaktan keyif aldığım Dr. C. Kübra ZEYBEK’e,

Maddi ve manevi desteğini daima yanımda hissettiğim, benimle gurur duymasından mutluluk duyduğum, canım annem Rabia ÖZÇELİK’e ve beni her zaman izlediğini bildiğim, desteğini kalbimde hissettiğim canım babam Mehmet Firushan ÖZÇELİK’e,

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim süresince her türlü sorunumda yanımda olan, her zaman bir çözüm sağlayan, zor zamanlarımda daima bir çıkış yolu olduğunu gösteren Ümit ŞEN’e,

Tezin yazım aşamasında yanımdan hiç ayrılmayan, bana tüm olumsuzlukları unutturan kedim Boncuk’a,

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm asistan ve uzman doktor arkadaşlarıma, sağlık personellerine teşekkür eder, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. A.Mert ÖZÇELİK

# İÇİNDEKİLER

|                                                         |      |
|---------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR.....                                           | i    |
| TABLolar DİZİNİ .....                                   | iv   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                   | vi   |
| GRAFİKLER DİZİNİ.....                                   | vii  |
| KISALTMALAR.....                                        | viii |
| ÖZET .....                                              | x    |
| ABSTRACT .....                                          | xii  |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ.....                                    | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER .....                                  | 2    |
| 2.1. JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT .....                     | 2    |
| 2.1.1. Jüvenil İdiopatik Artrit Tanımı .....            | 2    |
| 2.1.2. Jüvenil İdiopatik Artrit Sınıflaması.....        | 2    |
| 2.1.3. Jüvenil İdiopatik Artrit Epidemiyolojisi.....    | 4    |
| 2.1.4. Jüvenil İdiopatik Artrit Etiyopatogenezi .....   | 5    |
| 2.1.5. Jüvenil İdiopatik Artrit Klinik Bulguları.....   | 8    |
| 2.2. OLİGOARTİKÜLER JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT .....      | 12   |
| 2.3. POLİARTİKÜLER JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT .....       | 14   |
| 2.4. SİSTEMİK JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT.....             | 16   |
| 2.5. ENTEZİT İLİŞKİLİ ARTRİT.....                       | 20   |
| 2.6. JÜVENİL PSÖRİATİK ARTRİT .....                     | 23   |
| 2.7. JİA'DA LABORATUVAR BULGULARI .....                 | 25   |
| 2.8. JİA'DA RADYOLOJİK BULGULAR .....                   | 27   |
| 2.9. JİA'DA TANI VE AYIRICI TANI .....                  | 28   |
| 2.10. JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT TEDAVİSİ.....            | 30   |
| 2.11. JİA'DA KOMPLİKASYONLAR .....                      | 41   |
| 2.12. JİA VE ÜVEİT .....                                | 41   |
| 2.13. JİA'LI HASTALARIN İZLEM VE DEĞERLENDİRİLMESİ..... | 44   |
| 2.14. JİA'DA PROGNOZ .....                              | 47   |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM .....                                 | 49   |

|                                                        |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| 3.1 OLGULARIN SEÇİLMESİ VE BİLGİLERİN TOPLANMASI ..... | 49        |
| 3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....                         | 50        |
| <b>4. BULGULAR .....</b>                               | <b>51</b> |
| <b>5.TARTIŞMA .....</b>                                | <b>61</b> |
| <b>6.SONUÇLAR .....</b>                                | <b>65</b> |
| <b>7.KAYNAKLAR.....</b>                                | <b>66</b> |
| <b>8.EKLER.....</b>                                    | <b>84</b> |
| EK 1: ETİK KURUL ONAYI .....                           | 84        |
| EK 2: HASTA VERİ FORMU .....                           | 86        |



## TABLÖLAR DİZİNİ

|                  |                                                                                          |    |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Amerikan Romatoloji Akademisi'ne göre jüvenil romatoid artrit sınıflaması                | 3  |
| <b>Tablo 2.</b>  | Uluslararası Romatoloji Dernekleri Birliği (ILAR) jüvenil idiyopatik artrit sınıflaması  | 3  |
| <b>Tablo 3.</b>  | Sitokin ve inflammatuar mediatörlerin Jüvenil İdiyatik Artrit etiyopatogeneezindeki yeri | 8  |
| <b>Tablo 4.</b>  | Jüvenil İdiyatik Artrit'te görülen klinik bulgular                                       | 9  |
| <b>Tablo 5.</b>  | Jüvenil İdiyatik Artrit hastalarında göz muayenesi sıklığı                               | 12 |
| <b>Tablo 6.</b>  | Sistemik JİA'da MAS sınıflandırma ölçütleri                                              | 19 |
| <b>Tablo 7.</b>  | JİA tanısında ekarte edilmesi gereken durumlar                                           | 29 |
| <b>Tablo 8.</b>  | JİA'da tedavi algoritması                                                                | 32 |
| <b>Tablo 9.</b>  | JİA'da kullanılan steroid olmayan antiinflammatuar ilaç dozları                          | 33 |
| <b>Tablo 10.</b> | JİA'da kullanılan uzun etkili ilaçlar ve dozları                                         | 34 |
| <b>Tablo 11.</b> | JİA tedavisinde kullanılabilen biyolojik ajanlar                                         | 37 |
| <b>Tablo 12.</b> | Üveitlerin anatomik olarak sınıflandırılması                                             | 43 |
| <b>Tablo 13.</b> | Üveitlerin klinik olarak sınıflandırılması                                               | 43 |
| <b>Tablo 14.</b> | Granüloamatöz ve non-granüloamatöz üveit etiyolojileri                                   | 43 |
| <b>Tablo 15.</b> | JİA izleminde kullanılan ölçekler                                                        | 45 |
| <b>Tablo 16.</b> | JİA'da tedaviye yanıtın değerlendirilmesi                                                | 46 |
| <b>Tablo 17.</b> | JİA'da inaktif hastalık ve klinik remisyon tanımlamaları                                 | 46 |
| <b>Tablo 18.</b> | Çalışma grubundaki kişilerin gruplara göre dağılımı                                      | 52 |
| <b>Tablo 19.</b> | Gruplara göre cinsiyet dağılım oranları                                                  | 52 |
| <b>Tablo 20.</b> | Katılımcıların gruplara göre yaş ve tanı yaşlarının dağılımı                             | 53 |
| <b>Tablo 21.</b> | Gruplara göre ANA oranları                                                               | 53 |
| <b>Tablo 22.</b> | Gruplara göre Anti-DFS70 oranları                                                        | 54 |
| <b>Tablo 23.</b> | Üveit varlığı ile Anti-DFS70 arasındaki ilişki-1                                         | 54 |
| <b>Tablo 24.</b> | Üveit varlığı ile Anti-DFS70 arasındaki ilişki-1                                         | 55 |
| <b>Tablo 25.</b> | Cinsiyetler arası ANA ve Anti-DFS70 durumları                                            | 55 |
| <b>Tablo 26.</b> | Gruplara göre alerjik hastalık oranları                                                  | 56 |
| <b>Tablo 27.</b> | Alerjik hastalık varlığı ile ANA ve Anti-DFS70 arasındaki ilişki                         | 56 |
| <b>Tablo 28.</b> | Gruplara göre biyolojik ajan ve sistemik steroid kullanım oranları                       | 57 |

|                  |                                                                                            |    |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 29.</b> | ANA ve Anti-DFS70 durumlarının biyolojik ajan ve sistemik steroid kullanımı ile ilişkileri | 58 |
| <b>Tablo 30.</b> | Gruplara göre eşlik eden ek hastalık oranları                                              | 58 |
| <b>Tablo 31.</b> | Bağımlı ve bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması                                        | 60 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                  |                                                                                   |    |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b>  | Oligoartiküler JİA                                                                | 14 |
| <b>Şekil 2.</b>  | Poliartiküler JİA                                                                 | 16 |
| <b>Şekil 3.</b>  | Sistemik jüvenil idiyopatik artritli sekiz yaşındaki bir çocukta tipik döküntüler | 17 |
| <b>Şekil 4.</b>  | Sistemik JİA zemininde MAS gelişen hastanın kemik iliği biyopsi örneği            | 20 |
| <b>Şekil 5.</b>  | Direkt grafide görülen topuk dikenini                                             | 21 |
| <b>Şekil 6.</b>  | Entezit ilişkili artrit'te sakroiliitin MR bulgusu                                | 22 |
| <b>Şekil 7.</b>  | Entezit ilişkili artrit                                                           | 23 |
| <b>Şekil 8.</b>  | Psöriatik artritli bir olguda daktilit                                            | 24 |
| <b>Şekil 9.</b>  | Psöriatik artritli bir olguda yüksük tırnak bulgusu                               | 25 |
| <b>Şekil 10.</b> | Jüvenil İdiyopatik Artrit'li bir olguda üveit görünümü                            | 44 |

## GRAFİKLER DİZİNİ

|                  |                                                              |    |
|------------------|--------------------------------------------------------------|----|
| <b>Grafik 1.</b> | Hastaların cinsiyet dağılımı                                 | 51 |
| <b>Grafik 2.</b> | Çalışma grubumuzdaki hastalarda kullanılan biyolojik ajanlar | 57 |
| <b>Grafik 3.</b> | Ek ENA pozitiflikleri                                        | 59 |
| <b>Grafik 4.</b> | Gruplara göre CRP değerlerinin kutu grafiğinde gösterimi     | 59 |
| <b>Grafik 5.</b> | Gruplara göre ESH değerlerinin kutu grafiğinde gösterimi     | 60 |



## KISALTMALAR

|               |                                                            |
|---------------|------------------------------------------------------------|
| <b>ACR</b>    | : Amerikan Romatoloji Akademisi                            |
| <b>ANA</b>    | : Anti nükleer antikor                                     |
| <b>AST</b>    | : Aspartat amino transferaz                                |
| <b>BAP</b>    | : Bilimsel Araştırma Projeleri                             |
| <b>BT</b>     | : Bilgisayarlı tomografi                                   |
| <b>CARRA</b>  | : Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance     |
| <b>CHAQ</b>   | : Childhood Health Assessment Questionnaire                |
| <b>CRP</b>    | : C-reaktif protein                                        |
| <b>DMARD</b>  | : Hastalık düzenleyici anti romatizmal ilaçlar             |
| <b>DNA</b>    | : Deoksiribonükleik asit                                   |
| <b>DFS</b>    | : Dense fine speckles                                      |
| <b>EİA</b>    | : Entezit ilişkili artrit                                  |
| <b>ENA</b>    | : Ekstrakte edilebilir nükleer antijen                     |
| <b>ERAP1</b>  | : Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1                    |
| <b>ESH</b>    | : Eritrosit sedimentasyon hızı                             |
| <b>FDA</b>    | : Food and Drug Administration                             |
| <b>IIF</b>    | : İndirekt immun floresan                                  |
| <b>IL</b>     | : İnterlökin                                               |
| <b>ILAR</b>   | : Uluslararası Romatoloji Dernekleri Birliği               |
| <b>JAK</b>    | : Janus kinaz                                              |
| <b>JİA</b>    | : Jüveni İdiopatik Artrit                                  |
| <b>JRA</b>    | : Jüvenil Romatoid Artrit                                  |
| <b>LEDGF</b>  | : Lens epiteli kaynaklı büyüme faktörü                     |
| <b>MAS</b>    | : Makrofaj aktivasyon sendromu                             |
| <b>MRG</b>    | : Manyetik rezonans görüntüleme                            |
| <b>NSAİİ</b>  | : Steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlar                    |
| <b>PNL</b>    | : Polimorfonükleer lökosit                                 |
| <b>PRCS</b>   | : Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group         |
| <b>PRINTO</b> | : Pediatric Rheumatology International Trials Organization |
| <b>R</b>      | : Reseptör                                                 |
| <b>RA</b>     | : Romatoid Artrit                                          |
| <b>RF</b>     | : Romatoid faktör                                          |

|            |                               |
|------------|-------------------------------|
| <b>ROM</b> | : Eklemler hareket genişliği  |
| <b>SLE</b> | : Sistemik lupus eritematozus |
| <b>TNF</b> | : Tumor nekroz faktör         |
| <b>VKH</b> | : Vogt-Koyanagi-Harada        |
| <b>USG</b> | : Ultrasonografi              |



**ÖZET**

**OLİGOARTİKÜLER JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT**

**ve PEDIATRİK ÜVEİT HASTALARINDA**

**ANTI-DFS70 OTOANTİKORUNUN ANLAMI**

Dr. Anıl Mert ÖZÇELİK

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

**Giriş ve Amaç:** Jüvenil idiyomatik artrit çocukluk çağında en sık görülen romatolojik hastalık olup, aynı zamanda çocukluk çağındaki sık görülen kronik hastalıklardan biridir. En sık görülen alt tipi ise oligoartiküler tip olup tüm JİA'lı vakaların %50'sini oluşturur. JİA otoimmün kökenli olduğu için bu hastalarda tanı ve izlemde de önem arz eden bazı otoantikorlar saptanır. Bu otoantikorlar sıklıkla hücre çekirdeğine yönelik olup anti nükleer antikor (ANA) olarak adlandırılır. ANA indirekt immün floresan (IIF) testinde pozitif bulunan hastalarda hangi spesifik antijene karşı otoantikor geliştiğini belirlemede en sık kullanılan yöntem ekstrakte edilebilir nükleer antijenlerin (ENA) saptandığı blot yöntemidir. Anti-DFS70, ANA IIF yönteminde sık görülen paternler arasındadır. Anti-DFS70 otoantikoru ile yapılan az sayıdaki çalışmada, bu antikor pozitifliğinin sağlıklı popülasyonda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Pediatrik grupta yapılan bir çalışmada ise anti-DFS70'in üveitle bir ilişkisi olabileceği söylenmiştir. Çalışmamızda Anti-DFS70 otoantikorumun sağlıklı bireylerde, oligoartiküler JİA hastalarında ve pediatrik idiyomatik üveit hastalarında görülme sıklığı belirlenerek bölgemizdeki hasta popülasyonunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ortaya konulmaya çalışıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR) kriterlerine göre tanı almış oligoartiküler JİA'lı hastalar, idiyomatik üveit hastaları ve kronik hastalığı olmayan sağlıklı grup arasında yürütülen kesitsel bir çalışmadır. Ekim 2018 ile Eylül 2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji polikliniğine başvuran olgular çalışmaya dahil edilerek, kan örnekleri alındı ve hasta veri formları dolduruldu. ANA pozitifliği ve anti-DFS70 otoantikor pozitifliği ile üveit varlığı, JİA varlığı, eklem tutulum sayısı, üveit tanısı alana kadar geçen süre, biyolojik ajan kullanımı, sistemik steroid kullanımı ve alerjik hastalık varlığı gibi veriler arasında analizler yapıldı.

**Bulgular:** Çalışma grubu dörde ayrılmış olup oligoartiküler JİA (grup 1), oligoartiküler JİA ve üveit (grup 2), idiyomatik üveit (grup 3) ve romatolojik hastalığı bulunmayan kontrol grubundan

(grup 4) oluşuyordu. Grubun yaş ortalaması  $9,73 \pm 4,39$  yılı. Çalışmaya dahil edilen kişilerin 86'sı (%78,2) ANA pozitif, 24'ü (%21,8) ANA negatifti. Çalışmaya dahil edilen kişilerin 35'i (%31,8) anti-DFS70 pozitif, 75'i (%68,2) anti-DFS70 negatifti. Çalışmamızın temel amacını oluşturan üveit ile anti-DFS70 pozitifliği arasında yapılan değerlendirmede anti-DFS70 pozitifliği üveit için risk faktörü oluşturmuyordu ( $p > 0,05$ ), aksine üveit olmayan kişilerde daha yüksek oranda pozitif. Benzer şekilde ANA pozitifliği de üveit için bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmadı ( $p > 0,05$ ). Alerjik hastalık üzerine yapılan değerlendirmede hem ANA pozitifliği ( $p < 0,05$ ) hem de anti-DFS70 pozitifliğinin ( $p < 0,01$ ) alerjik hastalık riskini artırdığı görüldü.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda üveit ile anti-DFS70 arasındaki ilişki incelendi ve anti-DFS70 pozitifliğinin üveit gelişimine neden olmadığı, bir risk faktörü olarak kabul edilemeyeceği belirlendi. Bu nedenle üveitin JİA'da önemli bir komplikasyon olabileceği göz önüne alınırsa, oligoartiküler JİA hastalarında anti-DFS70 pozitifliği saptandığında göz muayene sıklığının daha uzun aralıklarla yapılabileceği düşünülebilir. Ayrıca çalışmamızda anti-DFS70 pozitifliği olan grupta alerjik hastalık sıklığı da daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu da ileride yapılacak çalışmalar için önemli bir bulgu olmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Oligoartiküler juvenil idiyomatik artrit, üveit, anti-DFS70 otoantikor, ANA, alerji

**ABSTRACT**  
**THE SIGNIFICANCE OF ANTI-DFS70 AUTOANTIBODY IN**  
**OLIGOARTICULAR JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS**  
**AND PEDIATRIC UVEITIS**

Anil Mert OZCELİK, MD

Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Department of Pediatrics

**Introduction and aims:** Juvenile idiopathic arthritis is the most common rheumatologic disease in childhood and at the same time it is one of the most common chronic diseases in childhood. The most common subtype is oligoarticular type, which accounts for 50% of all JIA cases. Since JIA is of autoimmune origin, some autoantibodies are also important in diagnosis and follow-up. These autoantibodies are often directed against the cell nucleus and are termed anti-nuclear antibodies (ANA). The most commonly used method to determine which specific antigen is developing against the specific antigen in patients positive for indirect immunofluorescence (IIF) test is the blot method in which extractable nuclear antigens (ENA) are detected. Anti-DFS70 is a common pattern in ANA IIF. Few studies with anti-DFS70 autoantibodies have found that this antibody positivity is more common in the healthy population. In a pediatric study, it was suggested that anti-DFS70 might be associated with uveitis. The aim of this study was to determine the prevalence of anti-DFS70 autoantibody in healthy individuals, oligoarticular JIA patients and pediatric idiopathic uveitis patients and to determine the demographic, clinical and laboratory characteristics of the patient population in our region.

**Materials and methods:** This study is a cross-sectional study which is between oligoarticular JIA patients (diagnosed according to International League of Associations for Rheumatology criteria), idiopathic uveitis and healthy individuals. Patients who applied to Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Pediatric Rheumatology outpatient clinic between October 2018 and September 2019 were included in the study and blood samples were taken and patient data forms were filled. Analysis was done between of ANA and anti-DFS70 autoantibody positivity with presence of uveitis, presence of JIA, number of joint involvement, time to diagnosis of uveitis, use of biological agents, use of systemic steroid and the presence of allergic diseases.

**Results:** The study group was divided into four groups: oligoarticular JIA (group 1), oligoarticular JIA and uveitis (group 2), idiopathic uveitis (group 3) and control group (group 4) without rheumatologic disease. The mean age of the group was  $9.73 \pm 4.39$  years. Of the participants, 86 (78.2%) were ANA positive and 24 (21.8%) were ANA negative. 35 (31.8%) of the participants were anti-DFS70 positive and 75 (68.2%) were anti-DFS70 negative. When presence of uveitis and anti-DFS70 autoantibody positivity is analyzed, it was found that anti-DFS70 autoantibody positivity did not constitute a risk factor for uveitis ( $p > 0.05$ ). Similarly, ANA positivity did not appear to be a risk factor for uveitis ( $p > 0.05$ ). In the evaluation of allergic disease, both ANA positivity ( $p < 0.05$ ) and anti-DFS70 positivity ( $p < 0.01$ ) increased the risk of allergic disease.

**Conclusion:** In our study, the relationship between uveitis and anti-DFS70 was investigated and it was determined that anti-DFS70 positivity did not cause uveitis development. Therefore, considering that uveitis may be an important complication in JIA, it may be considered that the frequency of eye examinations can be performed at longer intervals when anti-DFS70 positivity is detected in oligoarticular JIA patients. In our study, the frequency of allergic diseases was found to be higher in the group with anti-DFS70 positivity. This is an important finding for future studies.

**Keywords:** Oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, uveitis, anti-DFS70 autoantibody, ANA, allergy

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Jüvenil idiyatik artrit (JİA) en az altı haftadır devam eden artrit olduğu ve çeşitli klinik tabloların bir arada görülebileceği, çocukluk çağında en sık görülen kronik romatizmal hastalıktır (1). Çocuk ve adölesan yaş grubunda eklem ağrısı, karın ağrısı ve baş ağrısından sonra en sık görülen ağrı semptomu olması nedeniyle bu hastalığın bilinmesi önem taşır (1,2).

Sistemik otoimmün hastalıklarda saptanan otoantikorlar sıklıkla hücre çekirdeğine yönelik olup anti nükleer antikor (ANA) olarak adlandırılmaktadır. Bu nedenle bu hastalıklar ANA ilişkili romatizmal hastalıklar olarak bilinirler (3). Otoimmün hastalıkların tanı ve sağaltım takibinde serumda indirekt immunfloresan (IIF) yöntemi ile otoantikor aranması 1950’li yıllarda tanımlanmıştır. IIF ile ANA saptanması altın standart yöntem olma özelliğini korumaktadır (4). DFS70, ANA IIF de sık görülen paternler arasında olup, anti-DFS70 de son yıllarda üzerinde önemle durulan otoantikorlardan biridir. Anti-DFS70 otoantikoru ANA ilişkili romatizmal hastalığı olmayan sağlıklı kişilerde, ANA ilişkili romatizmal hastalığı olan kişilere göre daha sık saptanmıştır (5).

Bugüne kadar anti-DFS70 otoantikoru ile ilgili çalışmalar çoğunlukla erişkinler üzerine yapılmıştır. Çocuklarda yapılan az sayıdaki çalışmalarda ise anti-DFS70 otoantikorunun sağlıklı çocuklarla ya da ANA ilişkili romatolojik hastalıklarla ilişkisinin olmadığı görülmüştür (6). Pediatrik popülasyonda yapılan bir çalışmada idiyatik üveit ve JİA tanısıyla izlenirken üveit gelişen hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda anti-DFS70 otoantikoru saptandığı gözlenmiştir (7). Ancak üveit saptanan tüm çocuklarda anti-DFS70 otoantikoru saptanmadığı için, bu otoantikorun bir belirteç olarak kullanılabilmesi mümkün görülmemiştir.

Bu çalışmalar ışığında, anti-DFS70 otoantikorunun üveit ve JİA hastalarında hangi oranda saptandığı önem arz etmektedir. Bu otoantikorun üveite yol açıp açmadığı ya da üveitten koruyup korumadığının tespiti hastaların takip sürecinde yol gösterici olacaktır.

Biz de ülkemizde bu alanda yapılmış olan ilk çalışma özelliğini taşıyan çalışmamızda oligoartiküler JİA, oligoartiküler JİA ve üveit, idiyatik üveit ve kontrol gruplarına ayırdığımız hastalardan ANA ve anti-DFS70 otoantikorlarını çalıştırdık. Üveit başta olmak üzere çeşitli parametrelerle birlikte sonuçları değerlendirdik. Araştırmamızın sonuçları üveit ve JİA ile anti-DFS70 otoantikoru arasındaki ilişkiyi ortaya koyacak ve romatoloji tedavi pratiğinde klinisyenler için yol gösterici olacaktır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1. JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT**

#### **2.1.1. Jüvenil İdiopatik Artrit Tanımı**

Jüvenil idiyopatik artrit (JİA) 16 yaşından önce başlayan, bir veya daha fazla eklemden az altı hafta devam eden, yumuşak doku şişliği ve efüzyonu ile ortaya çıkan, periferik eklemlerde kronik sinovitle karakterize, heterojen ve çocukluk çağında en sık görülen romatolojik hastalıktır (1). JİA çocukluk çağındaki kronik fonksiyonel engelliliğin en önemli nedenlerinden biridir (8). JİA'nın patogenezi ve etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik komponenti ise oldukça karmaşıktır (9).

#### **2.1.2. Jüvenil İdiopatik Artrit Sınıflaması**

JİA sınıflaması hastalığın doğal seyrini ve tedavisini öngörebilmek açısından büyük önem taşımaktadır. Amerikan Romatoloji Akademisi (ACR)'nin 1972 yılında yaptığı eski sınıflamasında Jüvenil Romatoid Artrit (JRA) terimi kullanılmakta olup hastalığın başlangıcına göre 3 tip olarak kategorize edilir (Tablo 1). Uluslararası bir sınıflandırma oluşturmak için 1995 yılında Santiago'da hastalığın ismi Jüvenil İdiopatik Artrit (JİA) olarak adlandırılıp Uluslararası Romatoloji Dernekleri Birliği (ILAR) sınıflaması oluşturulmuştur. ILAR kriterleri son olarak 2001 yılında güncellenmiş olup, hala bu kriterler kullanılmaktadır (Tablo 2). Alt tipler tutulan eklem sayısındaki farklılıklara, belirli serolojik belirteçlerin özelliklerine ve ilk altı ay boyunca mevcut sistemik belirtilerin olup olmamasına göre gruplandırılmıştır. Bu gruplandırma ile dünyadaki tüm hekimlerin iletişimini kolaylaştırarak, prognoz ve tedavinin daha iyi anlaşılabilmesi ve araştırmaların kolaylaştırılması amaçlanmıştır (10).

| <b>Tablo 1. Amerikan Romatoloji Akademisi'ne göre juvenil romatoid artrit sınıflaması (11)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.                                                                                             | Hastalık başlangıcının 16 yaşın altında olması                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 2.                                                                                             | Belirtilerin altı hafta ya da daha uzun sürmesi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 3.                                                                                             | Bir veya daha fazla eklemden artrit bulguları şişlik, efüzyon ve hareket kısıtlılığı, hareketle artan ağrı, ısı artışı bulgularından en az ikisinin varlığı                                                                                                                                                                                                         |
| 4.                                                                                             | Başkangıç tipi, hastalık başlangıcından sonraki ilk altı aydaki eklem tutulumuna göre tanımlanır: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Poliartiküler; beş veya daha fazla sayıda eklem tutulumu</li> <li>b. Oligoartiküler; dört veya daha az sayıda eklem tutulumu</li> <li>c. Sistemik hastalık; döküntü ile birlikte artrit ve intermittant ateş</li> </ul> |
| 5.                                                                                             | JRA'yı taklit edebilen diğer viral ve romatizmal hastalıkların ekarte edilmesi                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

| <b>Tablo 2. Uluslararası Romatoloji Dernekleri Birliği (ILAR) juvenil idiopatik artrit sınıflaması (1,12)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <b>Alt tipler</b>                                                                                             | <b>Tanımlama</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Dışlama</b> |
| <b>Oligoartiküler</b>                                                                                         | Hastalığın ilk altı ayı boyunca bir-dört eklem tutulduğu artrit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | a,b,c,d,e      |
| 1. Sürekli                                                                                                    | Hastalık süresi boyunca en fazla dört eklem tutulduğu artrit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                |
| 2. Yayılmış                                                                                                   | Hastalığın ilk altı ayında bir-dört eklem, altı aydan sonra toplamda beş veya daha fazla eklem tutulduğu artrit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                |
| <b>Poliartiküler (RF negatif)</b>                                                                             | Hastalığın ilk altı ayında beş veya daha fazla eklemden artrit<br>Romatoid faktör (RF) negatif olması                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | a,b,c,d,e      |
| <b>Poliartiküler (RF pozitif)</b>                                                                             | Hastalığın ilk altı ayında beş veya daha fazla eklemden artrit<br>RF pozitif olması                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | a,b,c,e        |
| <b>Psöriatik artrit</b>                                                                                       | Artrit ve psöriazis<br>Artritle birlikte ebeveyn veya çocuklarda psöriazise ait aile öyküsüne ek olarak daktilit veya tırnak bozuklukları                                                                                                                                                                                                                                                                                            | b,c,d,e        |
| <b>Entezit ilişkili artrit</b>                                                                                | Artrit ve entezit birlikteliği veya artrit ya da entezit'e ek olarak aşağıdakilerden en az ikisi: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sakroiliak eklem hassasiyeti</li> <li>- HLA-B27 antijeni varlığı</li> <li>- Altı yaşından büyük erkek çocukta artrit varlığı</li> <li>- Akut anterior üveit (semptomatik)</li> <li>- Birinci derece akrabada ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, inflamatuvar barsak</li> </ul> | a,d,e          |

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |         |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                             | hastalığıyla birlikte sakroileit, Reiter sendromu veya anterior üveit hikayesi varlığı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |         |
| <b>Sistemik başlangıçlı</b> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bir veya daha fazla eklemde artrit</li> <li>2. En az iki hafta süren ve en az üç gün günlük olarak belgelenmiş ateş</li> <li>3. Aşağıdakilerden en az bir tanesinin bulunması: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Geçici eritematöz döküntü</li> <li>b. Yaygın lenf bezi büyümesi</li> <li>c. Hepatomegali veya splenomegali veya her ikisi</li> <li>d. Serozit</li> </ol> </li> </ol>                                                                                                                                             | a,b,c,d |
| <b>Sınıflandırılmayan</b>   | Hiçbir kategoriye uymayan ya da yukarıdaki kategorilerden birinden fazlasına uyan artrit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |         |
| <b>Dışlama kriterleri</b>   | <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Hastada veya birinci derece akrabalarında psöriazis veya psöriazis öyküsü olması</li> <li>b. Altı yaşından sonra HLA-B27 pozitif erkek çocukta artrit başlaması</li> <li>c. Ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ile birlikte sakroileit, Reiter sendromu veya akut anterior üveit veya birinci derece akrabada bu hastalıklardan birinin olması</li> <li>d. En az üç ay arayla bakılan immunglobulin M RF'nin en az iki kez pozitif olması</li> <li>e. Hastada sistemik JİA varlığı</li> </ol> |         |

### 2.1.3. Juvenil İdiopatik Artrit Epidemiyolojisi

Çocukların polikliniklere başvuru nedenlerine bakıldığında, yaklaşık %7'sinin eklem ağrısı nedeniyle başvurduğu görülmektedir. Okul çağı çocuklarının %15 kadarında tekrarlayan ekstremitte ağrıları olmakla birlikte %4,5'inde ağrı üç aydan uzun sürmekte ve günlük yaşamı etkilemektedir. Artrit insidansı ile ilgili net veriler olmasa da Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada 15 yaş altındaki yaklaşık 300.000 çocuğun artritten etkilendiği, bunların 100.000 kadarının da JİA olduğu görülmüştür (13).

JİA'nın dünya genelinde yıllık insidansı 0,8-22,6/100.000 olarak belirlenmiş olup, prevalansı 7-401/100.000 olarak değişiklik gösterir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada JİA prevalansı 64/100.000 olarak bulunmuştur (1,14). Oranlar arasındaki farkın fazla olmasının nedenleri arasında çocukluk çağı artritlerindeki tanım ve kriter değişiklikleri, nüfustaki çevresel etkilenim ve immünogenetik değişiklikler, vaka tespitindeki zorluklar bulunmaktadır (15).

Oligoartiküler tip %40-50 oranla en sık görülen tiptir, bunu poliartiküler tip ve sistemik tip izler (9). Gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkelere farklı olarak sistemik, entezit ilişkili artrit (EİA) ve poliartiküler JİA daha sık olarak görülür (16). Gelişmiş ülkelere kızlarda erkeklerden iki kat fazla görülmekteyken, gelişmekte olan ülkelere erkeklerde daha sık görülmektedir. Oligoartiküler tipte kız/erkek oranı 3/1 olarak karşımıza çıkarken bu duruma üveit eşlik ettiğinde oran 5/1'e kadar yükselmektedir. Poliartiküler tip kızlarda 2-8 kat daha fazla görülmektedir. Sistemik başlangıçlı tipte cinsiyet farkı saptanmamıştır. EİA rölatif olarak erkeklerde daha sık görülür (17). Oligoartiküler tip en sık 2-4 yaşta, sistemik tip en sık 1-5 yaşta başlar. Poliartiküler tip ise 2-4 yaş ve 10-14 yaş aralığındaki dönemlerde başlayarak bimodal dağılım gösterir (18). Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda JİA'lı hastalarda anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği %6-18 arasında değişen oranlarda bulunmuş olup, ANA pozitifliğinin en sık görüldüğü tip oligoartiküler alt tiptir (19).

#### **2.1.4. Jüvenil İdiopatik Artrit Etiyopatogenezi**

JİA'nın etiyoloji ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır, ancak çok faktörlü bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Özellikle etiyolojisinde genetik faktörler, çevresel maruziyetler ve immünolojik mekanizmaların etkileşimlerinden bahsedilmektedir (20). JİA'dan hastalık duyarlılığını etkileyen multipl genlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir. İkiz ve kardeş çalışmalarında JİA genetik yatkınlığı, hatta kardeşlerde hastalığın benzer klinik tablolarda seyrebildiği görülmüştür. Bazı çalışmalarda JİA'lı bireylerin çocuklarında da JİA gelişim riski 11,6 kat artmış olarak bulunmuştur (21).

Hastalığın heterojen doğası nedeniyle genetik çalışmalar yapmak zordur. Günümüze dek hastalığın farklı alt grupları ile ilişkilendirilmiş HLA-ilişkili ve HLA-ilişkisiz bazı genetik faktörler tanımlanmıştır. Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda hastalığa yatkınlıkta en çok etkili genetik varyantların HLA bölgesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. HLA ilişkili genetik faktörlerden en bilineni HLA B27 ve EİA birlikteliğidir. Oligoartiküler JİA; HLA:A2, HLA DRB1:01, DRB1:08, DRB1:11, DRB1:13, DPB1:02 ve DQB1:04 ile ilişkili bulunmuştur. Poliartiküler RF negatif JİA'nın ise HLA DRB1:08 ve DPB1:03 allelleri ile ilişkisi gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada Sınıf II HLA DQ bölgesinde yer alan rs7775055 tekli nükleotid polimorfizminin oligoartiküler JİA ve poliartiküler RF negatif JİA riskini artırdığı bildirilmiştir (22). Poliartiküler RF pozitif JİA'nın HLA DRB1:01:01, 04:01, 04:04, 04:05, 04:08 ve 10:01 ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (23). Sistemik JİA'nın HLA DRB1:01 ve DRB1:04 ile ilişkili olduğu saptanmıştır (24). Psöriyatik artrit ile ilgili az sayıda

çalışma olmasına karşın hastalığın HLA B27 ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (25). Birden fazla riskli HLA alleli taşımanın daha erken yaşta JİA bulgularının ortaya çıkmasına neden olduğu görülmüştür.

HLA dışında da bazı lokuslar JİA ile ilişkilidir. PTPN22 ve PTPN2 bu lokusların bazıları olup son yapılan çalışmalarda STAT4, IL2-IL21, ANKRD55, IL2RA, FAS, SH2B3-ATXN2, TYK2, ZFP36L1, C5orf56-IRF1, ERAP2-LNPEP, PRR5L, RUNX1, RUNX3 ve UBE2L3 olmak üzere 14 lokus daha özellikle oligoartiküler ve RF negatif poliartiküler JİA ile ilişkili bulunmuştur (26). RF pozitif poliartiküler tip JİA'lı hastalarla yapılan çalışmada TNFAIP3, STAT4 ve PTPN22 mutasyonlarının hastalık ile ilişkili olduğu görülmüştür. Bu mutasyonlar erişkin romatoid artrit (RA) hastalarında da sık görüldüğü için RF pozitif poliartiküler tip JİA'nın erişkindeki RA eş değeri olduğu düşünülmektedir (27). Sistemik JİA ile IL-1, IL-6 ve TNF yollarını içeren genlerdeki bazı mutasyonlar arasında ilişkiler gösterilmiştir. Ayrıca otoinflamatuvar hastalıklarda görülen MEFV, TNFRSF1A ve MVK gibi genlerdeki mutasyonların da sistemik tip JİA'da görülmesi, bu alt tipin otoinflamatuvar hastalık sınıflandırmasında yer alması gerektiğiyle ilgili görüşlere neden olmuştur (28,29). EİA gelişimi ile ilgili bulunmuş HLA dışı mutasyon, erişkin ankilozan spondilit ile bağlantısı olan endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) polimorfizmidir (30).

Hastalığın etiyopatogenezinde rol alan çevresel etkenlerden en çok suçlanı enfeksiyonlardır. Hastalık enfeksiyonla eş zamanlı olarak ya da enfeksiyondan daha sonra ortaya çıkabilir. Enterik enfeksiyonlar, parvovirus B19, rubella, kabakulak, hepatit B, Epstein-Barr virüs ve mikoplazma enfeksiyonlarıyla birlikte hastalığın görüldüğü düşünülmekle birlikte yapılan çalışmalarda net bir enfeksiyon etkeni ve ardından ortaya çıkan JİA klinik tablosu gösterilememiştir (31–34). Travma ve stres de JİA etiyopatogenezinde sorumlu tutulan çevresel faktörlerdendir. Özellikle düşme sonrası gelişen oligoartrit tablosu, oluşan hasara bağlı yeni otoantikorların ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmiştir. Antibiyotik kullanımının mikrobiyotayı bozarak JİA'ya yol açabileceğini düşündüren çalışmalar da mevcuttur (35). Yapılan başka bir çalışmada özellikle 2 yaş altında tekrarlayan antibiyotik kullanımının JİA'ya yol açtığı gösterilmiştir (36). Çevresel etkenlerden suçlanan bir diğeri anne sütü alımının az oluşudur. Yapılan çalışmalar özellikle oligoartiküler JİA tanısıyla izlenen çocukların yaşlılarına göre daha az anne sütü aldığını göstermiştir (37). JİA ile ilişkilendirilen diğeri önemli nedenler vitamin D eksikliği, annenin gebelikte sigara kullanması, sosyoekonomik durum olarak sayılabilir. Ancak yapılan çalışmalar kesin bir bağlantı kuramamıştır (38,39).

JİA klinik olarak heterojen bir grup hastalık olduğu için immünopatolojik mekanizmalar da alt tiplere göre farklılık gösterebilir. JİA'nın patogeneğinde hem humoral hem de hücreyel bağışıklık komponentleri görev alır. Çeşitli uyarınlarla aktive olmuş T lenfositleri Th1 ve Th2 olmak üzere iki gruba ayrışır. JİA'da baskın olan hücre grubu genellikle Th1 hücreleridir. Bu hücrelerden salınan çeşitli mediatörler makrofajları uyararak interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi yangısal sitokinlerin ve öncüllerinin salınımına yol açarlar. Bu salınım sonucunda da hedef eklem üzerinde çeşitli yangısal olaylar başlar. Eklemde oluşan yangısal etkileşim sonucu sinovit ve eklem içi sıvı miktarında artış oluşur. Sinovit, villöz hipertrofi ve subsinoviyal dokuda hiperemi ile karakterizedir. JİA'da görülen sinovitte sinoviyumda T lenfosit, B lenfosit, makrofaj, dendritik hücre ve plazma hücre infiltrasyonu mevcuttur (40,41). Kronikleşen inflamasyon sonucu ortaya çıkan sinoviyal hipertrofi ve sinovit ise pannus olarak isimlendirilir (8). JİA'da IL-1, -2, -6 ve IL-2 reseptör (R) düzeyleri serumda; IL-1 $\beta$ , IL-6 ve IL-2R düzeyleri sinoviyal sıvıda yükselir. Sistemik JİA'da serum IL-6 düzeyi artar ve her ateş pikinden önce yükselir. Hastalık aktivitesi ve akut faz reaktanlarındaki yükselme ile korelasyon gösterir (42). Sitokin ve inflamatuvar mediatörlerin JİA etiyopatogeneindeki yeri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Oligoartiküler ve poliaritiküler JİA grupları, baskın olarak humoral immun sistem mekanizması aracılığıyla ortaya çıkarlar. Bu nedenle bu hastalıklarda ANA pozitifliği ve romatoid faktör (RF) pozitifliği daha sık görülür. Genel olarak ANA özellikle oligoartiküler tutulumu olan genç kızlarda %40 oranında pozitif bulunmuştur. Bunun aksine, sistemik JİA'nın baskın olarak doğuştan bağışıklık sisteminin dahil olduğu bir hastalık olduğuyla ilgili kanıtlar gün geçtikçe artmaktadır. Bu grupta herhangi bir otoantikor pozitifliği görülmez. Benzer şekilde EİA alt grubunun da otoreaktif T hücrelerinin ve otoantikorların bulunmaması nedeniyle doğuştan bağışıklık sistemi aracılığıyla ortaya çıktığı düşünülmektedir.

JİA patogeneğinde rolü olduğu düşünülen bir diğer faktör de serbest oksijen radikalleridir. İnflame eklemde bulunan makrofaj, nötrofil, lenfosit ve endotel hücreleri serbest radikal üretimine katkıda bulunmaktadırlar (43). Oluşan bu serbest oksijen radikalleri hücrenin lipid, deoksiribonükleik asit (DNA), protein ve karbonhidrat yapısında oksidatif hasara neden olurlar ve bundan dolayı serbest oksijen radikalleri ile eklem kıkırdağındaki hasar arasında ilişki olduğu düşünülmektedir (44).

**Tablo 3. Sitokin ve inflamatuvar mediatörlerin Jüvenil İdiopatik Artrit etiyopatogenezindeki yeri (12)**

| Sitokin                                                                                                                                                            | Hücre                                                   | Patoloji                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>TNF</b>                                                                                                                                                         | Monosit, T ve B lenfosit, PMN, mast hücresi, fibroblast | Monosit ve makrofaj aktivasyonu<br>Kıkırdak hasarı<br>Endotelial adhezyon molekülünün artışı<br>T hücre inhibisyonu           |
| <b>IL-1<math>\beta</math></b>                                                                                                                                      | Monosit, B lenfosit, fibroblast                         | Osteoklast aktivasyonu (kemik hasarı)<br>Fibroblast sitokin ve kemokinlerinin salınımı<br>Endotelial adhezyon molekülü artışı |
| <b>IL-17</b>                                                                                                                                                       | T lenfosit (Th17), mast hücresi                         | Kemokin salınımı<br>Kıkırdak hasarı<br>Osteoklast aktivasyonu<br>TNF ve IL-1 $\beta$ ile sinerjistik etki                     |
| <b>IL-6</b>                                                                                                                                                        | Monosit, fibroblast, B lenfosit                         | B hücre aktivasyonu<br>T lenfosit inhibisyonu<br>Büyümede gerileme<br>Akut faz cevabı ve anemi                                |
| <b>IFN-<math>\gamma</math></b>                                                                                                                                     | T lenfosit (CD4 Th1, CD8, NK hücreleri)                 | Monosit aktivasyonu<br>Endotelial adhezyon molekül artışı<br>Th17 hücre etki artışı                                           |
| <b>MRP 8/14</b>                                                                                                                                                    | Monosit, PMN                                            | Monosit aktivasyonu<br>Patolojik CD8 T lenfosit artışı<br>IL-1 $\beta$ salınımı<br>Endotelial adhezyon molekül artışı         |
| IFN- $\gamma$ : interferon-gama, IL: interlökin, MRP: Myeloid ilişkili protein, NK: Doğal öldürücü hücre, PMN: Polimorfonükleer nötrofil, TNF: Tümör nekroz faktör |                                                         |                                                                                                                               |

### 2.1.5. Jüvenil İdiopatik Artrit Klinik Bulguları

JİA'lı hastaların klinik bulguları eklemle ilişkili ve eklem dışı bulgular olmak üzere iki başlıkta incelenir. Hastalık sıklıkla sabah sertliği, kolay yorulma, eklem ağrısı ve eklem şişliği bulgularıyla başlar. Belirtiler sinsü olabileceğı gibi ani başlangıçlı da olabilir. Hastalığın

etkilediği eklemler genellikle sıcaktır, hareketle ağırlıdır ve eklem hareket genişliği (ROM) kısıtlıdır. Etkilenen eklemlerde eritem nadiren görülür (9). Yorgunluk JİA’da en sık karşılaşılan semptom olup özellikle başlangıçta ve hastalık iyi kontrol altına alınamadığında ortaya çıkar (45). JİA’da görülen klinik bulgular Tablo 4’te özetlenmiştir.

Hastalığın tek bir eklem tutulumuyla giden monoartiküler, dört ve daha az eklem tutulumuyla giden oligoartiküler, dörtten daha fazla eklem tutulumuyla giden poliartiküler tipleri mevcuttur. JİA’da birçok eklem etkilenmiş olabilir; ancak diz, dirsek, el bileği, ayak bileği gibi büyük eklemler daha sık etkilenmektedir. El ve ayağın küçük eklemleri özellikle poliartiküler tipte daha sık tutulmaktadır (46). Temporomandibular eklem, servikal, torasik ve lumbo-sakral bölgeler de tutulabilen nadir bölgeler olsa da asemptomatik olabileceği için dikkatli olunmalıdır (47). JİA’lı çocuklarda torakolomber tutulum sık olmamakla birlikte asimetrik apofizeal eklem tutulumuna bağlı olarak gelişen skolyoz normal popülasyona göre 30 kat daha sık görülmektedir (48). Ayrıca JİA’da nadiren sakroiliak eklem tutulumu olabilir ve bu durum juvenil ankilozan spondilit’ten ayırt edilmelidir.

| <b>Tablo 4. Juvenil İdiopatik Artrit’te görülen klinik bulgular</b>                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Genel Bulgular</b>                                                                                                                                                   | <b>Eklem Dışı Bulgular</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Halsizlik, yorgunluk</li><li>• Sabah katılığı</li><li>• Artrit</li><li>• Ağrı</li><li>• Tenosinovit</li><li>• Entezit</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Deri ve deri altı nodülleri</li><li>• Lenfadenopati</li><li>• Kardiyak tutulum</li><li>• Hepatosplenomegali</li><li>• Gastrointestinal sistem tutulumu</li><li>• Renal tutulum</li><li>• Nörolojik tutulum</li><li>• Kas hastalıkları</li><li>• Endokrin ve otoimmün hastalıklar</li><li>• Amiloidoz</li><li>• Üveit</li><li>• Büyüme ve gelişme geriliği</li></ul> |

**Sabah katılığı:** JİA’lı hastalarda dinlenme ya da uyku sonrasında özellikle sabahları oluşan eklemlerde katılık ilk belirti olarak görülebilir ve bu çoğu hastada vardır (45).

**Artrit:** Şişlik, ısı artışı, eritem, eklem ağrısı ve fonksiyon kaybı gibi bulgularla karşımıza çıkar. Eklemde şişlik oluşmasının nedeni periartiküler yumuşak dokuda ödem olması, intraartiküler sıvı birikimi ve sinoviyal membranda hipertrofi olmasıdır. Tutulan eklemde ısı artışı olur ancak eritem nadiren görülür (49).

**Ağrı:** JİA'lı hastalar aktif ya da pasif eklem hareketi sırasında sıklıkla ağrı duyarlar ancak istirahat halinde her zaman ağrıları olmayabilir. Ağrı özellikle eklem üzerinde ve inflamasyon olmuş sinoviya üzerinde belirgindir. Kemik üzerinde ağrı ve hassasiyet hiçbir zaman görülmez (45,49).

**Tenosinovit:** Tendonların ekstansör yüzünün, el ve ayakların dorsal yüzlerinin inflamasyonu ile karakterize bir tablo olup özellikle sistemik JİA'lı çocukların %10 kadarında görülebilir (45).

**Entezit:** Tendon ve ligamanların kemiklere yapıştığı bölgelerde gelişen inflamasyondur.

**Deri ve deri altı nodülleri:** JİA'lı hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Sıklıkla poliartriküler tutulumla birlikte görülür. Nodüller genellikle olekranon altında karşımıza çıkar. Nodüller en çok RF pozitif kişilerde görülür ve nodülün varlığı kötü prognoz göstergesidir (50).

**Lenfadenopati:** Özellikle sistemik JİA'lı hastaların %70 kadarında görülebilir. Servikal, aksiller ve inguinal bölgede sıklıkla simetrik olarak görülürler. Lenfoma ile karışabilir (45).

**Kardiyak tutulum:** JİA'da kardiyak tutulum genellikle sessizdir (51). En sık perikardit görülmekte olup JİA'lı hastalarda %3-9 oranında görülür. Özellikle sistemik başlangıçlı JİA'da sıktır. Perikardit artrit gelişiminden önce görülebileceği gibi hastalığın herhangi bir döneminde de karşımıza çıkabilir. Miyokardit ve endokardit daha nadir olarak görülür (52). Kardiyak tutulum JİA'lı hastalarda ikinci sıklıkta mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (53).

**Hepatosplenomegali:** Sıklıkla splenomegali olarak karşımıza çıksa da, nadiren orta ve ileri derecede hepatomegali de eşlik edebilir. Kronik hepatit gelişmez (45).

**Gastrointestinal sistem tutulumu:** Daha çok tedaviye bağlı olarak gelişen yan etkiler nedeniyle semptomlar gelişir.

**Renal tutulum:** Aralıklı hematüri ve proteinüri görülebilir. Ayrıca JİA'lı çocuklarda gelişen hiperkalsiüri de hematüriye yol açabilir. Nadir vakalarda JİA zemininde kresentrik glomerülonefrit gelişebileceği gösterilmiştir (54).

**Nörolojik tutulum:** JİA'da nadiren görülmekle birlikte en sık olarak serebral infarkt karşımıza çıkar. İlaçlara bağlı yan etkiler de görülebilir (55).

**Kas tutulumu:** JİA'da eklem tutulumuna bağlı oluşan hareket kısıtlılığına ikincil olarak kaslarda atrofi ve güçsüzlük gelişebilir. Bunun sonucunda karakteristik olarak fleksiyon kontraktürleri oluşur (56).

**Endokrin ve otoimmün hastalıklar:** Miyastenia Gravis, Tip 1 Diabetes Mellitus ve otoimmün tiroidit gibi hastalıklar JİA ile birliktelik gösterebilir (57).

**Amiloidoz:** Sekonder amiloidoz nadir görülse de JİA'nın en önemli komplikasyonlarından biridir. Biriken amiloid AA tipindedir (58). Avrupa'da JİA'lı hastalarda %5 oranında amiloidoz görülür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada bu oranın %16 olduğu bildirilmiştir (59).

**Üveit:** Akut veya kronik nongranülatöz anterior üveit olarak karşımıza çıkar. İris ve siliyer cismi etkileyen bir inflamasyonla karakterizedir. Akut anterior üveit ağrı, fotofobi, göz yaşarması gibi karakteristik bulgularla ortaya çıkar. Ancak bazen asemptomatik olarak seyredebilir. Akut üveit daha çok EİA ile birlikte görülür. Kronik üveit daha sıklıkla 6 yaşın altındaki oligoartiküler tip JİA'lı kız çocuklarında karşımıza çıkar. Başlangıcı sinsi ve asemptomatiktir. Hastaların bir kısmında ağrı, kızarıklık, baş ağrısı, fotofobi ve görme değişiklikleri şeklinde semptomlar olur. Asemptomatik olabileceği için özellikle oligoartritli kız çocuklarında tarama amaçlı rutin göz muayenesi yapılması önerilmektedir. JİA'lı hastalarda göz muayene sıklığı Tablo 5'te verilmiştir. Kronik üveit körlüğe neden olabilir (60).

**Büyüme ve gelişme geriliği:** Hastaların büyük kısmında büyüme ve pubertal gelişim yaşlarına göre geride kalır. Bu durum aktif hastalığa bağlı olabileceği gibi yetersiz beslenme ve kortikosteroid ilişkili de olabilir. Ancak aktif hastalığın kontrol altına alınması ve remisyon ile birlikte normal büyüme yakalanabilir (49).

| <b>Tablo 5. Jüvenil İdiopatik Artrit hastalarında göz muayenesi sıklığı (61)</b> |             |                             |                              |                    |                             |
|----------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------|-----------------------------|
| <b>Alt grup</b>                                                                  | <b>ANA</b>  | <b>Başlangıç yaşı (yıl)</b> | <b>Hastalık süresi (yıl)</b> | <b>Risk sınıfı</b> | <b>Muayene sıklığı (ay)</b> |
| Oligoartrit<br>veya<br>poliartrit                                                | +           | ≤ 6                         | ≤ 4                          | Yüksek             | 3                           |
|                                                                                  | +           | ≤ 6                         | > 4                          | Orta               | 6                           |
|                                                                                  | +           | ≤ 6                         | > 7                          | Düşük              | 12                          |
|                                                                                  | +           | > 6                         | ≤ 4                          | Orta               | 6                           |
|                                                                                  | +           | > 6                         | > 4                          | Düşük              | 12                          |
|                                                                                  | -           | ≤ 6                         | ≤ 4                          | Orta               | 6                           |
|                                                                                  | -           | ≤ 6                         | > 4                          | Düşük              | 12                          |
|                                                                                  | -           | > 6                         | Uygulanamaz                  | Düşük              | 12                          |
| Sistemik                                                                         | Uygulanamaz | Uygulanamaz                 | Uygulanamaz                  | Düşük              | 12                          |

## 2.2. OLİGOARTİKÜLER JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen alt tip olan oligoartiküler JİA'nın üçte ikisini kızlar oluşturur. Hastalık genellikle 1-4 yaşlar arasında başlangıç gösterir (62). Oligoartiküler alt tip Amerika Birleşik Devletleri ve Batı Avrupa'dan bildirilen serilerin en büyük grubunu oluşturmaktadır (%35-40) (45). Ülkemizde de JİA'nın bu formu en sık görülen alt tip olarak karşımıza çıkar (%16) (63). Yapılan çalışmalarda oligoartiküler alt tipin genellikle 6 yaşından önce başladığı, kız/erkek oranının 5/1 olarak bulunduğu görülmüştür. Hastaların tümünde RF negatif olup %70 kadarında ANA pozitif bulunur. Daha çok alt ekstremit eklemleri asimetrik olarak tutulur. En sık diz, ikinci sıklıkta da ayak bileği eklemi tutulurken, kalça tutulumu çok nadirdir. Kalça tutulumu ileri dönemde görülür ve kötüleşen fonksiyonel durumun belirticidir (64). Küçük eklemlerde de nadiren artrit görülebilir. Erken dönemde küçük eklem tutulumu hastalık seyrinde tutulan eklem sayısının artabileceğini ya da sedef artropatisi gelişebileceğinin habercisi olabilir (65). Hastaların hemen hemen yarısında başlangıçta monoartrit tablosu vardır. Eklem bulguları genellikle geriler, ciddi bir fonksiyon kaybına yol açmaz. Yakınmalar sinisi veya ani başlangıçlı olabilir. İlk yakınma olarak genellikle karşımıza dinlenme sonrası belirginleşen topallama çıkar. Hasta başlangıçta bunun farkında olmayabilir. Sabah katılığı geçtikten sonra hasta koşarken topallama daha da belirginleşir. Eklemde şişlik, kızarıklık, ısı artışı da görülebilir. Ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi genel hastalık belirtileri nadiren görülür. JİA'nın bu alt tipinde genel büyüme geriliği nadirdir. Ancak tutulan eklemdeki hasarın şiddetine bağlı olarak ekstremiteler arasında belirgin uzunluk farkı görülebilir (66).

ILAR sınıflamasına göre oligoartiküler JİA tanısı koyabilmek için hastada psöriazis olmaması, aile öyküsünde birinci derece akrabalar arasında psöriazis veya HLAB27 ilişkili bir hastalık olmaması gerekir. Altı yaşından büyük erkek çocuk olması ve en az üç ay ara ile bakılan iki RF pozitifliği saptanması da oligoartiküler JİA tanısından uzaklaştırır (16). ILAR sınıflamasına göre oligoartiküler alt tip, hastalığın 6 aylık izlem süresinden sonra yeni eklem tutulumu olup olmamasına göre iki alt grupta incelenir (45):

**Sürekli (persistan) oligoartiküler JİA:** Altı aydan sonra da tutulan eklem sayısı dört veya daha az ise hasta bu kategoride değerlendirilir.

**Uzamış (extended) oligoartiküler JİA:** Altı aydan sonra hastalık yavaş olarak ilerliyor ve tutulan eklem sayısı giderek artıyorsa hasta bu gruba alınır. Bu tip erkek çocuklarda daha sık görülür. Çoğunlukla ANA, RF ve HLAB27 negatif olup, üveit görülmez. Ancak bu grup genellikle destrüktif olarak seyreder.

Oligoartiküler JİA hastalarının %70-80'inde ANA pozitifliği mevcut olup, RF genellikle negatiftir. Hastalığın akut epizodik dönemi dışında akut faz yanıtı genellikle belirgin değildir. Aktif artrit olduğu dönemde hafif anemi ve hafif lökositoz görülebilir. Başlangıç döneminde üst ekstremitte tutulumu olması ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı bulunması hastalığın uzamış oligoartiküler forma değişebileceğinin belirleyicisi olabilir.

Bu grupta temel morbidite nedeni eklem tutulumundan daha ziyade göz tutulumudur. Çocukların yaklaşık %25-30 kadarında sinsi olarak başlayan kronik ön üveit (iridosiklit) ortaya çıkmaktadır. İritis genellikle asemptomatik olmakla beraber, iris ve siliyer cismi etkileyen, nongranümatöz inflamasyonla karakterize kronik seyir göstermektedir. Bu komplikasyon ANA pozitif olan ve genç yaşta oligoartiküler JİA tanısı alan kız çocuklarında daha sık görülme eğilimindedir. ANA varlığı üveit gelişmesi açısından bir risk faktörüdür (19). Ülkemizdeki JİA hastalarında üveit sıklığı ve ANA pozitifliği Batı ülkelerinden bildirilen serilere kıyasla daha azdır (67). Oligoartiküler JİA'da iridosiklit EİA'teki ağırlı akut iridosiklitin aksine sessiz, sıklıkla asemptomatik olarak seyreder. Tek veya iki göz birlikte tutulabilir. Bazen göz bulguları eklem bulgularından önce başlayabilir. Çoğu hasta ilk beş yıl içinde iridosiklit geçirir. Göz bulgularının ağırlığı ile eklem bulguları arasında korelasyon yoktur. Erken dönemde tanı konmaz ve tedavi edilmezse band keratopati, katarakt ve körlük gelişebilir. Bu grupta iridosiklit sessiz seyrettiği için hastanın görme ile ilgili yakınması olmasa bile belirli aralıklarla üveit taraması yapılmalıdır (68).



**Şekil 1.** Oligoartiküler JİA

### **2.3. POLİARTİKÜLER JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT**

Bu grup JİA'lı hastaların yaklaşık %30-40'ını oluşturmakta olup beş ve/veya daha fazla eklem tutulumuyla karakterizedir. Hastalık başlangıcındaki ilk altı ayda beş ve daha fazla eklem tutulumu olmasıyla tanı konulur. Hastaların %75'i kızdır. Hastalık 2-4 ve 10-14 yaş aralığında yoğun olarak görülür. Hastalığı RF pozitif ve RF negatif olarak iki grupta inceleyebiliriz. RF negatif grup tüm JİA'lıların %20-25 kadarını oluştururken RF pozitif grupta bu oran %5-10 civarındadır. RF negatif grup çoğunlukla erken çocukluk yaşlarında görülmesine rağmen herhangi bir yaşta görülebilir. RF pozitif hastalık ise sekiz yaşından önce nadiren görülür. RF pozitif poliartiküler JİA erişkin tip romatoid artritin çocuklardaki karşılığıdır. RF negatif hastalığın ancak %20'si erişkin sero-negatif romatoid artrite benzer. Her iki gruptaki hastaların tipik olarak yorgunluk, hafif ateş, hafif kilo kaybı ve anemiye ait bulgu ve semptomları vardır. Ayrıca orta düzeyde hepatosplenomegali ve hafif düzeyde büyüme geriliği görülebilir. Artrit başlangıçta genellikle simetrik seyreder. Nadiren asimetrik poliartrit olarak başlar. Bazı olgularda birkaç eklem tutulumu olarak başlayıp zamanla poliartrit şeklini alır. Elin küçük eklem tutulumu ve el bileği eklemlerinin simetrik tutulumu tipiktir. Daha az sıklıkta ayakların küçük eklem tutulumu görülebilir. Kalça, omuz, boyun, temporomandibuler eklem tutulumu %50 hastada görülebilir. Servikal spinal eklem tutulumu olan hastalarda zamanla füzyonlar, C1

ve C2 subluksasyonları ve buna bağılı olarak spinal kord bası bulguları gelişebilir. Kalça tutulumu yüksek morbidite ile ilişkili olup sıklıkla 20 yaşından önce eklem değıştirilmesi ihtiyacı doğurur.

RF negatif poliartrit, en heterojen JİA grubudur. Bu hastalar asimetrik eklem tutulumu, erken yaşta başlangıç olması, kız çocuklarda sık görölmesi, ANA pozitifliğinin sık olması, iridosiklit görölme oranının yüksek olması gibi nedenlerle tutulan eklem sayısı hariç oligoartiküler JİA'yı taklit eder (16). Yine bu grupta yer alan hastaların bazılarında küçük eklemlerin simetrik tutulması, hastalığın okul çağında başlaması, artmış akut faz yanıtı, ANA negatifliğinin olması bu hastalığı erişkin başlangıçlı RF negatif romatoid artrite benzetir. Bazı RF negatif poliartrit hastalarında ise belirgin eklem şişliği olmaksızın sabah katılığı ve ağrının daha ön planda olduğu kuru sinovit tablosu görölabilir. Bu grupta tedaviye yanıt çok iyi değildir ve eklem hasarı belirgin olabilir.

RF pozitif poliaritiküler JİA'lı hastalarda yakınmalar sinsi olabileceğı gibi ani başlangıç da görölabilir. RF pozitifliği kötü prognoz göstergesidir. Ayrıca RF pozitifliğine anti-CCP pozitifliği eşlik etmesi durumunda eklem hasarı daha belirginleşir (69). Bu grup hastalar genellikle sekiz yaşından büyük hastalardır. Subkutan nodüller bu grupta daha sık görölmemekte olup, basınca maruz kalan yerlerde daha sık karşımıza çıkarlar. Histolojik olarak bu nodüller erişkin romatoid artritteki romatoid nodüllere benzerler. Nodüller spontan olarak gerileyip tekrar çıkabilirler. Nodül varlığının kanda ölçülen RF titresini ile paralel seyretmesi önemlidir. Romatoid faktör, immünoglobulin ve immün komplekslerin damar duvarına oturması sonucu gelişen romatoid vaskülit kendisini çoğunlukla alt ekstremitedeki ülseratif lezyonlar şeklinde gösterir. Bu grupta hastalık destrüktif olarak ilerler ve sıklıkla ilk bir yıl içinde kalıcı deformite bırakır (70). Nadir hastalarda lökopeni ve splenomegalinin eşlik ettiği Felty Sendromu ya da Sjögren Sendromu'na ait bulgular saptanır (71). Bu hastaların hemen tamamında RF, yaklaşık %50 kadarında da ANA pozitifdir (72).

Poliartitiküler tip JİA'da inflamasyona sekonder olarak sıklıkla orta derecede kronik hastalık anemisi görölür. Hastalığın aktif olduğu dönemlerde hepatosplenomegali ve lenfadenopati saptanabilir. Yine hastalığın derecesiyle ilişkili olarak belirgin büyüme ve gelişme geriliğı görölabilir. Hastalığın aktivitesi ve kullanılan tedavilere bağılı yükselen karaciğer enzimleri, hastalık kontrolü sağlandığında normale döner.



**Şekil 2.** Poliartiküler JİA

#### **2.4. SİSTEMİK JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT**

JİA hastalarının yaklaşık %10-20 kadarı bu grupta yer almaktadır. Ülkemizde bu oranın daha yüksek olduğu düşünülmektedir (59). Aralıklı yüksek ateş ve eklem dışı bulguların olması bu grubun karakteristik özelliklerindendir. Kız/erkek görülme oranı eşittir (73,74). Sıklıkla dört yaş altındaki çocuklarda görülmekle birlikte hemen her yaştan çocuk etkilenebilir (75). Ateş tipik olarak günde iki kez 39,5 dereceye kadar yükselir (14). Sonrasında sıklıkla normale döner. Ateş sabah ve akşam saatlerinde pik yapar. Ateş pikleri hastalığın başlangıcında görülmeyebileceği gibi, tedavi başladıktan sonra da devam edebilir (73). Hastaların büyük kısmında ateş yüksekliği sırasında gövde ve proksimal ekstremitelerde belirgin, pembe renkli, ortası soluk, maküler tarzda, bir santimetreden küçük, lineer veya sirküler, ateş düştükten sonra kendiliğinden kaybolan bir döküntü ortaya çıkar. Bu döküntüler bazen kaşıntılı olabilir. Koebner işareti pozitif olabilir (64). Sistemik JİA’da görülen döküntü Şekil 3’te verilmiştir (10). Sistemik bulgular arasında yorgunluk, uykuya eğilim, irritabilite ve kas ağrıları sayılabilir. Bu bulguların çoğu ateşin düşmesi ile geriler. Bir grup hastada persistan artritin görüldüğü çoklu eklem tutulumunun olduğu, hem küçük hem de büyük eklemlerin tutulduğu poliartiküler tip gelişebilir. Eklem tutulumu sıklıkla oligoartiküler olarak başlar ancak zaman içinde poliartiküler tipe ilerler. Tutulan eklemler çoğunlukta diz, dirsek, el-ayak bileği ve kalça eklemleridir ancak herhangi bir küçük eklem de tutulabilir (74). Kalça eklemi çoğunlukla bilateral olarak tutulur ve sıklıkla yıkıcı eklem hasarı gelişir. Hastaların çoğunda kullanılan steroide, hareketsizliğe, kötü beslenme ve artmış sitokin düzeylerine bağlı olarak osteoporoz bulunur. Poliartit geliştikten sonra tipik ateş ve döküntü atakları kaybolduğu için hastalık

poliartiküler tipten ayırt edilemeyebilir. Bazen hastalık ateş ve döküntü gibi sistemik semptomlar dışında herhangi bir klinik belirti göstermeden ataklar halinde yineleyebilir (75). Daha nadir olarak tenosinovit, sinovyal kist, peritonit, miyokardit olmadan valvülit veya beraberinde miyokardit, pulmoner parankimal hastalık, santral sinir sistem tutulumu, renal tutulum, krikoaritenoid eklem tutulumuna bağlı olarak stridor ve lenfödem gibi belirtiler hastalık sürecinde karşımıza çıkabilir (75). Hastaların yaklaşık üçte birinde belirgin lenfadenopati ve/veya hepatosplenomegali görülür. Yangısal sürece bağlı olarak karaciğer enzimlerinde hastalığın aktif döneminde hafif yükseklik saptanabilir. Plörezi ve özellikle de perikardit hastaların yaklaşık yarısında görülür. Buna rağmen hastaların çoğu asemptomatiktir. Perikardit ve miyokardit steroid tedavisine çok hızlı yanıt verir. Artrit bu semptomlara eşlik edebilir ancak bazen haftalar veya aylar sonra ortaya çıkar ve tanıyı oldukça zorlaştırır. Sistemik artritli hastalarda genellikle semptomların şiddeti daha belirgindir, ancak nadiren ciddi ağrı görülür. Özellikle ciddi ağrısı olan hastalarda mutlaka malignite ekarte edilmelidir. Sistemik artritli hastalar serozit ile başvurabilirler. Bunların %33'ü perikardit olarak karşımıza çıkarlar. Ateş ve diğer semptomların altı aydan daha uzun sürmesi nadirdir (75).



**Şekil 3.** Sistemik juvenil idiyomatik artritli sekiz yaşındaki bir çocukta tipik döküntüler

Sistemik JIA'da kronik hastalık aktivitesine bağlı olarak en sık görülen böbrek tutulumu amiloidozdur (76). Üriner sistemle ilgili bozukluklar hastalığa bağlı komplikasyonlara bağlı gelişebileceği gibi, hastalık sürecinde verilen tedavilerin yan etkisi olarak da karşımıza çıkabilir. Aralıklı mikroskopik hematüri ve düşük dereceli proteinüri, renal papiller nekroz, retroperitoneal fibrozis ve obstrüktif üropati meydana gelebilir. Mikroskopik hematüri ve düşük

dereceli proteinüri steroid dışı antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), altın tuzları veya D-penisilamin'in neden olduğu ilaç yan etkisi olarak ortaya çıkabilir (45). Literatürde sistemik JİA hastalarında membranöz glomerülonefrit, fokal segmental glomerüloskleroz ve kresentrik glomerüloskleroz görüldüğü bildirilmiştir (77). Özellikle amilodiyoz şeklinde görülen böbrek tutulumu hastalığın seyrini kötüleştirmektedir (78). Son dönemde hastalık tedavisinde biyolojik ajanların kullanıma girmesiyle amilodiyoz görülme sıklığı oldukça azalmıştır. Sistemik JİA'lı olgularda böbrek tutulumu geliştiğinde vaskülit ve sistemik lupus eritematozus (SLE) ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir (79). Sistemik JİA hastalarında üveit genellikle görülmez.

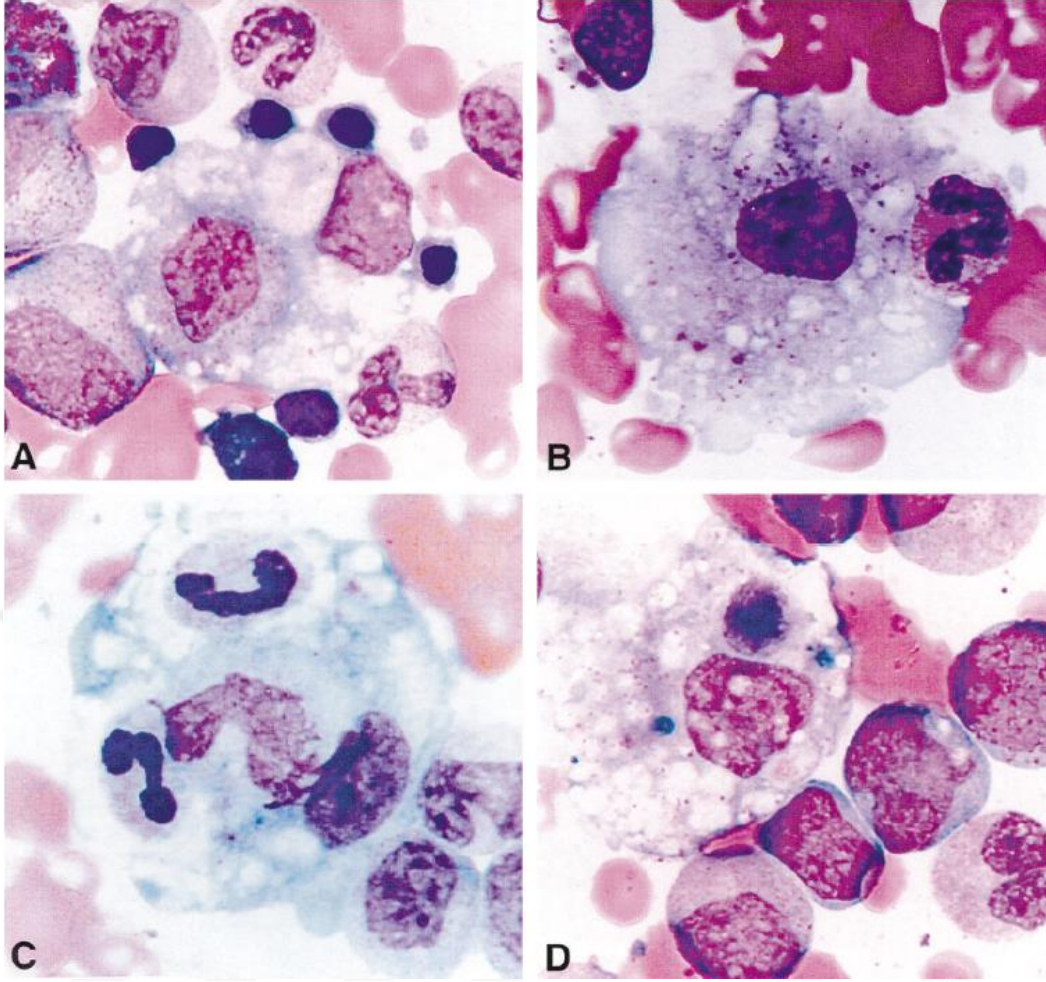
Sistemik JİA hastalarında  $100.000/\text{mm}^3$ 'ü aşabilen lökositoz olabilir. Lökositoz belirgin sola kayma şeklinde görülür. Akut faz reaktanlarında, özellikle de ferritin düzeylerinde yükseklik olur. Hastaların yaklaşık %40 kadarında kronik hastalık anemisi görülür. Sistemik JİA hastalarında RF ve ANA genellikle negatiftir (74). Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı ve süregelen enflamasyonun diğer bulguları eşliğindeki düşük ve hatta normal trombosit sayısı lösemi veya sepsis gibi farklı bir tanıyı ya da tüketim koagülopatisi ile komplike olmuş JİA'yı düşündürmelidir. Sistemik artriti olanlarda orta derecede koagülopati görülebileceği unutulmamalıdır. Ancak hastaların bir kısmında hastalığın erken döneminde makrofaj aktivasyon sendromu (MAS ya da Hemofagositik sendrom) gelişebilir. MAS, Sistemik JİA hastalarının yaklaşık %10 kadarında görüldüğü tahmin edilmekle birlikte son dönemde yapılan çalışmalar bu oranın %30-40 civarında olabileceğini göstermektedir (80). MAS yaşamı tehdit edici bir hastalıktır. Bu hastalarda tipik olarak; orta/ağır dissemine intravasküler koagülasyon (trombositopeni, artmış fibrin yıkım ürünleri, artmış d-dimer, azalmış fibrinojen, uzamış protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı) vardır. MAS'lı hastalarda ayrıca belirgin olarak azalmış eritrosit sedimentasyon hızı, ağır anemi, lökopeni, karaciğer fonksiyon bozuklukları (düşük albumin ve artmış transaminaz düzeyleri) ve hiponatremi görülür. MAS poliartritli hastalarda da bildirilmiş ve özellikle EBV gibi viral enfeksiyonlar, NSAİİ gibi ilaçlar, biyolojik ilaçlar, intramusküler altın preparatları ve sülfasalazin'e bağlı olarak gelişebileceği öne sürülmüştür. MAS'ın görülmesi için hastaların tipik sistemik başlangıçlı dönemde olmasına gerek yoktur. Hastalarda süregelen ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve ensefalopati vardır. Kesin tanı için kemik iliği aspirasyonu ve doku biyopsilerinde hemofagositozun gösterilmesi yardımcı ise de artık bir koşul olarak sayılmamaktadır (81). Yakın zamanda PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization), CARRA (Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance) ve PRCS (Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group) işbirliği ile gerçekleştirilen bir çalışmada MAS ile komplike olan

ve olmayan 428 sistemik JİA hastasının verileri gözden geçirilmiş ve çok basamaklı değerlendirmeler sonucu MAS sınıflandırma ölçütleri belirlenmiştir. Bu ölçütler Tablo 6’da verilmiştir (81). Buna göre en belirleyici ölçüt yüksek ferritin düzeyi olup ayrıca trombosit ve fibrinojen değerlerinde düşüş ile aspartat amino transferaz (AST) ve trigliserid değerlerinde yükselme parametrelerinden herhangi ikisinin daha bulunuşu hastanın MAS tablosunda olduğunu göstermeye yeterli bulunmuştur. Bu parametreler içinde dikkati çekmesi gereken nokta hastanın henüz trombositopeniye girmeden trombosit sayısındaki rölatif düşüşün MAS için önemli bir uyarıcı olduğudur. MAS yüksek doz intravenöz steroide 24-48 saat içerisinde dramatik yanıt verir. Steroide yanıt alınamayan olgularda Siklosporin-A kullanılır (82,83).

Sistemik JİA hastalarında büyüme gelişme geriliği sıklıkla görülür. Bu durumun aktif hastalık, yetersiz beslenme ve kullanılan kortikosteroide bağlı olabileceği düşünülmektedir. Ancak aktif hastalığın kontrol altına alınması ve remisyonu ile birlikte normal büyüme yakalanabilir.

Jüvenil idiopatik artrli hastalarda mortalite oranı Amerika’da %1’in altındadır. Ancak sistemik JİA’lılarda 15 yıllık yaşam % 86 yı geçmemektedir (14).

| <b>Tablo 6.</b> Sistemik JİA’da MAS sınıflandırma ölçütleri                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sistemik JİA olduğu bilinen veya şüphelenilen ateşli bir hasta aşağıdaki ölçütleri karşılıyor ise MAS tablosunda olarak sınıflandırılır:                                                               |
| Ferritin > 684 ng/ml<br>ve<br>Aşağıdakilerden herhangi ikisi:                                                                                                                                          |
| Trombositler $\leq 181 \times 10^9 /L$                                                                                                                                                                 |
| AST > 48 u/L                                                                                                                                                                                           |
| Trigliserid > 156 mg/dL                                                                                                                                                                                |
| Fibrinojen $\leq 360$ mg/Dl                                                                                                                                                                            |
| <b>Laboratuvar anormalliklerini açıklayacak eşlik eden immün aracılı<br/>immuntrombositopeni, infeksiyöz hepatit, visseral leishmaniazis veya ailesel<br/>hiperlipidemi gibi durumlar olmamalıdır!</b> |



**Şekil 4.** Sistemik JİA zemininde MAS gelişen hastanın kemik iliği biyopsi örneği

## 2.5. ENTEZİT İLİŞKİLİ ARTRİT

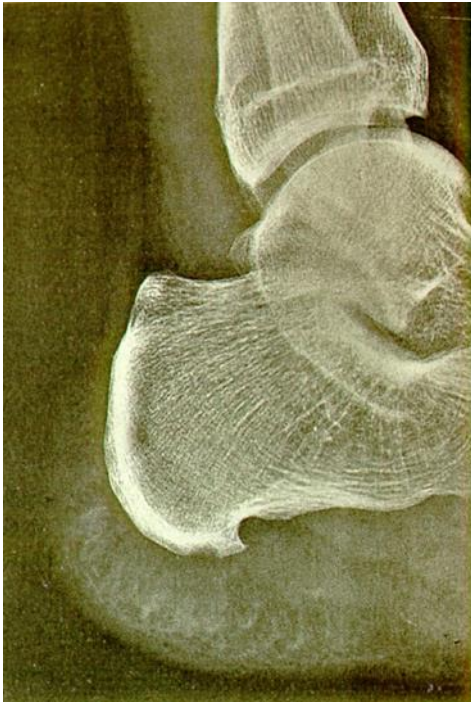
Bu grupta yer alan hastaların tanımlanması amacı ile bugüne kadar Tip 2 Oligoartiküler JİA, geç başlangıçlı JİA, Seronegatif entezopati ve artropati sendromu, HLA-B27 ile birlikte olan artropati ve erken juvenil spondilartropati gibi isimlerin kullanılması önerilmişse de günümüzde Durban sınıflamasına göre Entezit İlişkili Artrit (EİA) tanımı kullanılmaktadır. Özellikle son 20 yıldır bu grubun tartışmalı olmasının sebebi bu grup hastaların hem JİA hem de juvenil spondilartropati özelliklerini taşımaları olarak düşünülmüştür. Bu çocuklar doğrudan ankilozan spondilit ya da iltihaplı barsak hastalığına bağlı spondilartrit tablosu ile başlamayan ancak zaman içinde spondilartritlerden birine dönüşme olasılığı taşıyan olgulardır (84).

EİA tanısı koymak için artrit ve entezit veya artrit veya aşağıdakilerden en az ikisinin olması gereklidir (85).

1. Sakroiliak eklem hassasiyeti
2. İnflamatuvar spinal ağrı
3. HLA-B27 pozitifliği
4. İnflamatuvar barsak hastalığına ait pozitif aile öyküsü
5. Gözde ağrı, kızarıklık ve fotofobi ile birlikte olan üveit

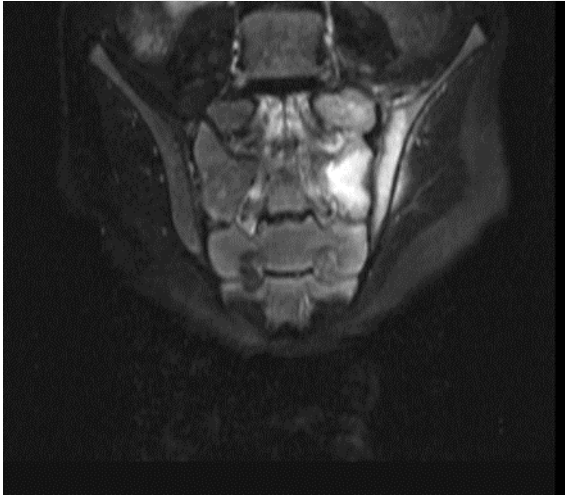
EİA çoğunlukla erkek çocuklarda görülür ve altı yaşından sonra ortaya çıkar. Prevalansı 12-33/100.000'dir. Bu grupta yer alan çocukların en önemli özellikleri RF ve ANA negatifliği olması, entezopatilerinin ve alt ekstremitelerde artrit ya da artraljilerinin olmasıdır. Hastaların yaklaşık %60'ında HLA-B27 pozitifdir (15).

Entezopati, tendonların kemiğe yapışma bölgelerinin enflamasyonu olup en çok aşil tendonunu etkiler. Ayrıca plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yeri (topuk diken), tuberositas tibia, simfisis pubis civarı, trokanterler etrafı entezopatilerin sık görüldüğü diğer yerlerdir (Şekil 5). Çocuklarda ilgili tendon bölgesinde belirginleşen ağrı ve duyarlılık ile ortaya çıkar. Fakat entezopatinin sadece juvenil spondilartropatiye özgü bir bulgu olmadığı unutulmamalıdır (84). Sakroiliak eklemler tutulduğunda eklem aralığında daralma, erozyon, skleroz, pelviste osteoporoz ve füzyon gibi radyolojik değişiklikler görülebilir (42).



Şekil 5. Direkt grafide görülen topuk diken

Bu grup hastalarda görülebilen eklem tutulumu çoğunlukla alt ekstremitmeyi etkileyen, asimetrik ve oligoartiküler tiptedir. Hastaların yaklaşık yarısında tüm süreç boyunca dört veya daha az eklem tutulu kalır (10). Oligoartiküler JİA'dan en önemli farkı kalça ekleminin çok daha sık olarak tutulmasıdır (Şekil 7). Hastalık başlangıcında alt ekstremitmeye yerleşen, uzun süren artralji de klinik tabloya eşlik edebilir. Bu dönemde aksiyel iskelet sisteminde tutulum olması nadirdir. Hastalarda artrit ortaya çıkmasını ateşli hastalıklar ya da travma tetikleyebilir (14). Büyük eklemler gibi küçük eklemler de etkilenebilir ve bazı hastalarda daktilit tablosu görülebilir. Ayrıca artrit sakroiliak ve omurga eklemlerine ilerleyebilir ve bu durumda klinik olarak ankilozan spondilit tablosu ortaya çıkar (10). Eklem tutulumu genellikle steroid olmayan antienflamatuar ilaçlara hızla yanıt verir. Artropati yineleyebilir ve bazen de uzun süren tam ya da parsiyel remisyonlar olabilir. Hastalığın gidişini etkileyen en önemli göstergelerden biri HLA-B27 pozitifliği olup, HLA-B27 pozitif olan olgularda hastalığın ankilozan spondilite dönüşme oranı oldukça yüksektir ve hastalık sık sık yinelemeler ile sürer (14). Yapılan çalışmalarda hastada sakroileit varlığı, poliartiküler tutulum görülmesi, yüksek sedimantasyon değeri ve ayak bileği artritinin kötü prognoz göstergeleri olduğu bildirilmiştir (86,87). Eklemde sekel bırakma oranı, diğer JİA alt tiplerine göre daha azdır (88).



**Şekil 6.** Entezit ilişkili artrit'te sakroiliitin MR bulgusu

Hastalarda anterior üveit, aort yetmezliği, aortit, kas güçsüzlüğü ve düşük dereceli ateş gibi ekstraartiküler bulgular da görülebilir. Laboratuvar bulguları arasında hafif anemi, normal ya da hafif artmış beyaz küre sayısı ile trombositoz ve artmış eritrosit sedimantasyon hızı vardır (42).

EİA hastalarının yaklaşık olarak %10-20 kadarında akut semptomatik üveit görülür. Üveit akut, ağrılı, sklera ve konjonktivanın belirgin kızarıklığı ile karakterizedir. Üveit tek

tarafli ve ataklar halinde gelişebilir. Hatta iskelet yakınmalarından önce kendini gösterebileceği için akut, tekrarlayıcı, bazen tek tarafli olabilen ön üveit durumunda gelişebilecek spondilit ve alt ekstremitelerin asimetrik büyük eklem artriti akılda tutulmalıdır. Akut anterior üvetin HLA-B27 pozitif olan hasta grubunda gelişme olasılığı daha yüksektir (84). Tipik olarak semptomatik göz bulguları ile başvurduklarından, oligoartiküler JİA hastalarının aksine periyodik olarak biyomikroskop ile sinsi iridosiklit taraması gerekmez.



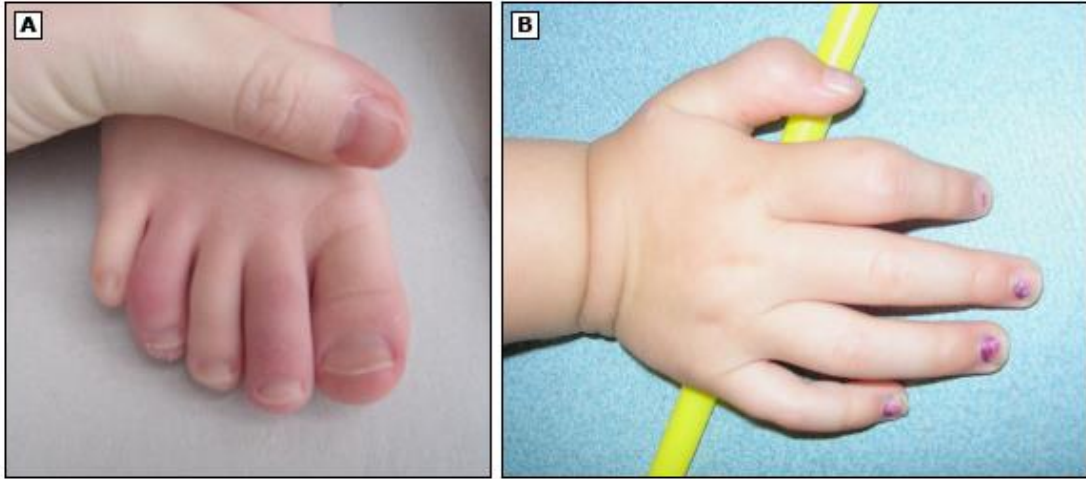
**şekil 7.** Entezit ilişkili artrit

## **2.6. JÜVENİL PSÖRİATİK ARTRİT**

Jüvenil psöriatik artrit daha önce seronegatif spondilartritler grubunda ele alınmaktaydı ancak zamanla daha iyi tanımlanması sonucu, belirleyici özellikleri olduğu düşünülerek kendi ismi ile anılması kararına varıldı (89). Bu grup sıklıkla 9–12 yaşları arasında başlar ve kız çocuklarında erkeklere oranla biraz daha sık görülür (74). Artrit %50 olguda cilt lezyonlarından önce ortaya çıkar, bu nedenle tanı koymak zor olabilir. Güncel bilgilere göre jüvenil psöriatik artrit tanı kriterleri belirlenmiştir (90). Buna göre majör bulgular artrit ve sedef plakları, minör bulgular ise daktilit, yüksük tırnak, sedef hastalığına benzer döküntü ve ailede sedef hastalığı

öyküsünün bulunmasıdır. Kesin tanı için bir majör ve üç minör veya iki majör kriterin olması gerekir. Bir majör ve iki minör kriter varığında ise olası tanıdan bahsedilmektedir.

Eklem tutulumu değişik klinik tablolar gösterir. Tipik olarak küçük eklemleri tutan asimetrik bir oligoartrit veya poliartrit olarak başlar. Distal interfalangeal eklem tutulumu tipik olarak juvenil psöriatik artrit düşündürür. Genellikle bir ya da birkaç parmağın hem metokarpofalangeal, hem proksimal interfalangeal hem de distal interfalangeal eklemi birden tutulur ve “sosis parmak” denilen görüntü ortaya çıkar (Şekil 8). Bu görüntü artrit yanında fleksor tenosinovit ile de oluşabilir. Hastaların %20–40 kadarında bu klinik tablo vardır. Etkilenen parmakta tırnaklarda çukurcuklar görülür. Bazı hastalar ise RF-pozitif poliartriküler JİA’dakine benzer simetrik poliartrit ile karşımıza gelebilir (91). Hastaların bir bölümünde ise sakroiliit ve spondilit tipi tutulum olabilir. Sakroiliit genellikle tek taraflıdır. Juvenil psöriatik artritte aksiyel tutulum erişkinlere oranla daha azdır ve yaşamlarının daha ileri dönemlerinde ortaya çıkar (74). Erişkinlerden bir farkı da artroplasti gerektiren kalça tutulumunun çocuklarda daha fazla olmasıdır (10,92).



**Şekil 8.** Psöriatik artritli bir olguda daktilit

Sedefin deri bulguları bazen çok belirgin ve yaygın olabilir. Ancak bazı olgularda özellikle aramak gerekebilir. Tipik olarak sedef plakları eklemlerin ekstansör yüzlerine, saçlı deriye, umbilikal çukura, perineye yerleşir. Tırnaklardaki sedef bulguları da oldukça tipiktir. Yüksük tırnak görünümü, subungal hiperkeratoz, onikoliz gibi değişiklikler artritle seyreden sedef olgularında %60 oranında görülürken, artrit olmayanlarda bu oran %30–40 kadardır (14). Nadir görülen deri bulguları arasında erüptif (Guttat) psöriazis, püstüler psöriazis, psöriatik eritroderma, yaygın püstüler psöriazis ve yaygın eritrodermik psöriazis sayılabilir (73).

Laboratuvar bulguları arasında kronik hastalık anemisi, akut faz reaktanlarında yükseklik ve trombositoz vardır. Bazı olgularda ANA pozitif bulunabilir (73).

Kronik ön üveit juvenil psöriatik artritte %17 oranında görülür ve bunların %60-70'inde ANA pozitifdir (74). Bu nedenle 3 ile 6 ay aralıklarla biyomikroskopla göz muayenesi yapılması önerilir (93).



**Şekil 9.** Psöriatik artritli bir olguda yüksük tırnak bulgusu

## **2.7. JİA'da LABORATUVAR BULGULARI**

Hastalığın tanısı için spesifik bir laboratuvar testi bulunmayıp, tanı klinik olarak konur. Laboratuvar testlerinde görülen değişiklikler enflamasyonla ilişkili olup, tanısal değildir. Ancak tanıyı desteklemeleri açısından önemlidir. JİA tanısında bakılması gereken en önemli testler tam kan sayımı, akut faz reaktanları ve ANA'dır. Gerekli durumlarda RF ve HLA-B27 de çalışılabilir. Laboratuvar bulgularında en çok değişikliğin görüldüğü alt tip sistemik JİA'dır.

Tam kan sayımı yapıldığında oligoartiküler tipte hafif anemi saptanabilir. Bu anemi normokrom-normositer ya da hipokrom-mikrositer bir anemidir. Sistemik JİA'da anemi daha belirgin olup orta ya da ağır şiddettedir. Hemogloblin değeri sıklıkla 7-10 g/dl arasındadır. JİA'da devam eden enflamasyona bağlı olarak orta derecede kronik hastalık anemisi de görülebilir (41). Aktif hastalık döneminde lökositoz görülebilir. Periferik yayma yapıldığında polimorfonükleer lökosit (PNL) hakimiyeti görülür. Sistemik ve poliartiküler tiplerde trombositoz görülebilir.

En sık kullanılan akut faz reaktanı eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) olup, sağlıklı çocuklarda 20 mm/saat'in altı normal değer olarak kabul edilmektedir. JİA'lı hastalarda yüksek olarak ölçülen ESH, hastalığın aktivitesini belirlemek için önemli bir ölçüttür. 25 mm/saat'in üzerindeki değerler anlamlı yüksek olarak kabul edilir (94).

C-Reaktif Protein (CRP), özellikle aktif hastalık döneminde yüksek olarak bulunur (95).

Serum immunglobulin değerlerinin yükselmesi sıklıkla hastalık aktivasyonu ile korelasyon gösterir. Hastalık remisyonu ile normal değerler görülür. Persistan bir yükseklik klinik kötüleşme ve tedaviye yanıtızsızlık belirtisidir. En çok yükselen immunglobulin-M olup romatoid nodül ve RF ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (95).

Romatoid faktör (RF), immuglobulin-G'nin Fc kısmına karşı oluşan sıklıkla immunglobulin-M yapısında bir moleküldür. Sinoviyada plazma hücreleri tarafından üretilir. RA için duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşük bir belirteçtir. JİA dışında da bağ dokusu hastalıkları, maligniteler, karaciğer hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları, sarkoidoz gibi durumlarda pozitif bulunabilir. Yanlış pozitif sonuçlanması da göz önüne alınmalıdır (89). JİA hastalarında RF pozitifliği daha çok geç yaşta başlayan poliartiküler tipte görülür. Bunlar tüm JİA'ların %5-10 kadarını oluşturur ve prognozları daha kötüdür (95,96).

ANA; nükleus içindeki DNA, RNA, histonlar, sentromer, nükleolus ve diğer nükleoproteinlere karşı oluşan antikorlar olarak tanımlanabilir. Yapılan çalışmalarda JİA'lı çocukların yaklaşık %18 kadarında pozitif olarak bulunmuştur (19,97). Sağlıklı çocuklarda ANA pozitifliği görülme oranı %4 olarak değerlendirilmiştir (68). SLE, bağ dokusu hastalıkları, viral enfeksiyonlar, bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak ve gebelikte de ANA pozitifliği görülebilir. ANA immunfloresan yöntemiyle çalışılır. Hep-2 epiteloid hücre dizisi kullanıldıktan sonra duyarlılık artmıştır. Oligoartiküler JİA ve kronik iridosiklit birlikteliği açısından ANA pozitifliği oldukça önemlidir. Saptanan antikorların büyük kısmı immunglobulin-G grubundan olup bazıları immunglobulin-A ya da immunglobulin-M grubundan olabilir. Özellikle küçük yaşlardaki oligoartritli kızlarda %60-70 oranında pozitifdir. Ancak sistemik JİA'da negatif olarak saptanır (95).

ANA'nın IIF incelemesinde dense fine speckles (DFS) paterni ilk kez 1994'te interstisiyel sistitli bir hastada tanımlanmıştır (98). DFS paterni; DFS70, lens epiteli kaynaklı büyüme faktörü (LEDGF) ya da DNA bağlayıcı transkripsiyon koaktivatör p75 olarak isimlendirilen, 70 kd'luk proteine karşı oluşan otoantikorların (anti-DFS70) varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Hücrel streslere direnç sağlayan, yaşamsal bir protein olan DFS70 birçok

fizyolojik fonksiyona sahiptir. Lens epitelinde, prostat tümör dokularında varlığı gösterilen bu proteinin birçok hücre için yaşamsal önemi olduğu, ayrıca insan immün yetmezlik virüsünün (HIV'ın) replikasyonunda kofaktör olarak görev yaptığı gösterilmiştir (99). Yapılan çeşitli çalışmalarda anti-DFS70 otoantikoruna atopik dermatit, prostat kanseri, üveit gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (5,100). Hatta bazı çalışmalar bu molekülün sağlıklı kişilerde, romatolojik hastalıklardan daha fazla görüldüğünü göstermiştir (100).

Doku grupları ile bazı JİA alt tipleri arasında ilişki gösterilmiştir. HLA-B27 EİA ve juvenil spondilartropatilerde, HLA-DR4 oligoartiküler JİA ve seropozitif poliartiküler JİA'da sıklıkla pozitif saptanmaktadır. HLA-B27 sağlıklı popülasyonda %5-7 oranında pozitif olarak saptanırken, EİA grubunda %70'e varan oranlarda pozitif saptandığı için önemli bir belirteçtir (63).

JİA'lı hastalarda tanısasal amaçlı sinoviyal sıvı örnekleme yapılmaz ancak monoartriti olan olgularda septik artrit tanısını dışlamak için yapılması gerekebilir. JİA'da yapılan sinoviyal sıvı örneği değerlendirmesinde lökosit sayısında artış saptanır. Temel olarak PNL ve mononükleer hücreler görülür. Glukoz ve kompleman proteinleri seviyesinde ise düşme saptanır (95).

## **2.8. JİA'da RADYOLOJİK BULGULAR**

JİA'da görüntüleme yapılması ilk kez tanı konulması, hastalığın aktivasyon durumunu ve tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesi açısından önem arz etmektedir. İlk basamak tetkik olarak radyografi tercih edilir ancak aktif inflamasyon olduğu dönemde direkt grafiler genellikle yetersiz kalır.

Direkt grafide erken dönemde periartiküler yumuşak doku şişliği, intraartiküler sıvı artışı, sinovyal hipertrofiye bağlı eklem aralığında genişleme ve eklem aralığında osteoporoz görülür. Parmaklar, metakarpal ve metatarsal bölgelerde yeni kemik oluşumları görülebilir. Yeni kemik oluşumları sonucunda parmakların ortasında genişlemeler oluşması JİA için karakteristik bir bulgudur (45). Geç dönemde oluşan direkt grafi değişiklikleri arasında eklem aralığında daralma, subluksasyon ve ankiloiz bulunur. Eklem ankilozu erişkinlere kıyasla daha çok görülür. Genellikle karpal, tarsal eklemler ve servikal vertebralarda daha sıktır. Subluksasyon kalça, omuz gibi büyük eklemlerde görülebilir. Uzun süreli steroid kullanan hastalarda femur başı aseptik nekrozu görülebilir. Femurun suprakondiler kısmında osteoporoza bağlı kırıklar görülebilir (95).

Ultrasonografi (USG) JİA'da tekrar tekrar yapılabilmesi, çocuklarda sedasyon ihtiyacı gerektirmemesi, iyonize radyasyona maruz bırakmaması gibi nedenlerle avantajlı bir tetkiktir. Sinovyal hiperplazi, eklem effüzyonu, kıkırdak hasarı, kemik erozyonu, tenosinovit ve

entezopati gibi inflamatuvar ve destrüktif eklem patolojilerinin ayrıntılı değerlendirilmesini sağlar (101).

USG klinik olarak eklem aralığındaki sıvının görülmesinin zor olduğu omuz gibi bölgelerde de başarılıdır. Ayrıca direkt grafi ile karşılaştırıldığında sinoviyal kalınlaşma ve eklem effüzyonunu göstermede daha etkili olduğu görülmüştür. Ayrıca küçük eklemlerin görüntülenmesinde de başarıyla kullanılmaktadır (102). USG ayrıca eklem içi steroid enjeksiyonları yapılırken kılavuz olarak kullanılmakta olup bu sayede en güvenli ve en uygun yaklaşım sağlanmış olur.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) eklem içi patolojilerin gösterilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerinden daha iyidir. JİA'da erken eklem değişikliklerini, fizik muayene ya da konvansiyonel radyogramlarla saptanamayan proliferatif sinovit MRG ile gösterilebilmektedir. Sinovit, sinoviyal düzensizlik, sinoviyal kalınlaşma, hipertrofi, ödem, sinovitis ve eklem aralıklarında daralmayı göstermede yüksek hassasiyete sahip olmasının yanı sıra kemik iliği ödemi gösteren tek görüntüleme yöntemidir. MRG'nin yumuşak doku harabiyetini ayırt etmede direkt grafiye üstünlüğü gösterilmiş olup çocuklarda kıkırdak kaybını en doğru şekilde göstermek için MRG tekniğinin kullanılması önerilmektedir (103).

Temporomandibuler, sakroiliak veya ayak eklemleri gibi bölgelerde olan belirlenmesi zor lezyonlarda bilgisayarlı tomografi (BT) tercih edilebilir (95).

## **2.9. JİA'da TANI ve AYIRICI TANI**

JİA tanısı temel olarak klinik ölçütlere dayanır (71). Çocukluk çağında poliklinik başvurularında eklem ağrısı önemli bir yer tutar. Ağrı öznel bir bulgudur ancak nedeninin organik olup olmadığı mutlaka araştırılmalıdır. Ağrıya yol açabilecek romatolojik, ortopedik, hematolojik, enfeksiyöz başta olmak üzere olası tüm nedenler değerlendirilmelidir (13).

Artrit, eklem inflamasyonunu belirten bir bulgu olup eklem şişliği veya hareket kısıtlılığı ve beraberinde hareketle oluşan ağrı, hassasiyet ya da ısı artışı olarak tanımlanmaktadır. Hareketle birlikte gelişen ağrı artrit değildir. Artralji ise inflamasyonun olmadığı eklem ağrısı anlamına gelmektedir ve çocukluk döneminde artritiden daha fazla karşımıza çıkmaktadır. Eklem ağrısı şikayeti ile gelen bir çocukta artrit ile artralji ayırıcı tanısını yapmak ve eklem tutulumunun nedeninin inflamatuvar bir sebepten olup olmadığını anlamak çok önemlidir. Doğru tanı için dikkatli bir öykü almak ve fizik muayene yapmak oldukça önemlidir. Eklem tutulumu yapabilecek enfeksiyon, malignite, travma ve reaktif artrit gibi durumlar JİA tanısı konulmadan önce mutlaka ekarte edilmelidir. JİA tanısı koyarken ekarte edilmesi gereken durumlar Tablo 7'de verilmiştir (18).

| <b>Tablo 7. JİA tanısında ekarte edilmesi gereken durumlar</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Reaktif</b>                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akut romatizmal ateş</li> <li>• Reiter sendromu</li> <li>• Serum hastalığı</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>İnflamatuvar</b>                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• İnflamatuvar barsak hastalığı</li> <li>• Sarkoidoz</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Enfeksiyöz</b>                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Septik artrit</li> <li>• Postenfeksiyöz toksik sinovit</li> <li>• Viral nedenler</li> <li>• Osteomyelit</li> <li>• Bakteriyel diskrit</li> <li>• Lyme hastalığı</li> </ul>                                                                                                                            |
| <b>Sistemik</b>                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistemik lupus eritematozis</li> <li>• Dermatomyozit</li> <li>• Henoch-schönlein purpurası</li> <li>• Psöriyazis</li> <li>• Periyodik ateş sendromları</li> <li>• Kawasaki hastalığı</li> <li>• Behçet hastalığı</li> <li>• Progresif sistemik skleroz</li> <li>• Mikst bağ doku hastalığı</li> </ul> |
| <b>Maligniteler</b>                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lösemi</li> <li>• Osteosarkom</li> <li>• Ewing sarkomu</li> <li>• Nöroblastom</li> </ul>                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Benign kitleler</b>                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoid osteom</li> <li>• Osteoblastom</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>İmmün yetmezlik</b>                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Yaygın değişken immün yetmezlik</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Travma</b>                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

Çocuklarda bu hastalığın patognomonik bulgusu olmaması ve tam klinik tablonun oturmasının zaman alması nedeniyle hastalar başlangıçta farklı tanımlarla izlenebilirler. Tanı klinik sınıflandırma sistemlerinin kullanılarak diğer eklem hastalıklarının dışlanması yoluyla konulur.

Klasik aralıklı ateşle birlikte tipik döküntü ve artrit objektif olarak görülmesi büyük oranda sistemik JİA'yı düşündürmelidir. Klinik ölçütlerin yanında tam kan sayımı, akut faz reaktanları, ANA, RF, HLA-B27, üveit değerlendirmesi tanı ve ayırıcı tanı için kullanılmaktadır. CRP ve ESH yüksekliği, lökositoz, trombositoz ve kronik hastalık anemisi inflamasyonun karakteristik bulguları olmasına rağmen tanısal değillerdir (104).

Laboratuvar bulguları klinik bulguların olması durumunda tanıyı destekler (16).

## **2.10. JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT TEDAVİSİ**

JİA tedavisi romatolog, fizyoterapist, fizik tedavi uzmanı, ortopedist, göz hekimi, tedavi hemşiresi ve çocuğun ailesinin dahil olduğu bir ekip işi olarak görülmektedir (105). Tedavinin amacı ağrının geriletilmesi, hastalık aktivitesinin baskılanması ve kısıtlanan hareket açıklığının geri kazanılması, kas kuvvetini ve kütlesini korumak, deformiteleri önlemek ve uzun dönemde normal bir büyüme ve gelişme sağlamaktır (106). Son 10-15 yıl içinde çocuk romatoloji alanındaki çalışmaların artması sonucunda birçok ilacın etkinliği ve kullanılabilirliği ayrıntılı olarak ortaya konulmuştur (107–110). Ayrıca tedavi alanına giren biyolojik tedavi ajanları sayesinde JİA'lı çocuklarda tedavi seçenekleri artmıştır. Bu biyolojik ajanların tümü, hastalığa yol açan etyopatogeneze yönelik olarak üretilmiş olan anti tümör nekroz faktör, interlökin-1 ve interlökin-6 karşıtı ilaçlardır (111,112).

JİA tedavisinde birincil amaç klinik olarak baskılanmadır. Klinik baskılamada söz edilen anlamlı yangısal hastalık aktivitesinin hiç olmaması olarak değerlendirilse de, özellikle süregelen hastalıkta düşük hastalık aktivitesi de kabul edilebilir. Amaca ulaşana kadar ilaç tedavisi en az üç ayda bir ayarlanmalıdır ve hastalık aktivitesi 1-6 ay arası dönemlerle izlenmelidir. İzlemede geçerliliği gösterilmiş hastalık aktivite ölçüm araçları kullanılmalıdır ve ek olarak yapısal veya işlevsel değişiklikler de dikkate alınmalıdır. Amaçlanan tedavi hedefi hastalık süresince sürdürülmelidir. Hastayla ilgili etmenler, hastalığı arttıran durumlar ve ilaç riskleri, seçilecek hastalık aktivite ölçüm aracını ve tedavi hedefini etkileyebilir. Hasta ve ailesi bu süreçle ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir. Tedavinin ana amacı remisyonun sağlanması ve hastanın ağrısını ve fonksiyon kaybını en aza indirecek, yaşam kalitesini en

yükseğe çıkaracak şekilde hastalık aktivitesini kontrol altına almaktır. Şu an için JİA'nın kesin bir tedavisi bulunmamaktadır.

Farmakolojik tedavinin yanında, fizik tedavi ve psikososyal destek de tedavinin önemli kısımlarını oluşturmaktadır (10). JİA'da spesifik egzersizlerin yapılması önemlidir. Bunun yanı sıra bisiklet, yüzme ve koşma gibi sporlar da eklem hareketliliğinin korunması, genel vücut kondisyonunun ve kas gücünün artırılmasına yardımcı olacağından yapılmalı son derece faydalıdır (113). Özellikle su içinde yapılan egzersizler kas gücünde hızla artışa neden olur ve kaslardaki spazmin çözülmesinde de faydalı etkileri vardır (114).

JİA tedavisinde klasik yaklaşım basit ve güvenilir ilaçlarla tedavi uygulamaktır. Bu amaçla başlangıç tedavisi olarak intraartiküler uzun etkili kortikosteroid enjeksiyonu, NSAİİ ve ek olarak metotreksat veya sülfasalazin gibi geleneksel hastalık düzenleyici anti-romatizmal ilaçlar kullanılır (115). Bu ilaçlar DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drugs) olarak adlandırılır. Ancak JİA heterojen bir hastalık olduğu için alt gruplar arasında da tedavi algoritmaları değişiklik gösterebilir. Sistemik kortikosteroidler bu tedavilerle birlikte kullanılabilir. Özellikle poliartiküler veya sistemik JİA grubundaki bazı hastalar geleneksel DMARD'lara yanıtız ise biyolojik ajan başlanmasına ihtiyaç duyarlar (116,117).

Önceleri tedaviye yanıt alınamadığı durumlarda, yeni ilaç ekleme yoluna gidilirdi. Son yıllarda yapılan çalışmalar neticesinde tekli DMARD tedavisi yerine erken agresif tedavi uygulamalarının daha başarılı olduğu gösterildi. Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda kombine metotreksat, kortikosteroid ve anti-TNF tedavilerin monoterapiyle karşılaştırıldığında hastalarda daha erken sürede inaktif hastalık gelişmesini sağladığı saptandı (118,119). Ancak özellikle RF pozitif poliartiküler JİA'lı hastalarda, sistemik başlangıçlı olup poliartiküler gidiş gösterenlerde ve oligoartiküler başlangıç gösterip poliartiküler forma ilerleyenlerde agresif tedaviden kaçınılmalıdır. Yine eklem aralığında erozyon, daralma gibi bulguları olanlara da agresif tedavi önerilmemektedir (120). Tedavi algoritması Tablo 8'de verilmiştir.

### **1. Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)**

Bu ilaç grubu JİA tedavisinde bazen tek başına, bazen de diğer ilaçlarla beraber kullanılırlar ve tedavinin temel taşını oluştururlar. En yaygın kullanılanları non-selektif grupta yer alan ibuprofen, endometazin, naproksen sodyum ve tolmetindir. Bu ilaçlar düşük dozlarda analjezik etki ile ağrıyı azaltmalarının yanında, yüksek dozlarda anti-inflamatuvar etki gösterirler. Tedavinin ilk 1-3 günlerinde ağrının azalması ile etkilerini gösterirler (111,121). Bazı oligoartiküler JİA hastaları sadece NSAİİ kullanarak remisyona bile girebilirler, ancak

diğer alt gruplarda çok etkili olamazlar (64). Endometazin EİA ve sistemik JİA’da tercih edilebilen, güçlü bir antiinflamatuvar ilaçtır (115). Bilinen pek çok yan etkisi olmasına karşın çocuklar tarafından iyi tolere edilirler. En sık gözlenen yan etkileri karın ağrısı ve baş ağrısıdır (122,123).

JİA tedavisinde sıklıkla kullanılan NSAİİ dozları ve kullanım şemaları Tablo 9’da verilmiştir.

| <b>Tablo 8. JİA’da tedavi algoritması</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Birinci basamak tedavi                 | NSAİİ                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 2. İkinci basamak tedavi                  | a) DMARDs <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Metotrekstat</li> <li>b. Sulfasalazin</li> </ul>                                                                                                                                                                         |
|                                           | b) Glukokortikoidler                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                           | c) Sitotoksik ilaçlar <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Siklosporin</li> <li>b. Siklofosamid</li> <li>c. Klorambusil</li> </ul>                                                                                                                                      |
|                                           | d) Biyolojik ajanlar <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Etanersept</li> <li>b. İnfliksimab</li> <li>c. Adalimumab</li> <li>d. Anakinra</li> <li>e. Tosilizumab</li> <li>f. Kanakinumab</li> <li>g. Rituksimab</li> <li>h. Rilonasept</li> <li>i. Abatasept</li> </ul> |
| 3. Fizik tedavi                           |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 4. Cerrahi tedavi                         |                                                                                                                                                                                                                                                                              |

| <b>Tablo 9. JİA’da kullanılan steroid olmayan antiinflatuar ilaç dozları</b> |                   |                         |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|
| <b>İlaç adı</b>                                                              | <b>Doz</b>        | <b>Kullanım aralığı</b> |
| Asetilsalisilik asit                                                         | 80-100 mg/kg/gün  | 2-4 doz/gün             |
| İbuprofen                                                                    | 30-40 mg/kg/gün   | 3-4 doz/gün             |
| Naproksen                                                                    | 10-20 mg/kg/gün   | 2 doz/gün               |
| Endometazin                                                                  | 1,5-3 mg/kg/gün   | 3 doz/gün               |
| Ketoprofen                                                                   | 2-4 mg/kg/gün     | 3-4 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               |
| Piroksikam                                                                   | 0,2-0,3 mg/kg/gün | 1 doz/gün               |

## **2. DMARDs (Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar)**

Tedavide NSAİİ grubu tek başına genellikle yeterli olamadığı için bu gruptan ilaçlara ihtiyaç duyulur. DMARD grubu ilaçlar da tıpkı NSAİİ’lar gibi JİA tedavisinin temel taşlarındandır. Bu ilaç grubunun analjezik ve antiinflatuar etkileri hemen başlamaz, bazen hastalar haftalar ya da aylar sonra bile fayda görebilirler. Bu gruptaki ilaçların radyolojik etkilenmeyi geciktirdiği gösterilmiştir. Metotreksat ve sulfasalazin bu grupta olup JİA tedavisinde onay almış ve sık kullanılan ilaçlardır. Hidroksiklorokin, D-penisilamin ve azatioprin yapılan çalışmalarda JİA hastalarında plaseboda üstün bulunamadıkları için tercih edilmezler (124–126). Bu grupta yer alan Siklosporin-A yalnızca sistemik JİA’nın bir komplikasyonu olan MAS tablosunda kullanılır, JİA’nın yol açtığı eklem hasarını önlemede bir etkinliği yoktur (127).

Özellikle oligoartiküler ve EİA alt tiplerinde sulfasalazin’in etkili olduğu yapılan çalışmalarda da kanıtlanmıştır (128). Bu nedenle sulfasalazin bu gruptaki hastalarda sık kullanılmaktadır. Tedaviye yanıt 6-8 hafta sonunda alınır. Sulfasalazin esas olarak inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Alerjik reaksiyonlar, kemik iliği baskılanması, sindirim sistemi şikayetleri, sperm sayısında azalma, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi yan etkiler görülebilir. Sistemik JİA’da yan etki riskini artırdığı için kullanılması önerilmez. Başlangıç dozu 10-20 mg/kg/gün olup haftalar içinde doz 30-50 mg/kg/gün olarak artırılır (111,129,130).

Metotreksat, JİA'da kullanımı en yaygın olan DMARD ajanıdır (129). JİA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve yan etkileri az gözlenen uzun etkili bir ilaç olup romatoid artrit'te olduğu gibi JİA'da da hastalığın seyrini anlamlı olarak düzeltmiştir (131,132). Metotreksat folik asit analogu olup dihidrofolikasit redüktaz inhibitörüdür. Deoksiribonükleik asit, ribonükleik asit ve protein sentezindeki basamaklardan dihidrofolatın tetrahidrofolata indirgenmesi, timidin monofosfat ve pürinlerin sentezinde rol oynamaktadır. Ayrıca T ve B lenfositlerin proliferasyonunu, antikor sentezini, lökotrien yapımını ve IL-1 aktivitesini inhibe etmektedir (133). Tedavi dozu 0,5-1 mg/kg/haftadır, bu dozun üzerinde tedavi yanıtı değişmemektedir. Ağızdan, deri altı ya da kas içi olarak verilebilir. Çoğu hasta tedaviye başlangıcın ilk 2-3 haftasında yanıt verir. Ancak tedaviye yanıt bazen uzun sürebilir. Haftalık dozlar halinde kullanılan metotreksatın en önemli yan etkileri karaciğer ve kemik iliği üzerinedir (134). Bundan ötürü 2-3 aylık aralarla tekrar edilecek karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı ile yan etkilerin izlenmesi gerekmektedir. Kemik iliği üzerindeki etkilerini azaltmak, bulantı, ağız ülseri, orta derecede saç dökülmesi gibi diğer yan etkileri kontrol etmek için 1mg/kg/gün folinik asit veya folik asit eklenmesi önerilmektedir. Metotreksat kullanılmakta olan DMARD grubu içinde en güvenilir, en etkili ve en az toksik ilaç olarak düşünülmektedir (111). Bu ilaç ile tedavi edilen JİA'lıların %60-80 kadarında klinik iyileşme görülmektedir. Özellikle uzamış oligoartiküler JİA'lı hastalar çok iyi yanıt verirler. Poliartiküler JİA'lı hastalarda da hastalık kontrolü için steroidlerle beraber ya da tek başına ilk basamak ilaç olarak kullanılabilirler (135).

**Tablo 10. JİA'da kullanılan uzun etkili ilaçlar ve dozları**

| İlaç adı         | Doz               | En yüksek doz               | Kullanım sıklığı |
|------------------|-------------------|-----------------------------|------------------|
| Sulfasalazin     | 50 mg/kg/gün      | 2000 mg/gün                 | 2-3 doz/gün      |
| Metotreksat      | 0,5-1 mg/kg/hafta | 30 mg/m <sup>2</sup> /hafta | 1 doz/hafta      |
| Siklosporin      | 2-3 mg/kg/gün     | 5 mg/kg/gün                 | 1 doz/gün        |
| Leflunomid       | 20-40 mg/gün      | 100 mg/gün                  | 2 doz/gün        |
| Altın tuzları    | 0,75-1 mg/kg/gün  | 50 mg/hafta                 | 1 doz/hafta      |
| Hidroksiklorokin | 5-7 mg/kg/gün     | 400 mg/gün                  | 2 doz/gün        |
| D-penisilamin    | 10 mg/kg/gün      | 1000 mg/gün                 | 2 doz/gün        |

### 3. Kortikosteroidler

Antiinflamatuvar ilaçlar içinde en etkili olanıdır. Yan etkilerinin çok fazla olması ve yıkıcı eklem hasarını belirgin önlemedikleri için çok fazla tercih edilmezler. Kortikosteroidler özellikle DMARD grubu ilaçlar etkilerini gösterene dek geçici olarak köprü tedavi olarak kullanılırlar. Sistemik JİA'da bu grup ilaçların oral ya da parenteral kullanımı sistemik bulguları belirgin olarak geriletir. Eklemdeki ağrı, şişlik, duyarlılık veya hastalıkla ilişkili kardit, hepatit, akciğer tutulumu, ateş, kaşeksi ve anemi gibi bulgular steroid tedavisine anlamlı yanıt verirken, eklemlerdeki yıkıcı olaylar çoğunlukla süregelir. Sistemik steroidlerin kullanılmasına bağlı olarak büyüme geriliği, glukoz intoleransı, obezite, aşırı kılınma, osteopeniye bağlı patolojik kemik kırıkları ve vertebralarda çökme, gözde katarakt oluşumu, lipitlerde yükselme, hipertansiyon, immün baskılanma, psikişik durumda bozulma ve miyopati gibi yan etkiler görülebilir. Ancak hastalığın etkin süreci kontrol altına alındıktan sonra düşük doz ya da gün aşırı doz sistemik steroid kullanımına geçilmesi bu yan etkilerin görülme sıklığını azaltır (14). Tedaviye yanıt genellikle yavaş olarak gelişir.

Tedavinin her aşamasında çeşitli yollarla kullanılabilirler. 30 mg/kg/gün yüksek doz, 2 mg/kg/gün normal doz, 10 mg/gün düşük doz olarak adlandırılır. İntraartiküler enjeksiyon olarak uygulanabildiği gibi üveitin kontrolü için lokal oftalmik solüsyon olarak da kullanılabilir.

Oligoartiküler JİA'da özellikle tek ve büyük eklem tutulumunda eklem içine steroid kullanımı oldukça yararlıdır (136). Bu amaçla uzun etkili steroidlerden özellikle triamnisolon heksasetonid kullanılmaktadır (137). Küçük eklemlere ise metilprednizolon asetat enjeksiyonu tercih edilir. Bu şekilde steroidlerin sistemik yan etkilerinden korunmuş olunur. Aynı ekleme yineleyen eklem içi steroid enjeksiyonu gerektiğinde aradan 3–4 aylık bir sürenin geçmesi gereklidir.

Yeni tedavi protokolleri kortikosteroid kullanımı azaltmaya yönelik olarak hazırlanmasına karşın yapılan son çalışmalarda kullanımının tam tersine arttığı görülmüştür (129). Hastaların yaklaşık %40 kadarında uzun etkili ilaçlar ile tam olarak etkin tedavi sağlanamaz. Bu noktada tedavide son 20 yılda yaygın olarak kullanılmaya başlanan ve güvenilirliği ortaya konulan biyolojik ajanların kullanılması gündeme gelmelidir.

#### 4. Biyolojik ajanlar

Romatolojik hastalıkların patogeneğinde yer alan inflamasyon ve self toleransla ilgili immunolojik yolların aydınlatılmaya başlamasından sonra yeni tedavi hedefleri ortaya çıkmıştır. JİA patogeneğinde özellikle inflamatuvar sitokinlerden TNF $\alpha$ , IL-1, ve IL-6 ile B-hücre ve T-hücre yanıtının düzenlenmesindeki işaretleyici moleküller yer almakta olduğu için bu hedeflere karşı yeni biyolojik ajanlar üretilmiştir (118,138–140). TNF $\alpha$  RA ile ilişkisi ilk gösterilen sitokin olup JİA’da da yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır (129). Tüm romatizmal hastalıklarda olduğu gibi JİA’da da bilinmeyen bir nedenle doku makrofajları uyarılır. Bunun ardından bozulmuş yardımcı T hücre yanıtı ortama yoğun miktarda proinflamatuvar sitokin salınmasına yol açar. İşte bu sitokinlerden TNF $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 oluşan inflamatuvar süreçten esas olarak sorumludur. TNF $\alpha$  daha çok oluşan sinovit ve yangısal olaylardan, IL-1 eklem yıkımından, IL-6 ise oluşan ateş ve döküntü gibi sistemik bulgulardan sorumludur. Bu sitokinlere karşı oluşturulan biyolojik ajanların üretimi 1990’lı yılların ikinci yarısından sonra hız kazanmıştır (8,64,141).

Etki mekanizmalarındaki farklılık nedeniyle ilaç seçimi hastalığın alt grubuna göre olmalıdır. Ayrıca uygulama yolu ve sıklığı açısından hastanın tercihi göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ilaçların kullanımındaki iki kısıtlılık, etkili ilaçlar olmasına rağmen uzun dönem güvenlik verilerinin yeterli olmaması ve maliyetlerinin yüksek olmasıdır. Biyolojik ilaçlar, umut vaat edici etkileri yanı sıra, malignite ve enfeksiyona duyarlılıkta artış gibi ciddi riskleri de beraberinde getirir (142–144). Tedavide DMARD grubu ilaçların erken ve etkin dozda kullanılmasına rağmen pek çok JİA’lı hasta erişkin dönemine kronik aktif hastalık ile girmektedir (87,145). Kronik sekel sıklığının azalması ve tam baskılanma sağlanması amacıyla JİA’sı olan her çocuğun ilk üç ila altı aylık tedavi sonunda uzun etkili ilaçlara yanıt alınmamış ise biyolojik ilaçları kullanma hakkı olduğunu güncel kılavuzlar kabul etmektedir (146). Hatta daha erken dönemde biyolojik ajan başlamayı öngören agresif tedavi planları da vardır (118,119). Çocuk Romatoloji pratiğinde kullanılabilen biyolojik ajanlar Tablo 11’de verilmiştir (107–109,111,121,129,130,147,148).

| <b>Tablo 11. JİA tedavisinde kullanılabilen biyolojik ajanlar</b> |                                                              |                                                                                       |                      |                      |
|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>İlaç adı</b>                                                   | <b>Mekanizma</b>                                             | <b>Doz</b>                                                                            | <b>FDA onayı</b>     | <b>En yüksek doz</b> |
| Etanersept                                                        | TNF baskılanması<br>Füzyon protein TNF reseptör baskılanması | 0,8 mg/kg/hafta<br>0,4 mg/kg/haftada iki kez                                          | Var                  | 50 mg/hafta          |
| İnfliksimab                                                       | TNF baskılanması<br>TNF monoklonal kimerik antikor           | 5-10 mg/kg/ay                                                                         | Yok<br>(üveitte var) | 200 mg/ay            |
| Adalimumab                                                        | TNF baskılanması<br>Anti-TNF monoklonal antikor              | <30 kg ise 20 mg/2 hafta<br>>30 kg ise 40 mg/2 hafta<br>24 mg/m <sup>2</sup> /2 hafta | Var                  |                      |
| Anakinra                                                          | IL-1 reseptör karşıtı                                        | 2-10 mg/kg/gün                                                                        | Yok                  | 200 mg/gün           |
| Kanakinumab                                                       | IL-1 inhibitör<br>Anti IL-1beta monoklonal inhibitör         | <40 kg ise 4-6 mg/kg/4-8 hafta<br>>40 kg ise 150 mg/4-8 hafta                         | Var                  |                      |
| Rilonasept                                                        | IL-1 baskılanması<br>Çözünebilir füzyon proteini             | 2,2-4,4 mg/kg/hafta                                                                   | Yok                  |                      |
| Tosilizumab                                                       | IL-6 reseptör karşıtı                                        | <30 kg ise 12 mg/kg/2-4 hafta<br>>30 kg ise 8 mg/kg/2-4 hafta                         | Var                  | 400 mg               |
| Abatasept                                                         | T hücre kostimülatörü<br>Çözünebilir füzyon proteini         | 10 mg/kg/4 hafta                                                                      | Var                  | 500 mg               |
| Rituksimab                                                        | CD20 antijen baskılanması                                    | 375 mg/m <sup>2</sup> /hafta, 4 hafta süre ile                                        | Var                  | 500 mg               |

## **TNF-alfa karşıtları**

### ***Etanersept***

Etanersept, insan TNF reseptörüne karşı üretilmiş olan dimerik bir füzyon proteindir. İlk üretilen biyolojik ilaçtır. İnsan Immunglobulin-G'sine Fc almacı üzerindeki p75 TNF almacı aracılığı ile bağlanıp baskılar. Aynı zamanda TNF-betayı da baskılar. Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilir. TNF-alfa yolunun baskılanması ile diğer inflamatuvar sitokin düzeyleri, lökosit göçü ve matriks metalloproteinazlarının üretimi de baskılanır (149). Etanersept, özellikle periferik eklem artritleri üzerinde çok etkilidir. Poliartiküler JİA'lı olgularda ise en etkin tedavi seçenekleri arasındadır. Hastalık modifiye edici ilaçlarla tedavi edilen ve bir veya daha fazla yıl bunlara dirençli olan ciddi aktif poliartiküler JİA olan çocuklarda belirti ve bulguları azaltmak için kullanılırlar (105). 0,8mg/kg/hafta dozunda etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. İlacın etkinliği ikinci ya da üçüncü dozdan sonra gibi erken bir dönemde belirgin olarak ortaya çıkar (150). Etanerseptin kullanımındaki en önemli yan etkileri enjeksiyon bölgesinde oluşan yerel reaksiyonlar, enfeksiyon ve tüberküloz riskinin artmasıdır (151). Bundan ötürü ilacın farklı bölgelere uygulanması daha güvenlidir (150). Tüberküloz açısından riski bulunan hastalara İzonyazid profilaksisi uygulanması öngörülmüştür (152).

### ***İnfliksimab***

İnfliksimab, kimerik insan/fare anti-TNF etkili monoklonal antikorudur. Hücre yüzeyindeki tüm TNF-alfa reseptörlerini bağlar. İnfliksimab, etanerseptten farklı olarak hem çözünen hem de hücre üzerindeki TNF almaçlarını etkiler. Diğer ilaçlardan farklı olarak 3–6 mg/kg (en yüksek dozu 200mg) dozda, 4-8 haftada bir sıklıkta uygulanır (153). İlacın etkinliği yaklaşık birinci ayda ortaya çıkar. İnfliksimab, özellikle aksiyel iskelet sisteminin etkilendiği spondiloartropatilerde, inflamatuvar barsak hastalıklarında, psoriatik artrit ve üveitlerde etkilidir (111). Ama herhangi bir JİA alt grubunda Food and Drug Administration (FDA) onayı yoktur. İnfliksimab metotreksat ile birlikte kullanıldığında ilacın etkinliği belirgin olarak artmaktadır (153). İnfliksimabın uygulanması oldukça problemlidir. İnfüzyon sırasında anafilaktik reaksiyonları yansılayacak biçimde titreme, ürtiker, kasılma ve ateş nöbetleri görülebilir. Bu reaksiyonları önlemek amacı ile infüzyon öncesinde ya da sırasında antihistaminik, parasetamol ve steroid uygulanabilir. Uzun süreli kullanımlarda ise otoantikor gelişebilir.

### ***Adalimumab***

Adalimumab, TNF-alfa'ya karşı üretilmiş bir insan monoklonal antikordur. Adalimumab, infliksimaba göre daha az immünojenik ve daha uzun yarı ömürlüdür. İlaç her iki haftada bir 40 mg dozundan cilt altı enjeksiyonu olarak kullanılmaktadır. Çocuklardaki kullanım dozu ise 24 mg/m<sup>2</sup>/14 gündür (154). İlacın metotreksat ile birlikte kullanılması etkinliğini belirgin olarak arttırmaktadır (139). Bu sonuçlar kullanılan TNF-alfa karşıtı ilaca yanıt alınmadığında ilaçta değişiklik yapmak gerektiğini gözler önüne sermektedir. Yakın zamanda FDA tarafından 2 yaş ve üstü poliartiküler JİA'lı çocuklar için kullanım onayı almıştır ancak ülkemizde henüz 13 yaş ve üzerinde kullanım izni bulunmaktadır.

### **İnterlökin-1 karşıtları**

#### ***Anakinra***

Anakinra, insan rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1 reseptörüne bağlanarak, IL-1 aktivitesini azaltır. Çocuklarda 1–2 mg/kg/gün dozundan, cilt altı enjeksiyon yolu ile kullanılır. En üst dozu ise 100 mg/gündür. Yarılanma ömrü 4–6 saat olması nedeniyle günlük enjeksiyon yapılması gerekmektedir. Patogenezinde IL-1'in önemli bir rolü olması nedeniyle sistemik JİA tedavisinde tercih edilmektedir (155,156). Anakinra'nın uygulamasındaki en önemli zorluk her gün uygulanması ve enjeksiyon yerlerinde oluşabilen yerel reaksiyonlarıdır. Anakinra genellikle iyi tolere edilmekte olup, ciddi yan etki nadiren görülür. Dezavantajı her gün enjeksiyon gerektirmesidir, enjeksiyon bölgesinde kaşıntılı döküntü sık görülebilmektedir. Döküntü zaman içinde kendiliğinden düzelmekle birlikte soğuk uygulama ile düzelme daha hızlıca sağlanır.

#### ***Kanakinumab***

Kanakinumab, bir monoklonal Immunglobulin-G1 antikoru olup; IL-1 $\beta$ 'nın izoformu gibi davranıp molekülün etkinliğini azaltır (157). Sistemik JİA'lı olgulardaki etkinliği yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (140,158). Kullanım dozu 40 kg'ın altındaki çocuklar için 4mg/kg/4-8 haftada bir, 40 kg'ın üstündekiler için ise 150mg/doz/8 haftada bir olarak önerilmektedir. Yerel enjeksiyon reaksiyonunun daha az olması ve yarı ömrünün anakinraya göre daha uzun olması nedeniyle; birçok klinisyen tarafından ilk kullanılan anti IL-1 olarak tercih edilir (140,158). Aynı zamanda, kanakinumab otoinflamatuvar birçok hastalığın tedavisinde de güvenle kullanılmaktadır.

### ***Rilonasept***

Rilonasept, rekombinant füzyon proteini olarak IL-1 reseptör proteini ile birlikte etkinliğini ortadan kaldırır. Kullanım dozu 2,2-4,4 mg/kg/haftadır. Sistemik JİA'da başlangıç tedavisi olarak önerilmemekle birlikte; diğer IL-1 karşıtlarına yanıtızsızlık, aktif hastalık ve aktif artrit durumlarında önerilmektedir (159).

### **İnterlökin-6 karşıtları**

#### ***Tosilizumab***

Tosilizumab, monoklonal IL-6 reseptör antikorudur. IL-6 reseptörüne bağlanarak, IL-6-IL6R bağlantısını ortadan kaldırarak etki gösterir. Sistemik JİA'da serum IL-6 düzeyleri CRP ve ateşle ilişkilidir. Tosilizumab, aktif sistemik veya poliartiküler JİA tanılı iki yaş ve üzeri çocuklarda tek başına ya da metotreksatla birlikte kullanılabilir (160–162). Kullanım dozu çocuğun ağırlığı 30 kg'ın altında ise 12mg/kg, üstünde ise 8 mg/kg/2-4 haftadır. Sistemik JİA'da daha önceki tedavilere yanıtızsızlık durumunda, özellikle düzelmeyen, etkin seyreden artrit durumlarında ve poliartiküler JİA'da kullanımı uygundur.

### **T hücre ve B hücre hedef alan tedaviler**

#### ***Abatasept***

Abatasept (CTLA4-Ig), etkinleştirilmiş T hücrelerin verdiği bağışık yanıtın ön uyarısını dışlar. Abatasept 2008 yılından bu yana altı yaşından büyük poliartiküler JİA'lı olgularda FDA onayı ile kullanılmaktadır. İlaç 10 mg/kg dozundan aylık infüzyonlar halinde kullanılır. TNF-alfa inhibitörlerine yanıtızsızlık durumunda kullanımı önerilmektedir (163).

#### ***Ritüksimab***

Ritüksimab, B hücre apoptozunu artıran ve CD20 taşıyan olgun B hücrelerini azaltan insan monoklonal antikorudur. Ritüksimabın ana hedefi olgun B hücreleridir. B hücre ilişkili tüm hastalıklarda çok etkindir. İlk olarak non-Hodgkin lenfomalarda kullanılan bu ilaç daha sonra dirençli romatizmal hastalıklarda ve özellikle SLE'de kullanılmaktadır. Erişkin RA hastalarında diğer anti-TNF'lere yanıtızsızlık durumunda kullanım endikasyonu bulunur. İlaç 375 mg/m<sup>2</sup>'lik dozlar ile haftada bir dört infüzyon halinde kullanılır. Gerek olursa bu tedavi üç ya da dört kez yinelenabilir (164). Ritüksimab tedavisi öncesi meningokok, pnömokok ve influenza aşılırları mutlaka tamamlanmalıdır.

### ***Tofacitinib/CP-690,550***

Tofacitinib/CP-690,550 seçici janus kinaz (JAK) inhibitörüdür. Tofacitinib JAK 1, JAK 2 ve STAT 1 aktivasyonlarını inhibe ederek etki gösterir. Dirençli romatoid artritte etkinliği gösterilmiş olmasına rağmen JİA'da kullanımı ile ilgili henüz çalışma yoktur (165).

### **2.11. JİA'da KOMPLİKASYONLAR**

Oligoartiküler tipte; büyüme geriliği, özellikle diz ve dirseklerde olmak üzere eklemlerde fleksiyon kontraktürü, kas atrofisi ve kronik üveit gibi komplikasyonlar görülür. Poliartiküler tipte ise bunlara ek olarak iskelet anomalileri, osteoporoz, servikal spinal füzyon ve buna bağlı subluksasyonlar ve beslenme bozuklukları görülür.

Sistemik JİA'da görülen başlıca komplikasyonlar MAS ve amiloidoz olarak sayılabilir. MAS'a en sık yol açan çocukluk dönemi bağ dokusu hastalığı JİA'dır. Yüksek ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, ciddi sitopeni, karaciğer fonksiyon bozukluğu, intravasküler koagülopati, düşük eritrosit sedimantasyon hızı ve merkezi sinir sistemi disfonksiyonu ile karakterize bir tablodur. Kontrol edilemeyen T lenfosit ve makrofajların aktive olması ve proliferasyonu sonucunda anormal inflamatuvar sitokin salınımı ortaya çıkmaktadır (50). Sistemik JİA'da daha az sıklıkta görülen diğer komplikasyonlar kardiyak tutulum (miyokardit, endokardit, perikardit), interstisyel pulmoner fibrozis, hepatosplenomegali, osteoporoz, dissemine intravasküler koagülasyon ve hemolitik anemidir (95).

Üveit gözün damar tabakasının inflamasyonu olarak tanımlanıp, JİA'da karşımıza çıkabilen komplikasyonlar arasındadır. Çoğunlukla ön üveit şeklinde görülür ve bu tipi iridosiklit olarak adlandırılır. Çocukluk çağında en sık tanımlandırılmayan üveitler görülür. Ayrıca sarkoidoz, juvenil spondilartropatiler ve Behçet Hastalığı'nda da üveit görülebilir.

Skolyoz, kırık, eklem deformitesi gibi ortopedik komplikasyonlar da JİA'da görülebilmektedir. Digital endarterit oldukça nadir görülen, özellikle parmak uçlarında dolaşım bozukluğu ile giderek otoamputasyona neden olan bir komplikasyondur.

### **2.12. JİA ve ÜVEİT**

Üveit, üvea dokusunun inflamatuvar hastalığıdır. Anatomik olarak üvea dokusu iris, siliyer cisim ve koroidden oluşur. Klinik kullanımda üveit tanımı sadece üveal sistemin değil, aynı zamanda yakın komşuluklarını içeren retina, vitreus ve optik sinir gibi göz içi yapıların inflamasyonlarını da içermektedir (166).

Üveada inflamatuvar durumların seyrinde birçok inflamatuvar ve antiinflamatuvar hücre, mediyatör ve sitokin görev yapmaktadır (167). Akut inflamasyonda sırasıyla vazodilatasyon, kan akımında artış, vasküler geçirgenlikte artış ve granülosit migrasyonu meydana gelmektedir. Kronik inflamasyonda ise sırasıyla dokunun lenfosit, makrofaj ve plazma hücreleriyle infiltrasyonu, yaygın doku yıkımı, anjiogenez ve doku tamiri (fibrozis) meydana gelmektedir.

Üveit multifaktöriyal bir hastalıktır. Hastalığın oluşmasında çevresel ve genetik faktörler birlikte rol alır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda oldukça değişken rakamlar bildirilmiş olup, ABD ve batı ülkelerinde tüm üveit olguları dikkate alındığında insidansın yılda 100000'de 15, prevalansın 100000'de 38 olgu düzeyinde olduğu rapor edilmiştir (168). Çocukluk çağı üveitleri ise tüm üveitlerin yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır (169). Ülkemizdeki JİA olgularında üveit görülme oranı %10,1'dir (19,97).

Literatürde bildirilen çalışmalar temel alındığında kronik üveit, akut üveite göre; nongranüloamatöz üveit, granüloamatöz üveite göre; nonenfeksiyöz üveit, enfeksiyöz üveite göre daha sık görülmektedir. Çalışmalarda, tüm üveit etiyolojileri arasında en sık idiyopatik üveitlerin görülüşü bildirilmiştir (170).

Üveitlerin sınıflandırılması tanıda, hastalık takibinde ve tedavi seçiminde büyük önem taşımaktadır. Üveitler çeşitli faktörler temel alınarak sınıflandırılmıştır. Bunlar;

1. Anatomik sınıflandırma (Tablo 12)
2. Etiyolojik nedene göre sınıflandırma
3. Klinik seyre göre sınıflandırma (Tablo 13)
4. Yaş grubuna göre sınıflandırma
5. Patolojik sınıflandırma
6. Lateralizasyona göre sınıflandırma

Üveitler patolojik olarak histolojik yapılarına ve hücre içeriğine göre granüloamatöz ve non-granüloamatöz olarak iki gruba ayrılmaktadır (Tablo 14).

**Granüloamatöz üveit:** Sinsi başlangıçlı, kronik seyirli, ağrı ve fotofobinin non-granulomatöze göre çok daha hafif olduğu, lokal heterojen tutulum ile karakterize kötü prognozlu bir üveit tipidir (171).

**Nongranüloamatöz üveit:** Daha çok ön segmenti tutan, akut başlangıçlı, hızlı ve alevli seyreden, ağrı, fotofobi ve kızarıklığın belirgin-ağır olduğu ve prognozun daha iyi olduğu üveit tipidir (172).

| Tablo 12. Üveitlerin anatomik olarak sınıflandırılması (173) |                                          |                                                                            |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Tip                                                          | İnflamasyonun Primer Yeri                | Bulgu                                                                      |
| <i>Ön üveit</i>                                              | Ön kamara                                | İritis, anterior siklit, iridosiklit                                       |
| <i>Orta üveit</i>                                            | Vitreus                                  | Pars planit, arka siklit, hyalit                                           |
| <i>Arka üveit</i>                                            | Retina veya koroid                       | Fokal, multifokal veya diffüz koroidit, koryoretinit, retinit, nöroretinit |
| <i>Panüveit</i>                                              | Ön kamara, vitreus ve retina veya koroid |                                                                            |

| Tablo 13. Üveitlerin klinik olarak sınıflandırılması |                  |                                                                                  |
|------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| Kategori                                             | Açıklayıcı terim | Açıklama                                                                         |
| <b>Başlangıç</b>                                     | Ani              |                                                                                  |
|                                                      | Sinsi            |                                                                                  |
| <b>Hastalık süresi</b>                               | Sınırlı          | <3 ay                                                                            |
|                                                      | Persistan        | >3 ay                                                                            |
| <b>Seyir</b>                                         | Akut             | Ani başlangıç ve sınırlı süreli atak                                             |
|                                                      | Rekürren         | Tedavi olmaksızın >3 ay süre ile inaktif dönemlerle bölünmüş tekrarlayan ataklar |
|                                                      | Kronik           | Tedavi kesildikten <3 ay içinde tekrarlayan persistan üveit                      |

| Tablo 14. Granülatöz ve non-granülatöz üveit etiyolojileri |                                             |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Granülatöz                                                 | Non-granülatöz                              |
| Viral anterior üveitler (Herpetik üveit)                   | Jüvenil idiyopatik artrit                   |
| Tüberküloz                                                 | HLA-B27 ilişkili üveitler                   |
| Sarkoidoz                                                  | Behçet hastalığı                            |
| Vogt-Koyanagi-Harada                                       | Travmatik üveit                             |
| Sempatik oftalmi                                           | Tübülointerstisyel nefrit ve üveit sendromu |
| Fuchs üveit sendromu                                       | İlaça bağlı üveitler                        |
| Sifiliz                                                    | Leptospiroz                                 |



**Şekil 10.** Jüvenil İdiopatik Artrit’li bir olguda üveit görünümü

### **2.13. JİA’lı HASTALARIN İZLEM ve DEĞERLENDİRİLMESİ**

JİA’da tanı koyma ve tedavi sürecinden daha çok hastalığın aktivitesinin değerlendirme aşamasında daha büyük sorun yaşanmaktadır. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ailenin ve çocuğun kendini nasıl hissettiği, aktif eklem sayısı, anemi düzeyi, trombosit sayısı, sedimantasyon hızı ve hekim değerlendirme skoru kullanılmakta ise de hiçbirinin aktiviteyi tam olarak ortaya koymadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle 1990’lı yıllar boyunca JİA’lı çocuklar için sağlık değerlendirme yöntemleri üretilmiştir. Bu amaçla kullanılan testler Tablo 15’te verilmiştir. JİA’da özellikle CHAQ testi çok yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu test Türkçe de dahil olmak üzere çeşitli dillere çevrilmiştir (147,174).

Kullanılan tedavilere yanıtın izlenmesinde pediatrik romatologlar tarafından yaygın olarak Amerikan Romatoloji Birliği’nin (ACR) “pediatrik çekirdek seti” kullanılır (175). Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan bu 6 çekirdekli seride en az 3 veride %30 ya da %50 düzelmenin olması aranır (Tablo 16). ACR yanıtı özellikle tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve sürdürülmesinde çok önemlidir. Ancak ACR yanıtı hastalar arası mutlak yanıt karşılaştırmada, aktif hastalık sırasındaki ölçümlerde ve çalışmaları karşılaştırma sırasında yetersiz kalmıştır (107,108).

CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) hastalığa spesifik olup fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini değerlendiren ve yaygın kullanılan bir ölçüm yöntemidir (112). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliğinin olması önemli bir avantajdır. Altı ay ile 18 yaş arası tüm çocuklara uygulanabilir (174,176). CHAQ; giyinme ve kişisel bakım, ayağa kalkma, yemek yeme, yürüme, vücut bakımı, uzanma, tutma ve diğer aktiviteleri değerlendiren sekiz kategoriden oluşur.

JİA'da inaktif hastalığa ve klinik remisyona karar vermek için oluşturulan kriterler oligoartiküler, poliartiküler ve sistemik JİA hastalarının dahil edildiği çalışmalar sonucu geliştirilmiştir (178). JİA'da yaygın olarak kullanılan inaktif hastalık ve klinik remisyon tanımlamaları Tablo 17'de verilmiştir. Bununla birlikte EİA ve juvenil psöriatik artrit alt gruplarında hastalık aktivitesini tanımlamak için yapılmış klinik çalışmalar henüz mevcut değildir.

| <b>Tablo 15. JİA izleminde kullanılan ölçekler(177)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>FİZİKSEL FONKSİYON DEĞERLENDİRMESİ</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire)</li><li>• JASI (Juvenile Arthritis Functional Status Index)</li><li>• JAFAS (Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale)</li><li>• JAFAR (Juvenile Arthritis Functional Assessment Report)</li><li>• JAMAR (Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report)</li></ul>                                                                                |
| <b>YAŞAM KALİTESİ DEĞERLENDİRMESİ</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• JAQQ (Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire)</li><li>• PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory)</li><li>• PRQL (Pediatric Rheumatology Quality of Life Scale)</li><li>• CHQ (Childhood Health Questionnaire)</li><li>• CAHP (Childhood Arthritis Health Profile)</li><li>• QoMLQ (Quality of My Life Questionnaire)</li><li>• JAMAR (Juvenile Arthritis Multidimensional Assessment Report)</li></ul> |

| <b>Tablo 16. JİA’da tedaviye yanıtın değerlendirilmesi</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ölçütler</b>                                            | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aktif eklem sayısı</li> <li>2. Kısıtlı eklem sayısı</li> <li>3. Hekim genel değerlendirme (GAS)</li> <li>4. Ebeveyn/hasta genel değerlendirme (GAS)</li> <li>5. Fonksiyonel beceri (CHAQ skoru)</li> <li>6. ESH</li> </ol> <p>*GAS: Görsel Analog Skala (0-10 cm)</p> |
| <b>ACR Pedi 30</b>                                         | 6 ölçütten en az 3’ünde en az %30 iyileşme olması ve hiçbir ölçütte %30’dan fazla kötüleşme olmaması                                                                                                                                                                                                            |
| <b>ACR Pedi 50</b>                                         | 6 ölçütten en az 3’ünde en az %50 iyileşme olması ve hiçbir ölçütte %50’dan fazla kötüleşme olmaması                                                                                                                                                                                                            |
| <b>ACR Pedi 70</b>                                         | 6 ölçütten en az 3’ünde en az %70 iyileşme olması ve hiçbir ölçütte %70’dan fazla kötüleşme olmaması                                                                                                                                                                                                            |

| <b>Tablo 17. JİA’da inaktif hastalık ve klinik remisyon tanımlamaları</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ölçütler</b>                                                           | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aktif artrit olmaması</li> <li>2. Ateş, döküntü, serozit, splenomegali veya yaygın LAP olmaması</li> <li>3. Aktif üveit olmaması</li> <li>4. Normal ESH ve/veya CRP</li> <li>5. Hekim global değerlendirmesinde hastalık aktivitesi olmaması</li> <li>6. Sabah tutukluğunun 15 dakikayı geçmemesi</li> </ol> |
| <b>İnaktif hastalık</b>                                                   | Hasta yukarıdaki tüm ölçütleri karşılıyorsa                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Tedavi altında klinik remisyon</b>                                     | Hasta JİA için tedavi almakta iken en az 6 ay boyunca inaktif hastalık varsa                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Tedavisiz klinik remisyon</b>                                          | Hasta JİA için tedavi almaksızın en az 12 ay boyunca inaktif hastalık varsa                                                                                                                                                                                                                                                                            |

## 2.14. JİA'da PROGNOZ

JİA yıllar içinde aktif ve inaktif döngüler halinde seyreden kronik gidişli bir hastalıktır (116). JİA'da prognoz genellikle iyidir (179). Ancak ne yazık ki hastaların sadece az bir kısmında ilaçsız kalıcı remisyona ulaşılır (87,145).

Özellikle son 20 yılda erken dönemde uygulanan eklem içi steroid enjeksiyonları, metotreksat ve biyolojik ajanlar hastalığın prognozunu büyük ölçüde iyileştirmiştir. Pek çok hasta aktif günlük hayatına devam edebilmektedir. Daha eski dönemlerde yapılan çalışmalar son 10 yılda yapılanlar ile karşılaştırıldığında yıllar içinde JİA nedeniyle fiziksel engellilik oranının düştüğü gözlenmektedir. Yine de pek çok hasta, özellikle de poliartiküler gruptaki hastalar, erişkin hayatları boyunca da aktif hastalık ile mücadele etmektedirler (87,145). Bunun yanında, sistemik JİA'lı bir grup hasta ilaç tedavisine tam klinik yanıt verirken bir kısmı da tam tedavi edilemeyen ve erişkin hayatı boyunca da devam eden kronik poliartiküler faza ilerlerler (87,145). Prognoz hastalığın alt tipine göre de değişkenlik gösterir. Oligoartiküler hastalığa sahip çocukların çoğunda nihai kalıcı remisyon sağlanırken, çok az bir kısmı persistan poliartiküler hastalığa ilerler. Ancak oligoartiküler JİA'da en önemli morbidite kronik iridosiklittir. Tüm JİA alt grupları içinde oligoartiküler hastalarda uzun dönem sonuçların en iyi ve RF (+) poliartritli hastalar ile entezit ilişkili artrit grubunda ise en kötü olduğu söylenebilir. Sistemik JİA'da hastalığın heterojen klinik ağırlığını yansıtabilecek şekilde uzun dönem sonuçları da bu grupta çok değişkenlik gösterir (180). Yapılan bir çalışmada entezit ilişkili artrit hastalarında diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha kötü ağrı ve fiziksel fonksiyon olduğu saptanmıştır (181). Ayrıca, yine bu grupta anti-TNF tedavi ile diğer gruplara göre daha düşük inaktif hastalık olasılık oranı bildirilmiştir (182).

Tüm JİA hastalarının %75'inde kalıcı hasar gelişmez (183). Tedavilere bağlı yan etkiler görülebilir. Hastalığın 5-7 yaşından önce başlaması, kız cinsiyet, aktif hastalığın 5 yıldan uzun sürmesi, trombositoz, erken dönemde kalça ve el bileği tutulumu, RF pozitifliği, yüksek immünglobulin düzeyleri ve klinikle korelasyon göstermeyen yüksek akut faz reaktan düzeyleri JİA'da kötü uzun dönem sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (87,145).

Elli üç kişilik bir çalışmada hastaların üçte ikisinde hafif veya orta derecede eklem bulgularının olduğu görülmüş olup yine bu grupta cinsel gelişimin iyi olduğu kaydedilmiştir. Ortalama bir okul başarısı sergileyen bu hastaların, mesleki gelişim açısından da iyi prognoz göstermişlerdir. Üçte birinde ise hastalık ciddi bir şekilde seyretmiş olup progresyon göstererek inflamatuvar aktivite devam etmiş ve fonksiyonel yetersizlik meydana gelmiştir (184).

Pek çok kronik hastalıkta olduğu gibi JİA'lı hastalarda da bir takım psikososyal bozuklukların görüldüğü bildirilmiştir (185). Sağlıklı yaşlıları ile karşılaştırıldığında JİA'lı hastalarda daha yüksek depresyon, anksiyete, yorgunluk ve uyku bozukluğu oranları gözlenmiştir (186–188). Bu sebeple JİA'lı çocukların psikososyal açıdan dikkatli izlenmeleri gerekmektedir. Multidisipliner yaklaşım bu çocukların yaşam kalitesini iyileştirmek için ön koşuldur.



### **3.GEREÇ ve YÖNTEM**

Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı'nda ILAR kriterlerine göre tanı almış Oligoartiküler JİA, Oligoartiküler JİA'ya ek olarak üveit tanısı olan, İdiopatik Üveit nedeniyle bölümümüzce değerlendirilen hastalar ve kontrol grubu arasında yürütülmüştür (Tablo 2). Bu araştırma kesitsel bir araştırma olarak yürütülmüştür. 01.10.2018 ile 30.09.2019 tarihi arasında Çocuk Romatoloji polikliniğine başvuran yukarıda belirtilen gruplara dahil edilen kişiler çalışmaya alınmıştır. Çalışma ile ilgili yazışmalar tamamlanarak etik kurul onayı alındı.

Bu tez çalışması Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.01.2019 tarihli 2019/01-41 no'lu Fakülte Yönetim Kurulu kararıyla onay aldı.

#### **3.1 OLGULARIN SEÇİLMESİ ve BİLGİLERİN TOPLANMASI**

Çalışma süresince 41 Oligoartiküler JİA, 23 Oligoartiküler JİA ve üveit, 26 İdiopatik üveit ve 20 romatolojik hastalığı olmayan kontrol grubu hastaya ulaşıldı. Kontrol grubu dışında, polikliniğimize bir kez başvurup tekrar gelmeyen ya da takiplerine düzenli olarak devam etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca ILAR sınıflamasına göre diğer JİA alt tipleri olan poliartiküler JİA, sistemik başlangıçlı JİA, entezit ilişkili artrit ve juvenil psöriatik artrit olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Toplamda 110 hasta ile görüşülerek onamları alındı ve veri formu dolduruldu. Tüm hastaların cinsiyet, yaş gibi demografik verileri veri formuna kaydedildi. Bunun yanı sıra kontrol grubu haricindeki hastaların takip süreleri, JİA tanısı olan hastalar için son kontrollerinde yapılan muayenelerindeki eklem tutulum sayıları, üveit tanısıyla izlenen hastaların atak sayıları, oligoartiküler JİA ve üveit tanıları beraber bulunan hastalar için JİA tanısından üveit tanısına kadar geçen süre veri formuna kaydedildi. Yine hasta dosyaları incelenerek kullandıkları tedaviler, özellikle sistemik steroid ve biyolojik ajan kullanma durumları veri formuna kaydedildi. Çalışma grubundaki kişilerin alerjik durumları sorgulandı. Astım, alerjik rinit, tekrarlayan alerjik ürtiker ve atopik dermatit nedeniyle hayatlarının herhangi bir döneminde ilaç kullanmış olan ve kanda spesifik IgE değerinin referans aralığa göre yüksek saptanan ya da deri prick testinde herhangi bir alerjene karşı duyarlılığı saptanan kişiler alerjik hastalığı var olarak kabul edildiler. Bu kriterleri sağlamayanlar ise alerjik hastalığı yok olarak değerlendirildi.

Tüm alt gruplardan kan örnekleri toplandı ve Merkez Laboratuvarı İmmünoloji Birimi tarafından ANA (1/100 pozitif-negatif) ve ENA panelleri çalışıldı. Hastaların dosyaları incelenerek tanı anındaki CRP (mg/L) ve ESH (mm/sa) değerleri veri formuna kaydedildi. CRP için 5 mg/L 'nin üzerindeki değerler pozitif, altındaki değerler negatif olarak kabul edildi. ESH için 15 mm/sa üzerindeki değerler pozitif, altındaki değerler negatif olarak kabul edildi.

Laboratuvar incelemesinde eritrosit sedimentasyon hızı fotometrik yöntemle (Alifax), CRP nefelometrik yöntemle (Beckmann coulter IMAGE-8000), Anti-nükleer antikor indirekt immunfloresans yöntemle (1/100 ve üzerindeki dilüsyonlarda elde edilen pozitiflikler pozitif olarak kabul edildi), ekstrete edilebilir nükleer antikor (ENA) paneli ise immunblot yöntemi ile çalışıldı. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz Anti-DFS70 otoantikoru da ENA paneli içerisinde yer almaktadır.

Çalışmamızda kullanılan olan serum ENA paneli kiti için gereken bütçe, Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimine yaptığımız, 201995 talep numaralı, 2019.KB.SAG.049 nolu projemiz Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu'nun 17.07.2019 tarih ve 1012 sayılı toplantısı ile BAP tarafından karşılandı.

### **3.2 İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Araştırmamızın veri analizi için bilgisayar ortamında “SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows” programının 22.0 versiyonu kullanıldı. Araştırmada kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde ile sunulmuştur. Normal dağılan verilerde, ortalama±standard sapma, normal dağılmayan sürekli değişkenlerde ortanca (en düşük-en yüksek) değerler ve nominal değişkenler ise vaka sayısı (%) şeklinde gösterildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklar ki-kare testi ile değerlendirildi. Ortancaların karşılaştırmasında Mann -Whitney U testi ve Kruskal-Wallis testi kullanıldı. İlişkiler %95 güven aralığında değerlendirilip,  $p<0,05$  istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun 90 hasta ve 20 sağlıklı çocuk çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma grubundaki kişilerin 40'ı (%36,4) erkek ve 70'i (%63,4) kızdı. Erkek: Kız oranı 4:7 olarak hesaplandı.

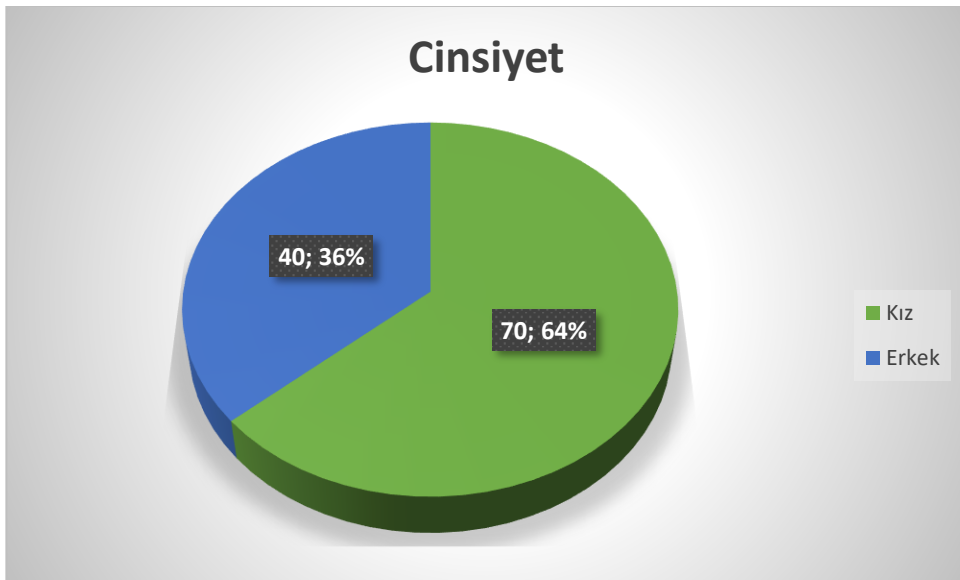
Çalışma grubunun 41'i (%37,3) oligoartiküler JİA, 23'ü (%20,9) oligoartiküler JİA ve üveit, 26'sı (%23,6) idiopatik üveit ve 20'si (%18,2) sağlıklı çocuk grubunu oluşturmaktadır.

Çalışma grubunun ortalama yaşı  $9,73 \pm 4,39$  yıl idi. Çalışmaya dahil edilen kişilerin en küçüğü iki, en büyüğü 18 yaşındaydı. Oligoartiküler JİA grubunun ortalama yaşı  $8,27 \pm 4,25$  yıl, oligoartiküler JİA ve üveit grubunun ortalama yaşı  $10,26 \pm 4,26$  yıl, idiopatik üveit grubunun ortalama yaşı  $11,92 \pm 4,08$  yıl, kontrol grubunun ortalama yaşı  $9,25 \pm 4,25$  yıl idi.

Oligoartiküler JİA grubundaki tanısı alan hastaların ortalama tanı yaşı  $5,27 \pm 3,92$  yıl idi. En erken tanı alan hasta bir yaşında ve en geç tanı alan hasta 15 yaşındaydı. İdiopatik üveit nedeniyle izlenen hastaların ortalama tanı yaşı  $9,96 \pm 4,23$  yıl idi. En erken tanı alan hasta bir yaşında ve en geç tanı alan hasta 17 yaşındaydı.

Oligoartiküler JİA ve üveit nedeniyle izlenen hastalarda JİA tanısından sonra üveit gelişene kadar geçen süre ortalama olarak 22 ay idi. En erken üveit gelişen hasta JİA tanısı ile eş zamanlı olarak üveit saptanan hastayken, en geç üveit gelişimi 60 ay sonra görülmüştür.

Oligoartiküler JİA tanısıyla kliniğimizde izlenen hastaların ortalama takip süreleri  $43,48 \pm 32,84$  ay idi.



**Grafik 1.** Hastaların cinsiyet dağılımı

| <b>Tablo 18.</b> Çalışma grubundaki kişilerin gruplara göre dağılımı |          |          |
|----------------------------------------------------------------------|----------|----------|
| <b>Gruplar</b>                                                       | <b>N</b> | <b>%</b> |
| Oligoartiküler JİA                                                   | 41       | 37,3     |
| Oligoartiküler JİA ve Üveit                                          | 23       | 20,9     |
| İdiopatik üveit                                                      | 26       | 23,6     |
| Sağlıklı çocuk                                                       | 20       | 18,2     |

Çalışma grubunda kız/erkek oranı yüksekti. Alt gruplara bakıldığında ise sağlıklı çocuk grubunda erkek cinsiyet daha fazla oranda görüldü. Diğer tüm gruplarda ise kız cinsiyet oranı daha yüksekti. Ancak alt gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 19).

| <b>Tablo 19.</b> Gruplara göre cinsiyet dağılım oranları |                                    |              |              |               |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------|--------------|---------------|
| <b>Gruplar</b>                                           |                                    | <b>Erkek</b> | <b>Kadın</b> | <b>Toplam</b> |
|                                                          | <b>Oligoartiküler JİA</b>          | 14 (%34,1)   | 27 (%65,9)   | 41 (%100)     |
|                                                          | <b>Oligoartiküler JİA ve Üveit</b> | 4 (%17,4)    | 19 (%82,6)   | 23 (%100)     |
|                                                          | <b>İdiopatik üveit</b>             | 11 (%42,3)   | 15 (%57,7)   | 26 (%100)     |
|                                                          | <b>Sağlıklı çocuk</b>              | 11 (%55)     | 9 (%45)      | 20 (%100)     |
| <b>Toplam</b>                                            |                                    | 40 (%36,4)   | 70 (%63,6)   | 110 (%100)    |

Tanı yaşı değerlendirildiğinde ortalama en düşük tanı yaşı oligoartiküler JİA ve üveit grubunda görüldü. Alt gruplar arasında tanı yaşı ortalaması ve yaş ortalaması yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 20). Tanı yaşı ortalaması değerlendirildiğinde Oligoartiküler JİA ve İdiopatik üveit grupları arasında ve Oligoartiküler JİA ve üveit ve İdiopatik üveit grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Katılımcıların yaş ortalaması değerlendirildiğinde ise Oligoartiküler JİA ve İdiopatik üveit grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ).

Oligoartiküler JİA hastalarının ortalama takip süreleri 43,48 ay idi. En kısa süreli takip edilen hasta bir ay, en uzun süre takip edilen hasta 140 ay izlenmiştir.

Oligoartiküler JİA tanısıyla izlenen hastaların eklem tutulum sayıları  $2,55\pm0,66$  olarak saptandı. En az iki, en fazla dört eklem tutulumu olan hasta bulunuyordu.

| <b>Tablo 20. Katılımcıların gruplara göre yaş ve tanı yaşlarının dağılımı</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |          |                          |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------------|-------------------------|
| <b>Gruplar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>n</b> | <b>Tanı yaşı (yıl)</b>   | <b>Yaş (yıl)</b>        |
| Oligoartiküler JİA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 41       | 5,34±4,02 <sup>a</sup>   | 8,27±4,25 <sup>c</sup>  |
| Oligoartiküler JİA ve Üveit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 23       | 5,15±3,85 <sup>b</sup>   | 10,26±4,26              |
| İdiopatik üveit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 26       | 9,96±4,23 <sup>a,b</sup> | 11,92±4,08 <sup>c</sup> |
| Sağlıklı çocuk                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 20       | -                        | 9,25±4,25               |
| Tanı yaşları yönünden: <sup>a</sup> Oligoartiküler JİA ile İdiopatik üveit arasında hastalık tanı yaşı ortalaması yönünden fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05), <sup>b</sup> Oligoartiküler JİA ve üveit ile İdiopatik üveit arasında hastalık tanı yaşı ortalaması yönünden fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)<br>Yaş ortalaması yönünden: <sup>c</sup> Oligoartiküler JİA ile İdiopatik üveit arasında yaş ortalaması yönünden fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) |          |                          |                         |

Çalışma grubuna dahil edilen kişiler ANA pozitifliği açısından değerlendirildi. 86 hasta (%78,2) pozitif, 24 hasta (%21,8) negatif olarak saptandı. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, oligoartiküler JİA grubunda 34 hasta (%82,9), oligoartiküler JİA ve üveit grubunda 22 hasta (%95,7), idiyopatik üveit grubunda 16 hasta (%61,5), kontrol grubunda 14 hasta (%70) ANA pozitif olarak değerlendirildi. İlgili gruplar arası yapılan değerlendirmede ANA pozitifliği oligoartiküler JİA ile oligoartiküler JİA ve üveit grubunda diğer iki gruba kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak bulundu (p<0,05) (Tablo 2).

| <b>Tablo 21. Gruplara göre ANA oranları</b>                                                                                                                                                                      |                                    |                |                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>ANA durumu</b>                                                                                                                                                                                                |                                    | <b>Pozitif</b> | <b>Negatif</b> |
| <b>Gruplar</b>                                                                                                                                                                                                   | <b>Oligoartiküler JİA</b>          | 34 (%82,9)*    | 7 (%17,1)      |
|                                                                                                                                                                                                                  | <b>Oligoartiküler JİA ve Üveit</b> | 22 (%95,7)*    | 1 (%4,3)       |
|                                                                                                                                                                                                                  | <b>İdiopatik üveit</b>             | 16 (%61,5)*    | 10 (%38,5)     |
|                                                                                                                                                                                                                  | <b>Sağlıklı çocuk</b>              | 14 (%70)*      | 6 (%30)        |
| <b>Toplam</b>                                                                                                                                                                                                    |                                    | 86 (%78,2)     | 24 (%21,8)     |
| ANA pozitifliği açısından: *Oligoartiküler JİA ve oligoartiküler JİA ve üveit grupları ile idiyopatik üveit ve kontrol grubu arasında ANA pozitifliği yönünden fark istatistiksel olarak anlamlı yüksek (p<0,05) |                                    |                |                |

Tüm gruplar Anti-DFS70 otoantikoru açısından değerlendirildiğinde 35 hastada (%31,8) pozitif, 75 hastada (%68,2) negatif olarak saptandı. Alt gruplar ayrı ayrı değerlendirildi. Oligoartiküler JİA grubunda 10 hasta (%24,4) Anti-DFS70 pozitif bulundu. Oligoartiküler JİA ve üveit grubunda ise 10 hasta (%43,5) Anti-DFS70 pozitif idi. İdiopatik üveit grubunda 6 hasta (%23,1) Anti-DFS70 pozitif idi. Kontrol grubunda 9 hasta (%45) anti-

DFS70 pozitif bulundu. İlgili gruplar arası yapılan değerlendirmede Anti-DFS70 otoantikoru pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 22).

| <b>Tablo 22. Gruplara göre Anti-DFS70 oranları (*: <math>P &gt; 0.05</math>)</b> |                                    |                |                |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|----------------|
| <b>Anti-DFS70 durumu</b>                                                         |                                    | <b>Pozitif</b> | <b>Negatif</b> |
| <b>Gruplar</b>                                                                   | <b>Oligoartiküler JİA</b>          | 10 (%24,4)     | 31 (%75,6)*    |
|                                                                                  | <b>Oligoartiküler JİA ve Üveit</b> | 10 (%43,5)     | 13 (%56,5)*    |
|                                                                                  | <b>İdiopatik üveit</b>             | 6 (%23,1)      | 20 (%76,9)*    |
|                                                                                  | <b>Sağlıklı çocuk</b>              | 9 (%45)        | 11 (%55)*      |
| <b>Toplam</b>                                                                    |                                    | 35 (%31,8)     | 75 (%68,2)*    |

Üveit varlığı ile anti-DFS70 pozitifliği hem tüm gruplarda hem de kontrol grubu dahil edilmeden ayrı ayrı değerlendirildi. Anti-DFS70 pozitifliği ile üveit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 23,24). Buna göre anti-DFS70 pozitifliğinin üveit gelişimine yol açmadığı, yani üveit açısından bir risk faktörü olmadığı saptandı. Ancak yine de bu sonuçlara göre anti-DFS70'in oligoartiküler JİA'ya bağlı üveit açısından koruyucu olduğu sonucu çıkarılmamalıdır.

| <b>Tablo 23. Üveit varlığı ile Anti-DFS70 arasındaki ilişki-1</b> |                                    |                |              |            |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------|----------------|--------------|------------|
|                                                                   |                                    |                | <b>Üveit</b> |            |
|                                                                   |                                    |                | <b>Var</b>   | <b>Yok</b> |
| <b>Gruplar</b>                                                    | <b>Oligoartiküler JİA</b>          | Anti-DFS70 (+) | -            | 10 (%24,4) |
|                                                                   |                                    | Anti-DFS70 (-) | -            | 31(%75,6)  |
|                                                                   | <b>Oligoartiküler JİA ve Üveit</b> | Anti-DFS70 (+) | 10 (%43,5)   | -          |
|                                                                   |                                    | Anti-DFS70 (-) | 13 (%56,5)   | -          |
|                                                                   | <b>İdiopatik üveit</b>             | Anti-DFS70 (+) | 6 (%23,1)    | -          |
|                                                                   |                                    | Anti-DFS70 (-) | 20 (%76,9)   | -          |
|                                                                   | <b>Sağlıklı çocuk</b>              | Anti-DFS70 (+) | -            | 9 (%45)    |
|                                                                   |                                    | Anti-DFS70 (-) | -            | 11 (%55)   |

| <b>Tablo 24. Üveit varlığı ile Anti-DFS70 arasındaki ilişki-2</b> |                |              |            |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|------------|
|                                                                   |                | <b>Üveit</b> |            |
|                                                                   |                | <b>Var</b>   | <b>Yok</b> |
| <b>Anti-DFS70</b>                                                 | <b>Pozitif</b> | 16 (%45,7)   | 19 (%54,3) |
|                                                                   | <b>Negatif</b> | 33 (%44)     | 42 (%56)   |

Üveiti olan hastalar üveit atak sıklığı ile anti-DFS70 pozitifliği açısından değerlendirildiler. Anti-DFS70 ile üveit atak sayısı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

ANA ve Anti-DFS70 pozitiflikleri cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında; 59 kız (%84,3) ve 27 erkek (%67,5) ANA pozitif iken, 25 kız (%35,7) ve 10 erkek (%25) anti-DFS70 pozitif idi. Cinsiyetler arası hem ANA hem de anti-DFS70 pozitifliği arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 25).

| <b>Tablo 25. Cinsiyetler arası ANA ve Anti-DFS70 durumları</b> |              |                |                |                   |                |
|----------------------------------------------------------------|--------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|
|                                                                |              | <b>ANA</b>     |                | <b>Anti-DFS70</b> |                |
|                                                                |              | <b>Pozitif</b> | <b>Negatif</b> | <b>Pozitif</b>    | <b>Negatif</b> |
|                                                                | <b>Kadın</b> | 59 (%84,3)     | 11 (%15,7)     | 25 (%35,7)        | 45 (%64,3)     |
|                                                                | <b>Erkek</b> | 27 (%67,5)     | 13(%32,5)      | 10 (%25)          | 30 (%75)       |

Oligoartiküler JİA ve üveit grubu ile idiopatik üveit grubu, üveit atak geçirme sayısı açısından değerlendirildi. 49 hastalık iki grupta ortalama üveit atak geçirme sayısı  $2,16 \pm 0,94$  olarak hesaplandı. En az bir en fazla dört atak geçiren hasta bulunuyordu. Her iki grup üveit atak sayısı açısından ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Anti-DFS70 pozitifliğinin üveit atak sayısını artırmadığı görüldü.

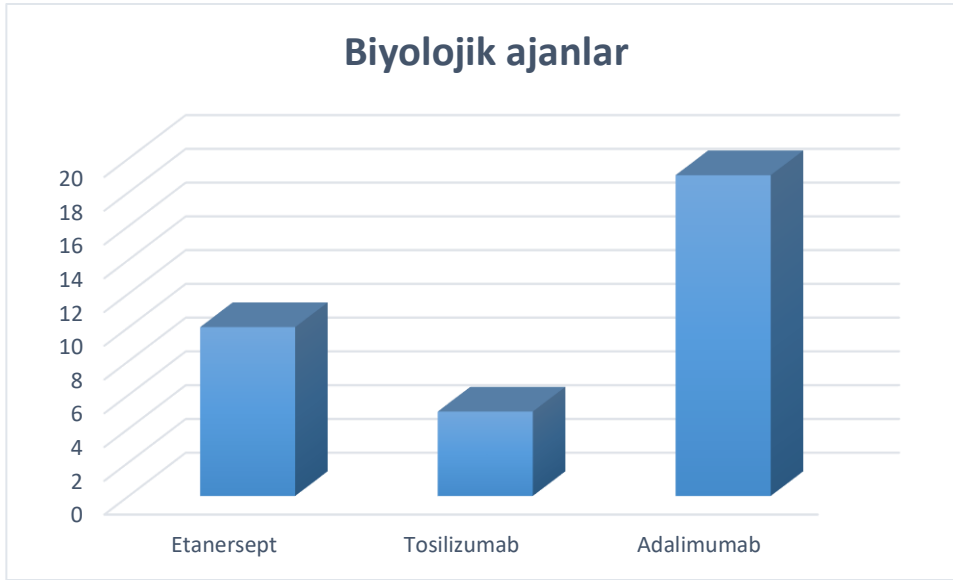
Çalışma grubu alerjik hastalık varlığı açısından değerlendirildiğinde katılımcıların 23'ünde (%20,9) alerjik hastalık olduğu, 87'sinde (%79,1) alerjik hastalık bulunmadığı saptandı. Alt gruplar arası değerlendirme yapıldığında alerjik hastalığı olan kişilerin Oligoartiküler JİA ve sağlıklı çocuk gruplarında daha fazla sayıda olduğu görüldü. Alerjik hastalık açısından yapılan değerlendirmede alt gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 26).

| <b>Tablo 26. Gruplara göre alerjik hastalık oranları</b> |                                    |            |            |               |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------|------------|------------|---------------|
| <b>Alerjik hastalık</b>                                  |                                    | <b>Var</b> | <b>Yok</b> | <b>Toplam</b> |
| <b>Gruplar</b>                                           | <b>Oligoartiküler JİA</b>          | 8 (%19,5)  | 33 (%80,5) | 41 (%100)     |
|                                                          | <b>Oligoartiküler JİA ve Üveit</b> | 3 (%13)    | 20 (%87)   | 23 (%100)     |
|                                                          | <b>İdiopatik üveit</b>             | 3 (%11,5)  | 23 (%88,5) | 26 (%100)     |
|                                                          | <b>Sağlıklı çocuk</b>              | 9 (%45)    | 11 (%55)   | 20 (%100)     |
| <b>Toplam</b>                                            |                                    | 23 (%20,9) | 87 (%79,1) | 110 (%100)    |

Alerjik hastalık durumu ile ANA ve Anti-DFS70 pozitifliği değerlendirildiğinde ANA pozitifliği ile alerjik hastalık bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 27). Çalışma grubumuzda ANA pozitif olan kişilerin alerjik hastalığa sahip olma riski negatif olanlara göre 7,9 kat daha fazlaydı. Anti-DFS70 pozitifliği ile alerjik hastalık bulunması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p<0,01$ ) (Tablo 27). Çalışma grubumuzda Anti-DFS70 pozitif olan kişilerin alerjik hastalığa sahip olma riski negatif olanlara göre 10,8 kat daha fazlaydı.

| <b>Tablo 27. Alerjik hastalık varlığı ile ANA ve Anti-DFS70 arasındaki ilişki</b> |                |                            |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|------------|
|                                                                                   |                | <b>Alerjik hastalık</b>    |            |
|                                                                                   |                | <b>Var</b>                 | <b>Yok</b> |
| <b>ANA</b>                                                                        | <b>Pozitif</b> | 22 (%25,6)                 | 64 (%74,4) |
|                                                                                   | <b>Negatif</b> | 1 (%4,2)                   | 23 (%95,8) |
|                                                                                   |                | Odds ratio (var/yok) =7,9  |            |
| <b>Anti-DFS70</b>                                                                 | <b>Pozitif</b> | 17 (%48,6)                 | 18 (%51,4) |
|                                                                                   | <b>Negatif</b> | 6 (%8)                     | 69 (%92)   |
|                                                                                   |                | Odds ratio (var/yok) =10,8 |            |

Hastalar biyolojik ajan ve sistemik steroid kullanımı açısından değerlendirildi. Oligoartiküler JİA grubunda 9 hasta (%22), oligoartiküler JİA ve üveit grubunda 12 hasta (%52,2), idiyopatik üveit grubunda 4 hasta (%15,4) biyolojik ajan kullanıyordu. Kullanılan biyolojik ajanlar Şekil 9'daki grafikte gösterilmiştir (Grafik 2). Yapılan değerlendirmede oligoartiküler JİA ve üveit grubunda diğer iki gruba kıyasla biyolojik ajan kullanımı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0,05$ ) (Tablo 28).



**Grafik 2.** Çalışma grubumuzdaki hastalarda kullanılan biyolojik ajanlar

Oligoartiküler JİA grubunda 10 hasta (%24,4), oligoartiküler JİA ve üveit grubunda 6 hasta (%26,1), idiopatik üveit grubunda 8 hasta (%30,8) sistemik steroid kullanıyordu. Sistemik steroid kullanımı açısından alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 28).

**Tablo 28.** Gruplara göre biyolojik ajan ve sistemik steroid kullanım oranları

|                                                                                                                                                                                                                         |                             | Biyolojik ajan |            | Sistemik steroid |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------|------------|------------------|------------|
|                                                                                                                                                                                                                         |                             | Var            | Yok        | Var              | Yok        |
| Gruplar                                                                                                                                                                                                                 | Oligoartiküler JİA          | 9 (%22)        | 32 (%78)   | 10 (%24,4)       | 31 (%75,6) |
|                                                                                                                                                                                                                         | Oligoartiküler JİA ve Üveit | 12 (%52,2)*    | 11 (%48,8) | 6 (%26,1)        | 17 (%73,9) |
|                                                                                                                                                                                                                         | İdiopatik üveit             | 4 (%15,4)      | 22 (%84,6) | 8 (%30,8)        | 18 (%69,2) |
| Biyolojik ajan kullanımı açısından: *Oligoartiküler JİA ve üveit grubu ile oligoartiküler JİA ve idiopatik üveit grubu arasında biyolojik ajan kullanımı yönünden fark istatistiksel olarak anlamlı yüksek ( $p<0,05$ ) |                             |                |            |                  |            |

Biyolojik ajan kullanımı ile ANA ve Anti-DFS70 pozitiflikleri arasındaki ilişki karşılaştırıldı. ANA durumu ile biyolojik ajan kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 29). Yine benzer şekilde Anti-DFS70 durumu ile biyolojik ajan kullanımı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 29).

Sistemik steroid kullanımı ile ANA ve Anti-DFS70 pozitiflikleri arasındaki ilişki karşılaştırıldı. ANA durumu ile sistemik steroid kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 29). Yine benzer şekilde Anti-DFS70 durumu ile sistemik

steroid kullanımı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 29).

| <b>Tablo 29. ANA ve Anti-DFS70 durumlarının biyolojik ajan ve sistemik steroid kullanımı ile ilişkileri</b> |                |                       |            |                         |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------|------------|-------------------------|------------|
|                                                                                                             |                | <b>Biyolojik ajan</b> |            | <b>Sistemik steroid</b> |            |
|                                                                                                             |                | <b>Var</b>            | <b>Yok</b> | <b>Var</b>              | <b>Yok</b> |
| <b>ANA</b>                                                                                                  | <b>Pozitif</b> | 21 (%29,2)            | 51 (%70,8) | 17 (%23,6)              | 55 (%76,4) |
|                                                                                                             | <b>Negatif</b> | 4 (%22,2)             | 14 (%77,8) | 7 (%38,9)               | 11 (%61,1) |
| <b>Anti-DFS70</b>                                                                                           | <b>Pozitif</b> | 8 (%30,8)             | 18 (%69,2) | 9 (%34,6)               | 17 (%65,4) |
|                                                                                                             | <b>Negatif</b> | 17 (%26,6)            | 47 (%73,4) | 15 (%23,4)              | 49 (%76,6) |

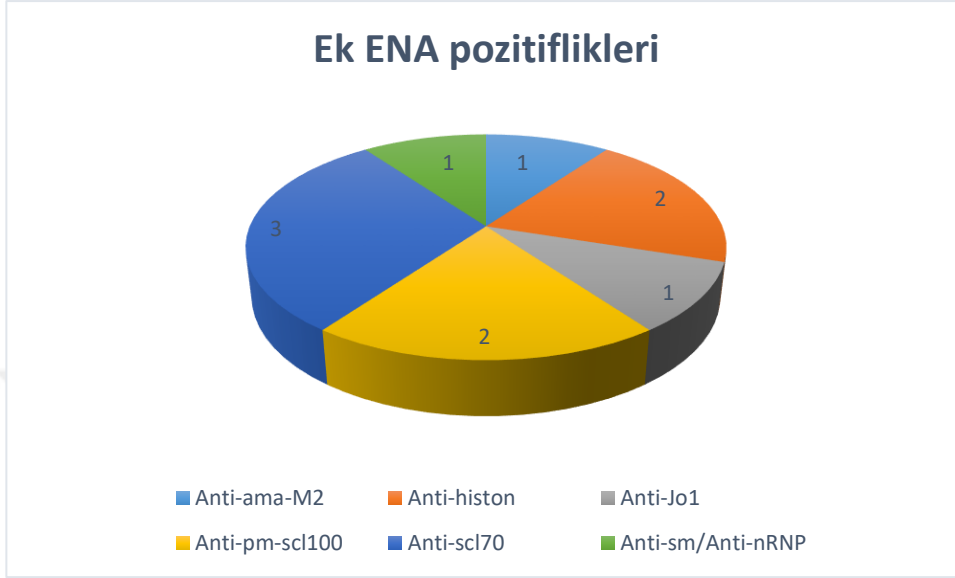
Tüm gruplar eşlik eden ek hastalıklar açısından değerlendirildi. 19 hastada (%17,3) ek hastalık saptanırken, 91 hastada (%82,7) herhangi bir ek hastalık saptanmadı. En çok saptanan ek hastalık FMF olup 6 hastada (%31,6) pozitif olarak değerlendirildi. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde oligoartiküler JİA grubunda 7 hastada (%17,1), oligoartiküler JİA ve üveit grubunda 7 hastada (%30,4), idiopatik üveit grubunda 3 hastada (%11,5), kontrol grubunda 2 hastada (%10) eşlik eden ek hastalık vardı. Gruplar ek hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo 30).

| <b>Tablo 30. Gruplara göre eşlik eden ek hastalık oranları</b> |                                    |            |            |               |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------|------------|---------------|
| <b>Eşlik eden ek hastalık</b>                                  |                                    | <b>Var</b> | <b>Yok</b> | <b>Toplam</b> |
| <b>Gruplar</b>                                                 | <b>Oligoartiküler JİA</b>          | 7 (%17,1)  | 34 (%82,9) | 41 (%100)     |
|                                                                | <b>Oligoartiküler JİA ve Üveit</b> | 7 (%30,4)  | 16 (%69,6) | 23 (%100)     |
|                                                                | <b>İdiopatik üveit</b>             | 3 (%11,5)  | 23 (%88,5) | 26 (%100)     |
|                                                                | <b>Sağlıklı çocuk</b>              | 2 (%10)    | 18 (%90)   | 20 (%100)     |
| <b>Toplam</b>                                                  |                                    | 19 (%17,3) | 91 (%82,7) | 110 (%100)    |

Anti-DFS70 pozitifliği ile alerjik hastalıklar dışındaki ek hastalıklara sahip olma durumu arasındaki ilişki incelendiğinde anti-DFS70 pozitifliği ile ek hastalık varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

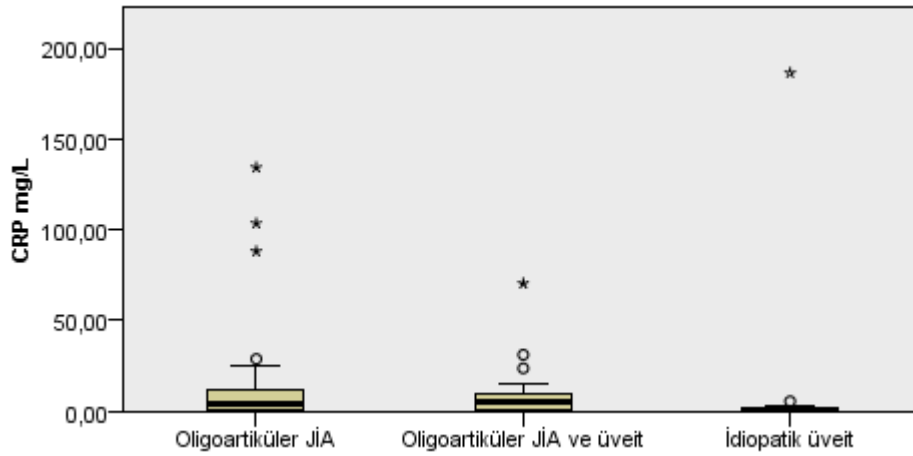
Çalışma grubunda ENA panelinde anti-DFS70 otoantikoru dışında ek pozitiflikler de saptandı. Toplam 10 hastada (%9,1) saptanan parametrelerden en fazla görüleni anti-Scl70

olarak 3 hastada (%30) görüldü (Grafik 3). 10 hastanın 7'sinde aynı zamanda anti-DFS70 de pozitif olarak bulundu. Literatürde sözedilen anti-DFS70 dışı otoantikor pozitifliğinin anti-DFS70'i maskeleyesinin çalışmamızda söz konusu olmadığı görüldü. Ancak hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel olarak değerlendirme yapılamadı.



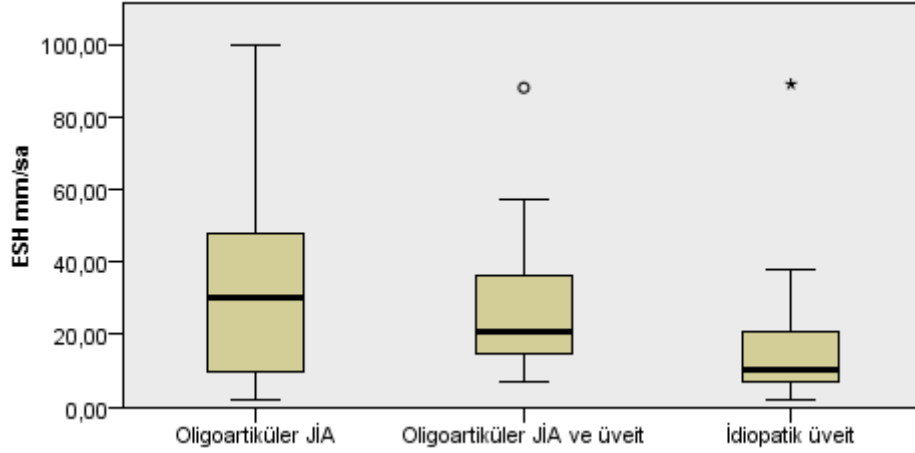
**Grafik 3.** Ek ENA pozitiflikleri

Kontrol grubu haricinde kalan üç grupta tanı anındaki CRP düzeyleri değerlendirildi. Ortalama olarak  $10,89 \pm 28,22$  mg/L olarak hesaplandı. En yüksek değer 186,4 mg/L iken en küçük değer 0,1 mg/L idi. Alt gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde CRP değerleri açısından gerek oligoartiküler JİA, gerekse oligoartiküler JİA ve üveit gurubunda idiyopatik üveit gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ( $p < 0,05$ ) (Grafik 4).



**Grafik 4.** Gruplara göre CRP değerlerinin kutu grafiğinde gösterimi

Kontrol grubu haricinde kalan üç grupta tanı anındaki ESH düzeyleri değerlendirildi. Ortalama olarak  $26,36 \pm 23,91$  mm/sa olarak hesaplandı. En yüksek değer 100 mm/sa iken en küçük değer 2 mm/sa idi. Alt gruplar arasında yapılan istatistiksel analizde ESH değerleri açısından gerek oligoartiküler JİA, gerekse oligoartiküler JİA ve üveit gurubunda idiopatik üveit gurubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandı ( $p < 0,05$ ) (Grafik 5).



**Grafik 5.** Gruplara göre ESH değerlerinin kutu grafiğinde gösterimi

Anti-DFS70 pozitifliği ile tanı anındaki CRP değerinin cut-off değeri olan 5 mg/L üzerinde olması arasındaki ilişki değerlendirildi. Anti-DFS70 pozitifliği ile CRP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Anti-DFS70 pozitifliği ile tanı anındaki ESH değerinin cut-off değeri olan 15 mm/sa üzerinde olması arasındaki ilişki değerlendirildi. Anti-DFS70 pozitifliği ile ESH pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

| <b>Tablo 31.</b> Bağımlı ve bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması |                 |                           |                   |                            |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------|-------------------|----------------------------|
|                                                                      | <b>ANA</b>      |                           | <b>Anti-DFS70</b> |                            |
|                                                                      | <b>P değeri</b> | <b>OR (CI)</b>            | <b>P değeri</b>   | <b>OR (CI)</b>             |
| <b>Cinsiyet</b>                                                      | 0,055           | -                         | 0,291             | -                          |
| <b>JİA</b>                                                           | <b>0,009</b>    | <b>3,7 (1,433-9,727)</b>  | 1,0               | -                          |
| <b>Üveit</b>                                                         | 0,603           | -                         | 0,485             | -                          |
| <b>Biyolojik ajan</b>                                                | 0,770           | -                         | 0,796             | -                          |
| <b>Sistemik steroid</b>                                              | 0,235           | -                         | 0,301             | -                          |
| <b>Alerjik hastalık</b>                                              | <b>0,023</b>    | <b>7,9 (1,008-62,025)</b> | <b>&lt;0,01</b>   | <b>10,8 (3,742-31,522)</b> |

## 5.TARTIŞMA

Jüvenil idiopatik artrit, çocukluk çağının en sık görülen romatizmal hastalığıdır. Oligoartiküler formu da en sık görülen alt tipidir. Özellikle bu alt tip, üveitle birlikte görülür ve bu durum hastalık için ek bir risk oluşturur (1). Bu nedenle bu grup hastaların, herhangi bir bulgusu olmasa bile düzenli olarak göz taramasından geçmeleri gerekmektedir. Üveit ortaya çıkma riski, antinükleer antikor (ANA) pozitifliği ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu nedenle bu hasta grubunda göz muayenesi sıklığını belirlemek için ANA pozitifliğini belirlemek oldukça önem taşımaktadır. Yıllar içerisinde ANA pozitifliğiyle sık karşılaşılmaya başlanmıştır. Özellikle sağlıklı kişilerde spesifik otoantikorların negatif ancak ANA'nın pozitif olduğu durumlarda hem hastalık ekartasyonu yapılamamakta, hem de herhangi bir hastalık tanısı yönünde ilerlemek mümkün olmamaktadır. Bu nedenle de ANA'nın bir boyanma paterni olarak da karşımıza çıkan DFS paterni ya da anti-DFS70 otoantikoru ile sağlıklı bireylerin ilişkilendirilmesi, bu açıdan önemli bir dönüm noktası olmuştur (189,190).

Literatür taramasında, bugüne kadar Anti-DFS70 otoantikoru ile ilgili olarak yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunun erişkin çalışması olduğu görülmüştür (7). Başlangıçta yayınlanan çalışmalar genellikle spesifik bir hastalıkla ilişkili bulunmuştur (interstisyel sistit, atopik dermatit vs.), ancak zaman içerisinde sağlıklı kişilerde yüksek oranda antikor pozitifliği olduğu gösterilmeye başlanmıştır. Unutulmaması gereken önemli bir nokta, çeşitli çalışmalar arasında anti-DFS70 otoantikoru seviyelerinin önemli ölçüde farklılık gösteriyor olmasıdır (191). Bunun nedeni olarak, seçilen çalışma popülasyonlarının farklılıkları ve anti-DFS70 otoantikorunun ya da DFS70 paterninin çalışılmasındaki farklılıklar olduğu söylenebilir.

Schmeling ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınladığı çalışma ANA ilişkili romatolojik hastalığı olan 743 hasta ile 345 sağlıklı kişiyi kapsamaktadır. Bu hastaların serumlarında ANA çalışılmış ve pozitif olanlarda özellikle anti-DFS70 otoantikoru değerlendirilmek üzere ENA paneli çalışılmıştır. Sonuçlara bakıldığında anti-DFS70 pozitifliği olan hastalarda cinsiyet farkı saptanmamıştır (7). Bizim çalışmamızda da cinsiyet ile anti-DFS70 arasında literatürle uyumlu sonuçlar elde edildi. Ancak erişkin çalışmaları göz önüne alınırsa, anti-DFS70 pozitifliğinin genel olarak kadın cinsiyette daha fazla olduğu görülmektedir (99,192).

Yamada ve arkadaşlarının 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada, panüveitin görüldüğü Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) hastalığına sahip kişilerle sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada VKH hastalığı olan kişilerde anti-DFS70 otoantikor pozitifliği kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak daha fazla bulunmuştur. Ancak aynı çalışmada Behçet

Hastalığı, sarkoidoz gibi hastalıklarda üveit olmuş kişiler de değerlendirilmiş ve bu gruplardaki anti-DFS70 pozitifliği oranı kontrol grubuyla hemen hemen benzer oranda saptanmıştır (193). Bu çalışmanın ışığında üveit ile anti-DFS70 arasında kesin bir ilişki olmadığını söyleyebiliriz. Bizim çalışmamızda oligoartiküler JİA ve üveiti olan gruplar hem beraber hem de ayrı ayrı anti-DFS70 otoantikor pozitiflikleri yönünden karşılaştırıldı. Üveiti olan grupta yüksek oranda anti-DFS70 pozitifliği saptanmadı ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Çalışmamızın bu önemli sonucunu, oligoartiküler JİA ile takip edilen çocuklarda anti-DFS70 otoantikor pozitifliği saptanmasının üveit açısından risk oluşturmadığı yönünde yorumladık. Bunu söylerken, ANA pozitifliği olanlarda anti-DFS70 antikoru dışında farklı bir otoantikoron bulunmadığına dikkat çekmemiz uygun olur. Bu açıdan bu hastaların göz muayene sıklıklarının anti-DFS70 dışında ANA pozitif olan JİA'lı çocuklara kıyasla daha uzun aralıklarla yapılabileceğini düşünmekteyiz. Schmeling ve arkadaşları yukarıda da sözü edilen çalışmalarında bizimkine benzer olarak hem JİA ve üveiti olan, hem de idiopatik üveiti olan çocuklarla kontrol grubu sağlıklı çocukları anti-DFS70 pozitifliği açısından karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak her ne kadar anti-DFS70 pozitifliğinin üveite yol açabileceğini söyleseler de, çalışma guruplarındaki tüm üveitli çocuklarda anti-DFS70 otoantikoru pozitif olarak saptanmadığından, anti-DFS70'in üveit açısından spesifik bir belirteç olarak kullanılamayacağını da belirtmişlerdir (7). Konrad ve arkadaşları 2016 yılında yayınladıkları bir derlemede DFS70/LEDGF'nin lens ve retinal pigment hücreleri üzerine potansiyel koruyucu etkileri olduğu için, sadece üveit ilişkili olmayıp göz hastalıklarının tümünde anti-DFS70 otoantikorunun artmış seviyede bulunmasının öngörülebilir bir sonuç olduğunu söylemişlerdir (191). Literatürde yer alan bu önemli çalışmalardan çıkaracağımız ortak mesaj anti-DFS70 otoantikorunun özellikle oligartiküler JİA'lı hastalarda üveit için olumsuz bir faktör olarak kullanılamayacağıdır.

Delleavance ve arkadaşlarının yaptığı bir erişkin çalışmasında iki yıl süreyle herhangi bir sebeple ANA çalışılan hastalardan anti-DFS70 otoantikoru da çalışılmış ve ANA pozitif olarak değerlendirilen kişilerin %34'ünde anti-DFS70 otoantikoru saptanmıştır. Anti-DFS70 otoantikoru pozitif olan bu kişilerin hiçbirinde ANA-ilişkili romatizmal hastalık saptanmadığı belirtilmiştir (189). Brezilya'da yapılan bir çalışmada sağlıklı kişilerle romatolojik hastalığı olan kişiler karşılaştırılmış, hasta grubunda hiç anti-DFS70 otoantikor pozitifliği saptanmamış, sağlıklı bireylerde pozitiflik saptanan 39 kişi 4 yıl boyunca izlenmiş ve izlemde hiç bir romatolojik hastalık semptomu geliştirmemiştir (194). Bu sonuçların aksine ülkemizde Peker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise SLE gibi sistemik romatolojik hastalığı

bulunan kişilerle kan bankası bağışçıları olan sağlıklı kişiler karşılaştırılmış olup, SLE’de daha belirgin olmak üzere romatolojik hastalığı olan grupta anti-DFS70 pozitifliği daha yüksek oranda saptanmıştır (192). Conrad ve arkadaşlarının 2017’de yaptıkları bir çalışmada genel popülasyondaki anti-DFS70 pozitifliği ile, romatolojik hastalığı olan kişilerdeki anti-DFS70 pozitifliğinin benzer oranlarda olduğu gösterilmiştir (191). Bizim çalışmamızda bulunan dört grup arasında anti-DFS70 otoantikor pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamış olsa da oransal olarak en yüksek anti-DFS70 otoantikor pozitifliği sağlıklı çocukların olduğu kontrol grubundaydı. Bu verilere ve sonuçlara bakarak, anti-DFS70 antikor pozitifliği romatolojik hastalık tanısını düşünmek için tek başına yeterli görülmemelidir. Bununla bağlantılı olarak özellikle pediatrik popülasyonda ANA pozitif olup, bunun nedeni anti-DFS70 pozitifliği olan çocuklarda, eğer romatolojik bulgular eşlik etmiyorsa, bu kişilerde saptanan ANA pozitifliği “yanlış pozitiflik” olarak tanımlanabilir. Mahler ve arkadaşları da romatolojik hastalık kliniği olmayan kişilerde ANA pozitifliği saptandığında buna ek olarak anti-DFS70 pozitifliği de varsa, saptanmış olan bu ANA pozitifliğine yanlış pozitiflik adını vermişlerdir. Ayrıca bu kişilerde anti-DFS70 pozitifliğinin, ANA ilişkili romatizmal hastalıklardan dışlama tanısı amacıyla kullanılabileceğini belirtmişlerdir (6).

Anti-DFS70 otoantikorumun değerlendirme ve ölçüm yöntemi de sonuçların güvenilirliği açısından önem taşımaktadır. Bu sorunu irdelemek için Türkiye’de Faraşat ve arkadaşları, aynı serumun dört farklı merkez tarafından IIF yöntemiyle değerlendirildiği bir çalışma yapmıştır. Çalışmada 600 hasta değerlendirilmiş olup merkezler arasında belirgin farklılıklar saptanmıştır (195). Bu önemli sonuç bize DFS70 paterninin saptanmasında subjektif faktörlerin olabildiğini ve değerlendiren kişinin alanındaki tecrübesinin sonuçları etkileyebileceğini göstermektedir. Amerikan Romatoloji Birliği, günümüzde hala ANA’nın IIF yöntemiyle bakılarak tarama testi yapılmasını önerse de, bu şekilde yapılan değerlendirmelerde hata payı olabileceği unutulmamalıdır. Yeni geliştirilen ve sadece anti-DFS70 otoantikorumun çalışılabildiği kitler bulunmaktadır. Son yapılan çalışmalar, bu kitlerin tarama amacıyla kullanılmasının IIF yöntemiyle saptanan yanlış DFS70 pozitifliklerinin önüne geçeceğini ve maliyet etkin olacağını söylemektedir (191). Bizim çalışmamızda ANA IIF yöntemi ile çalışılırken, anti-DFS70 otoantikorumun da dahil olduğu ENA paneli immunblot yöntemiyle çalışıldı ve bu sayede subjektifliği en aza indirerek oldukça güvenilir sonuçlar elde ettik.

Mahler ve arkadaşlarının çalışmasında romatolojik hastalığı olan kişilerde, özellikle ek otoantikor pozitifliği de varsa, anti-DFS70 paterninin gizlenebileceği ve bu kişilerde anti-DFS70’in negatif olarak saptanabileceği de belirtilmiştir (196). Bizim çalışmamızda ek ENA

paneli pozitifliği az sayıda hastada bulunuyordu. Ancak bu hastaların çoğunda anti-DFS70 pozitifliği de olduğu için yukarıda sözü geçen çalışmadaki gibi anti-DFS70 pozitifliğinin maskelenmesi durumu söz konusu değildir. Diğer bir deyişle bizim çalışmamızda yanlış negatif anti-DFS70 sonucu beklenmediği için sonuçlarımız tutarlıdır.

Alerjik hastalığı olan kişilerde anti-DFS70 otoantikörünün daha yüksek saptanmasıyla ilgili çeşitli görüşler bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda anti-DFS70 pozitifliğinin alerjik hastalık riskini artırdığını gördük. Bunu destekleyen çalışmalar olduğu gibi literatürde bununla uyumlu sonuçlar olmayan çalışmalar da vardır. Örneğin Mahler ve arkadaşlarının erişkin popülasyonda yaptığı 3263 katılımcılı bir çalışmada anti-DFS70 otoantikör pozitifliği sağlıklı bireylerde %8,9 iken astımı olan bireylerde %4 olarak saptanmış olup, bu oran alerjik hastalık riskini artıracak düzeyde anlamlı bulunmamıştır (197). Türkiye’de yapılan ve 200 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmada, anti-DFS70 otoantikör pozitifliği olan kişilerde en sık eşlik eden hastalığın astım olduğu bildirilmiş olup çalışmamızda da benzer sonuçlarla karşılaşılmıştır (99). Alerjik hastalık bulunması durumuyla anti-DFS70 pozitifliği arasındaki ilişki net olmadığından hala bu konuda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak oligoartiküler JİA ve izleminde gelişen üveit, hastalıkta ortaya çıkabilecek en önemli morbidite nedenlerinden biri olma özelliğini korumaktadır. Bu nedenle üveite yol açan veya koruyucu özelliği olan bir otoantikör araştırılması hala önem taşımaktadır. Ancak bizim çalışmamız da dahil olmak üzere tüm bu çalışmalar ışığında anti-DFS70 otoantikör pozitifliğinin oligoartiküler JİA’lı çocuklarda üveit gelişimi için bir risk faktörü olarak kullanılamayacağını söyleyebiliriz. Bu güncel konu hakkında hala daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. İlerleyen dönemde yapılacak çalışmalarla belki de anti-DFS70 otoantikör pozitifliğinin, oligoartiküler JİA’lı çocuklarda üveit gelişimine karşı koruyucu etkisi olduğu ortaya çıkarılabilir.

## 6.SONUÇLAR

1. Çalışma oligoartiküler JİA, oligoartiküler JİA ve üveit, idiopatik üveit ve romatolojik hastalığı olmayan kontrol grubu arasında yürütüldü.
2. Yukarıda adı geçen tüm gruplarda IIF yöntemle ANA ve immünblot yöntemle anti-DFS70 otoantikoru varlığı değerlendirildi.
3. Oligoartiküler JİA grubunda 34 hasta (%82,9), oligoartiküler JİA ve üveit grubunda 22 hasta (%95,7), idiopatik üveit grubunda 16 hasta (%61,5) ve kontrol grubunda 14 kişi (%70) ANA pozitif idi.
4. ANA pozitifliği oligoartiküler JİA ve oligoartiküler JİA + üveit gruplarında, idiopatik üveit ve kontrol gruplarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ).
5. Oligoartiküler JİA grubunda 10 hasta (%24,4), oligoartiküler JİA ve üveit grubunda 10 hasta (%43,5), idiopatik üveit grubunda 6 hasta (%23,1) ve kontrol grubunda 9 kişi (%45) anti-DFS70 pozitif idi.
6. Anti-DFS70 otoantikor pozitifliği ile üveit varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ).
7. Anti-DFS70 pozitifliği oransal olarak en fazla kontrol grubunda saptandı, ancak istatistiksel olarak çalışma grupları arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).
8. Biyolojik ajan kullanımı oligoartiküler JİA ve üveit grubunda, diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p<0,05$ ).
9. Hem ANA pozitifliği hem de anti-DFS70 pozitifliği ile alerjik hastalık tanısı olması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0,05$ ).
10. Anti-DFS70 pozitifliğinin oligo JİA'da üveit gelişimi için bir risk faktörü olmadığı söylenebilir. ANA pozitifliğinin bu otoantikor nedeni olduğu çocuklarda üveit taraması daha uzun aralarla yapılabilir.
11. Anti-DFS70 pozitifliğinin oligo JİA'da üveitten koruyucu etkisi olup olmadığının belirlenmesi için daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çok merkezli araştırmalara gereksinim vardır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Unsal E, Kasapcopur O, Makay B. Juvenil Idiopatik Artrit. In: Poyrazoglu H, Sozeri B, editors. Çocuk Romatoloji Kitabı. 2018. p. 95–118.
2. Gedalia A, Press J, Buskila D. Diffuse musculoskeletal pain syndromes in pediatric practice. *J Clin Rheumatol*. 1996;2 (6):325–30.
3. Kaklıkkaya N, Kasıfıoglu N, Saribas Z. Otoantikorların Laboratuvar Tanısı Rehberi. Sener B, editor. 2016. 18–20 p.
4. Meroni PL, Schur PH. ANA screening: An old test with new recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1420–2.
5. Ganapathy V, Casiano CA. Autoimmunity to the Nuclear Autoantigen DFS70 (LEDGF): What Exactly Are the Autoantibodies Trying to Tell Us? *Arthritis Rheum*. 2004;50(3):684–8.
6. Mahler M, Fritzler MJ. Antinuclear antibodies in children. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1260–2.
7. Schmeling H, Mahler M, Levy DM, Moore K, Stevens AM, Wick J, et al. Autoantibodies to dense fine speckles in pediatric diseases and controls. *J Rheumatol*. 2015;42(12):2419–26.
8. Kim KH, Kim DS. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis. *Korean J Pediatr*. 2010;53(11):931–5.
9. Wu E, Byran A, Rabinovich C. Juvenile Idiopathic Arthritis.pdf. Nelson Tex. Kliegman R, Stanton B, St Geme III J, Schor N, editors. 2016. 1160–1170 p.
10. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007 Mar 3;369(9563):767–78.
11. Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S, et al. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2485–91.
12. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, Kelley WN. Kelley's textbook of rheumatology.

13. Sahin Onat S. Diagnostic Approach To Painful Joints With Children. *Abant Med J.* 2014;3(2):201–9.
14. KASAPÇOPUR Ö, ÖZDOĞAN H. Jüvenil İdiyopatik (Romatoid) Artrit. *Türkiye Klin Pediatr Sci - Spec Top.* 2008;4(3):31–42.
15. Demirkaya E, Ozen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Makay BB, Unsal E, et al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: results from the registry of the Turkish Paediatric Rheumatology Association. *Clin Exp Rheumatol.*;29(1):111–6.
16. Petty R, Cassidy T. Chronic arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology* 5th edition. 2005. p. 206–341.
17. Ozdoğan H, Kasapçopur O, Arisoy N. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol.* 1999 Jul;26(7):1638–9.
18. Espinosa M, Gottlieb BS. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rev.* 2012 Jul 1;33(7):303–13.
19. Kasapçopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y, Ercan G, Caliskan S, Sever L, et al. Uveitis and anti nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr.* 2004 Oct;41(10):1035–9.
20. Singh S, Bhattad S, Danda D. Genetics of juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2014 Mar;17(3):233–6.
21. Prahalad S, O'Brien E, Fraser AM, Kerber RA, Mineau GP, Pratt D, et al. Familial aggregation of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):4022–7.
22. Hinks A, Eyre S, Ke X, Barton A, Martin P, Flynn E, et al. Overlap of disease susceptibility loci for rheumatoid arthritis and juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(6):1049–53.
23. Prahalad S, Thompson SD, Conneely KN, Jiang Y, Leong T, Prozon J, et al. Hierarchy of risk of childhood-onset rheumatoid arthritis conferred by HLA-DRB1 alleles encoding the shared epitope. *Arthritis Rheum.* 2012;64(3):925–30.
24. Y. D, N. S, S. K, T. H, T. H, K. M, et al. Identification of a genetic risk factor for systemic juvenile rheumatoid arthritis in the 5'-flanking region of the TNFalpha gene and HLA

- genes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2577–82.
25. Hamilton ML, Gladman DD, Shore A, Laxer RM, Silverman ED. Juvenile psoriatic arthritis and HLA antigens. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(9):694–7.
  26. Chiaroni-Clarke RC, Munro JE, Chavez RA, Pezic A, Allen RC, Akikusa JD, et al. Independent confirmation of juvenile idiopathic arthritis genetic risk loci previously identified by immunochip array analysis. *Pediatr Rheumatol.* 2014;12(1):10–3.
  27. Prahalad S, Conneely KN, Jiang Y, Sudman M, Wallace CA, Brown MR, et al. Susceptibility to childhood-onset rheumatoid arthritis: Investigation of a weighted genetic risk score that integrates cumulative effects of variants at five genetic loci. *Arthritis Rheum.* 2013;65(6):1663–7.
  28. Stock CJW, Ogilvie EM, Samuel JM, Fife M, Lewis CM, Woo P. Comprehensive association study of genetic variants in the IL-1 gene family in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Genes Immun.* 2008;9(4):349–57.
  29. Fishman D, Faulds G, Jeffery R, Mohamed-Ali V, Yudkin JS, Humphries S, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest.* 1998;102(7):1369–76.
  30. Hinks A, Martin P, Thompson SD, Sudman M, Stock CJ, Thomson W, et al. Autoinflammatory gene polymorphisms and susceptibility to UK juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol.* 2013;11(1):1.
  31. Gonzalez B, Larrañaga C, León O, Díaz P, Miranda M, Barría M, et al. Parvovirus B19 may have a role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007 Jun;34(6):1336–40.
  32. Chantler JK, Tingle AJ, Petty RE. Persistent Rubella Virus Infection Associated with Chronic Arthritis in Children. *N Engl J Med.* 1985 Oct 31;313(18):1117–23.
  33. Aslan M, Kasapcopur O, Yasar H, Polat E, Saribas S, Cakan H, et al. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatol Int.* 2011;31(2):215–20.
  34. Altun S, Kasapcopur O, Aslan M, Karaarslan S, Koksall V, Saribas S, et al. Is there any relationship between *Chlamydia pneumoniae* infection and juvenile idiopathic arthritis? *J Med Microbiol.* 2004;53(8):787–90.

35. Horton DB, Scott FI, Haynes K, Putt ME, Rose CD, Lewis JD, et al. Antibiotic Exposure and Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case-Control Study. *Pediatrics*. 2015;136(2):e333–43.
36. Arvonen M, Virta LJ, Pokka T, Kröger L, Vähäsalo P. Repeated exposure to antibiotics in infancy: a predisposing factor for juvenile idiopathic arthritis or a sign of this group's greater susceptibility to infections? *J Rheumatol*. 2015 Mar;42(3):521–6.
37. Kasapçopur O, Taşdan Y, Apelyan M, Akkuş S, Çalışkan S, Sever L, et al. Does breast feeding prevent the development of juvenile rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*. 1998 Nov;25(11):2286–7.
38. Nisar MK, Masood F, Cookson P, Sansome A, Östör AJK. What do we know about juvenile idiopathic arthritis and vitamin D? A systematic literature review and meta-analysis of current evidence. *Clin Rheumatol*. 2013;32(6):729–34.
39. Gissler M, Jaakkola JJK. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health*. 2004;94(1):136–40.
40. Murray KJ, Luyrink L, Grom AA, Passo MH, Emery H, Witte D, et al. Immunohistological characteristics of T cell infiltrates in different forms of childhood onset chronic arthritis. *J Rheumatol*. 1996 Dec;23(12):2116–24.
41. Gregorio A, Gambini C, Gerloni V, Parafioriti A, Sormani MP, Gregorio S, et al. Lymphoid neogenesis in juvenile idiopathic arthritis correlates with ANA positivity and plasma cells infiltration. *Rheumatology*. 2007;46(2):308–13.
42. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007 Aug;33(3):441–70.
43. Bica BERG, Gomes NM, Fernandes PD, Luiz RR, Koatz VLG. Nitric oxide levels and the severity of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2007;27(9):819–25.
44. Ramos VA, Ramos PA, Dominguez MC. [Role of oxidative stress in the maintenance of inflammation in patients with juvenile rheumatoid arthritis]. *J Pediatr (Rio J)*.;76(2):125–32.
45. Cassidy T, Petty R. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 2001. p. 218–319.

46. Unsal E. Hand Involvement in Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Duruoğ MT, editor. *Hand Function, A Practical Guide to Assessment*. Second. 2019. p. 201–10.
47. Ronchezel M V, Hilário MO, Goldenberg J, Lederman HM, Faltin K, de Azevedo MF, et al. Temporomandibular joint and mandibular growth alterations in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995 Oct;22(10):1956–61.
48. Schaller J, Behrman R, Kliegman R, Aevins A. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: *Nelson Textbook of Pediatrics* 15th ed. 1996. p. 661–70.
49. Petty RE. Classification of childhood arthritis: a work in progress. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998 May;12(2):181–90.
50. Ravelli A. Macrophage Activation Syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14:548–52.
51. Yilmaz O, Ceylan O, Orun UA, Ozgur S, Karademir S, Dogan V, et al. Assessment of left ventricular functions with tissue Doppler, strain and strain rate echocardiography in children with juvenile idiopathic arthritis: An observational study. *Anadolu Kardiyol Dergisi/The Anatol J Cardiol*. 2012;339–46.
52. Alukal MK, Costello PB, Green FA. Cardiac tamponade in systemic juvenile rheumatoid arthritis requiring emergency pericardiectomy. *J Rheumatol*. 1984 Apr;11(2):222–5.
53. Abul MH, Erguven M, Ozben B, Ayhan YI. The forgotten chamber: Right-Ventricular functions in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(5):739–43.
54. Dhib M, Prieur AM, Courville S, Niaudet P, Francois A, Godin M, et al. Crescentic glomerulonephritis in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol*. 1996 Sep;23(9):1636–40.
55. Gururaj AK, Chand RP, Chuah SP. Cerebral infarction in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Neurol Neurosurg*. 1988;90(3):261–3.
56. Vostrejs M, Hollister JR. Muscle atrophy and leg length discrepancies in pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Am J Dis Child*. 1988 Mar;142(3):343–5.
57. Rudolf MC, Genel M, Tamborlane W V, Dwyer JM. Juvenile rheumatoid arthritis in children with diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1981 Oct;99(4):519–24.
58. Cassidy T, Petty R. Juvenile rheumatoid arthritis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology* 2. 2001. p. 291–5.
59. Ozdoğan H, Kasapçopur O, Dede H, Arisoy N, Beceren T, Yurdakul S, et al. Juvenile

- chronic arthritis in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol.*;9(4):431–5.
60. Rosenberg AM, Romanchuk KG. Antinuclear antibodies in arthritic and nonarthritic children with uveitis. *J Rheumatol.* 1990 Jan;17(1):60–1.
  61. Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K, Ganser G, et al. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nationwide study in Germany: Suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology.* 2007;46(6):1015–9.
  62. Warren R, Perez M, Curry M, Wilking A, Myones L. Juvenile Idiopathic Arthritis (Juvenile Rheumatoid Arthritis). In: *Arthritis and Allied Conditions Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.* 2001. p. 781–96.
  63. Kasapçopur Ö, Ar N. Jüvenil idyopatik artrit. 2003;(15):8–19.
  64. Miller M, Cassidy T. Juvenile Rheumatoid Arthritis. In: Behrman R, Kliegman R, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics Philadelphia: Saunders;* 18th ed. 2008. p. 1001–11.
  65. Huemer C, Malleson PN, Cabral DA, Huemer M, Falger J, Zidek T, et al. Patterns of joint involvement at onset differentiate oligoarticular juvenile psoriatic arthritis from pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002 Jul;29(7):1531–5.
  66. Rhodes VJ, Manifestations C, Col- TA, Therapynolume P. Physical Therapy Management of Patients with Osteosarcoma. *Rehabil Oncol.* 2018;2(2):6–7.
  67. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children: A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(6):879–84.
  68. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. In: *Pediatr Clin North Am.* 2005. p. 413–42.
  69. Kasapçopur Ö, Altun S, Aslan M, Karaarslan S, Kamburoglu-Göksel A, Saribaş S, et al. Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(12):1687–9.
  70. Maddison P, Isenberg D, Woo P, Glass DN. No Title. In: *Oxford Textbook of Rheumatology Oxford University Press.* 2004. p. 677–732.
  71. Kasapçopur Ö, ÖZDOĞAN H. Jüvenil İdiopatik Artrit. *Klin Gelişim Derg.* 2006;19:7–

72. Bloom BJ, Smith P, Alario AJ. Felty syndrome complicating juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Hematol Oncol.*;20(5):511–3.
73. Petty R, Laxer RM, Wedderburn L. Chronic arthritis. In: Petty R, Laxer RM, Lindsley C, Wedderburn L, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology* Elsevier Saunders Company. 2016. p. 188–273.
74. Tesher MS, Onel KB. The clinical spectrum of juvenile idiopathic arthritis in a large urban population. *Curr Rheumatol Rep.* 2012;14(2):116–20.
75. Petty R, Cassidy J. Juvenile idiopathic arthritis. In: Cassidy J, Petty R, editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology* WB Saunders Company. 2004. p. 217–70.
76. Gedalia A, Mendez EA, Craver R, Vehaskari M, Espinoza LR. Renal involvement in juvenile rheumatoid arthritis: report of two cases. *Clin Rheumatol.* 2001;20(2):153–6.
77. Foster BJ, Duffy CM, Sharma AK. Systemic juvenile rheumatoid arthritis complicated by two different renal lesions. *Pediatr Nephrol.* 1998 Feb;12(2):113–6.
78. Miller M, Cassidy J. Juvenile idiopathic arthritis. In: Behrman R, Kliegman R, Jenson H, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics* Philadelphia: Saunders2. 2000. p. 704–9.
79. Ragsdale CG, Petty RE, Cassidy JT, Sullivan DB. The clinical progression of apparent juvenile rheumatoid arthritis to systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.*;7(1):50–5.
80. Davi S, Minoia F, Pistorio A, Horne A, Consolaro A, Rosina S, et al. Performance of current guidelines for diagnosis of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(10):2871–80.
81. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F. Development and initial validation of classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol*2. 2015;
82. Mouy R, Stephan JL, Pillet P, Haddad E, Hubert P, Prieur AM. Efficacy of cyclosporine A in the treatment of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis: Report of five cases. *J Pediatr.* 1996;129(5):750–4.
83. Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol.* 1995 Aug;22(8):1566–9.

84. Colbert R a. Arthritis and Beyond. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(8):477–85.
85. Lipnick RN, Tsokos GC, Magilavy DB. Immune abnormalities in the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1991 Nov;17(4):843–57.
86. Flatø B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Førre Ø, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: A case-control study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(11):3573–82.
87. 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.
88. Ringold S, Chon Y, Singer NG. Associations between the American College of Rheumatology pediatric response measures and the continuous measures of disease activity used in adult rheumatoid arthritis: A secondary analysis of clinical trial data from children with polyarticular-course j. *Arthritis Rheum*. 2009;60(12):3776–83.
89. 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. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390–2.
90. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, Delgado EA, Hunt DWC, Wood B, et al. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum*. 1989;32(8):1007–13.
91. Espinosa M, Gottlieb BS. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Rev*. 2012 Jul 1;33(7):303–13.
92. Martini A, Lovell DJ. Juvenile idiopathic arthritis: State of the art and future perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(7):1260–3.
93. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J, Section on Rheumatology, Section on Ophthalmology. Ophthalmologic Examinations in Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Pediatrics*. 2006 May 1;117(5):1843–5.
94. Hussein A, Stein J, Ehrich JH. C-reactive protein in the assessment of disease activity in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *Scand J Rheumatol*. 1987;16(2):101–5.

95. Cassidy T, Petty R. Juvenile rheumatoid arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology Third ed WB Saunders. 3rd ed. 1995. p. 133–223.
96. 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. *J Rheumatol*. 1997 Oct;24(10):2031–4.
97. Ayuso VK, Van Dijk MR, De Boer JH. Infiltration of plasma cells in the iris of children with ANA-Positive anterior uveitis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(11):6770–8.
98. Ochs R, Stein TJ, Peebles CL. Autoantibodies in interstitial cystitis. *J Urol*. 151(3):587–92.
99. Kongur E, Kaklıkkaya N, Bayramoğlu G, Özkaya E, Önder Ş, Akyol R, et al. Retrospective Investigation of ICD Codes of Patients with Dense-Fine Speckled (DFS) Pattern Antinuclear Antibodies. *Türk Mikrobiyoloji Cemiy Derg*. 2016;46(2):82–7.
100. Mahler M, Fritzler MJ. The clinical significance of the dense fine speckled immunofluorescence pattern on HEp-2 cells for the diagnosis of systemic autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012.
101. Meenagh G, Filippucci E, Delle Sedie A, Riente L, Iagnocco A, Scirè CA, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist XIX. Imaging modalities in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(1):3–6.
102. Başaran Ö. Juvenil İdiyopatik Artrit Görüntüleme Yöntemleri. 2014;3(1):29–35.
103. Elliott MJ, Woo P, Charles P, Long-Fox A, Woody JN, Maini RN. 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). *Br J Rheumatol*. 1997 May;36(5):589–93.
104. Foeldvari I, Bidde M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. International League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol*. 2000 Apr;27(4):1069–72.
105. Schneider R, Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 Aug;28(3):503–30.
106. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 2002

Jan;109(1):109–15.

107. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011;63(7):929–36.
108. Luca NJ, Feldman BM. Disease Activity Measures in Paediatric Rheumatic Diseases. *Int J Rheumatol.* 2013;2013:1–10.
109. 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 Res.* 2009;61(5):658–66.
110. 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 measur. *Arthritis Care Res.* 2010;62(8):1095–102.
111. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2011 Jun 18;377(9783):2138–49.
112. Singh G, Athreya BH, Fries JF, Goldsmith DP. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994 Dec;37(12):1761–9.
113. Bayraktar D, Savci S, Altug-Gucenmez O, Mancı E, Makay B, Ilcin N, et al. The effects of 8-week water-running program on exercise capacity in children with juvenile idiopathic arthritis: a controlled trial. *Rheumatol Int.* 2019;39(1):59–65.
114. Klepper SE. Exercise in pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(5):619–24.
115. Haines KA. Juvenile idiopathic arthritis: Therapies in the 21st century. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007;65(3):205–11.
116. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH. Patterns of clinical remission in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3554–62.
117. Hinze C, Gohar F, Foell D. Management of juvenile idiopathic arthritis: hitting the target.

- Nat Rev Rheumatol. 2015 May 6;11(5):290–300.
118. Wallace CA, Giannini EH, Spalding S, Hashkes P, O’Neil K. Trial of Early Aggressive Therapy in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):2012–21.
  119. Tynjälä P, Vähäsalo P, Tarkiainen M, Kröger L, Aalto K, Malin M, et al. Aggressive combination drug therapy in very early polyarticular juvenile idiopathic arthritis (ACUTE-JIA): A multicentre randomised open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1605–12.
  120. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pr Res Clin Rheumatol.* 2006;20:279–300.
  121. 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.
  122. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y, Prieur AM, Mouy R, et al. A randomized, double-blind clinical trial of two doses of meloxicam compared with naproxen in children with juvenile idiopathic arthritis: Short- and long-term efficacy and safety results. *Arthritis Rheum.* 2005;52(2):563–72.
  123. Reiff A, Lovell DJ, Adelsberg J Van, Kiss MHB, Goodman S, Zavalier MF, et al. Evaluation of the comparative efficacy and tolerability of rofecoxib and naproxen in children and adolescents with juvenile rheumatoid arthritis: a 12-week randomized controlled clinical trial with a 52-week open-label extension. *J Rheumatol.* 2006 May;33(5):985–95.
  124. Kvien TK, Høyeraal HM, Sandstad B. Azathioprine versus placebo in patients with juvenile rheumatoid arthritis: a single center double blind comparative study. *J Rheumatol.* 1986 Feb;13(1):118–23.
  125. Brewer E, Giannini EH, Kuzmina N, Alekseev L. Penicillamine and hydroxychloroquine in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind placebo-controlled trial. *N Engl J Med.* 1986;314:1269–76.
  126. van Kerckhove C, Giannini EH, Lovell DJ. Temporal patterns of response to D-penicillamine, hydroxychloroquine, and placebo in juvenile rheumatoid arthritis patients.

- Arthritis Rheum. 1988 Oct;31(10):1252–8.
127. Ravelli A, Benedetti F De, Martini A, Viola S, Pediatrca C. Clinical and laboratory observations Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr*. 1996;128:275–8.
  128. Ozdogan H, Turunç M, Deringöl B, Yurdakul S, Yazici H. Sulphasalazine in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: a preliminary open trial. *J Rheumatol*. 1986 Feb;13(1):124–5.
  129. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: A revolution in care. *Pediatr Rheumatol*. 2014;12(1):1–10.
  130. Kessler EA, Becker ML. Therapeutic advancements in juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014;28(2):293–313.
  131. Imundo LF, Jacobs JC. Sulfasalazine therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1996 Feb;23(2):360–6.
  132. Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N. Comparative efficacy and safety of advanced drug therapy in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1993 Aug;23(1):34–46.
  133. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: a prospective study. *Ophthalmology*. 2001 Nov;108(11):2071–5.
  134. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH. The long-term effect of methotrexate therapy on the liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40(12):2226–34.
  135. A.V. R, P. W, E.M. B. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child*. 2003;88(3):197–200.
  136. Ünsal E, Makay B. Intra-articular triamcinolone in juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr*. 2008;45(12):995–7.
  137. Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P. Triamcinolone acetone and hexacetone intra-articular treatment of symmetrical joints in juvenile idiopathic arthritis: A double-blind trial. *Rheumatology*. 2004;43(10):1288–91.

138. Otten MH, Prince FHM, Armbrust W, Ten Cate R, Hoppenreijs EPAH, Twilt M, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2011;306(21):2340–7.
139. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2008;359(8):810–20.
140. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, Woo P, Ravelli A, Mouy R, et al. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum.* 2012;64(2):557–67.
141. Hugle B, Haas JP, Benseler SM. Treatment preferences in juvenile idiopathic arthritis - a comparative analysis in two health care systems. *Pediatr Rheumatol [Internet].* 2013;11(1):1. Available from: Pediatric Rheumatology
142. Beukelman T, Haynes K, Curtis J, Xie F, Chen L, Bemrich-Stolz C, et al. Rates of malignancy associated with juvenile idiopathic arthritis and its treatment. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1263–71.
143. Onel KB, Onel K. Tumor necrosis factor inhibitors and cancer in juvenile idiopathic arthritis: disentangling the web. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):966–9.
144. Tarkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: Long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatol (United Kingdom).* 2015;54(7):1170–6.
145. Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Döring E, Meincke J, et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 2000 Sep;27(9):2256–63.
146. Beukelman T. 2011 ACR Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. 2012;63(4):465–82.
147. Tarakci E, Baydogan SN, 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. *Qual Life Res.* 2013;22(3):531–6.

148. Gowdie P, Tse S. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(2):301–27.
149. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in Children with Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2002;342(11):763–9.
150. Horneff G, Ebert A, Fitter S, Minden K, Foeldvari I, Thon A, 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. 2009;(May):916–9.
151. Prince FHM, Twilt M, Jansen-Wijngaarden NCJA, Van Suijlekom-Smit LWA. Effectiveness of a once weekly double dose of etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis: A clinical study [1]. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(5):704–5.
152. Hashkes P, Laxer RM. Medical Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2005;294:1671–84.
153. 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 Rheum*. 2007;56(9):3096–106.
154. Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, Ganser G, Hospach T, Horneff G. Efficacy and safety of adalimumab as the first and second biologic agent in juvenile idiopathic arthritis: The German Biologics JIA Registry. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(9):2580–9.
155. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FHM, Zeft A, Rabinovich CE, Van Rossum MAJ, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: Report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):545–55.
156. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):747–54.
157. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat NM, Horneff G, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic

- features: Results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(12):1710–9.
158. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2396–406.
  159. Ringold S, Weiss P, Beukelman T. 2013 update of the 2011 American college of rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among c. *Arthritis Care Res*. 2013;65:1551–63.
  160. 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. *Lancet*. 2008;371(9617):998–1006.
  161. Disease K, Because CD, Hagino N, Yamaguchi K, Ohara Y. Tocilizumab for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1256–7.
  162. 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. *Mod Rheumatol*. 2012;22(1):109–15.
  163. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008;372(9636):383–91.
  164. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Semikina EL, Isaeva KB, Lisitsyn AO, et al. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011;30(9):1163–72.
  165. Kawalec P, Mikrut A, Winiewska N, Pilc A. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2013;32(10):1415–24.
  166. Aydın O'dwyer P, Aydın Akova Y. Temel Göz Hastalıkları. 3.baskı. 2015. 475 p.
  167. DM A, FA J. Principles and practice of ophthalmology (Vol. 1). WB Saunders Company. 2000. 465–474 p.

168. Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, Brinkman CJJ, Linssen A, Alberts C, et al. Uveitis and systemic disease. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(3):137–41.
169. Päivönsalo-Hietanen T, Tuominen J, Saari KM. Uveitis in children: Population-based study in Finland. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000;78(1):84–8.
170. Rodriguez A, Calonge M, Pedroza-Seres M, Akova Y, Messmer E, D’Amico D, et al. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol*. 114(5):593–9.
171. Sızmaç S. Kırmızı Göz Nedenleri-Üveitler. *TJO*. 2012;42 (Özel S:57–62.
172. Akbatur A, Şengün A. Behçet Hastalığı, Endoftalmiler ve Üveitler. 2002. 27–32 p.
173. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Atmaca LS, Becker MD, Brezin AP, et al. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):509–16.
174. Ozdoğan H, Ruperto N, Kasapçopur O, Bakkaloglu A, Arisoy N, Ozen S, et al. The Turkish version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol*.;19(4 Suppl 23):S158-62.
175. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson D, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1202–9.
176. 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. *Clin Exp Rheumatol*.;19(4 Suppl 23):S1-9.
177. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, Thomson W, Hyrich KL. Recent developments in disease activity indices and outcome measures for juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(11):1941–51.
178. Ringold S, Wallace CA. Measuring clinical response and remission in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(5):471–6.
179. Kulas D, Schanberg L. Juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13:392–8.
180. Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*.;22(3):271–5.

181. Weiss P, Beukelman T, Schanberg L, Kimura Y, Colbert R. CARRA Registry Investigators. Enthesitis-related arthritis is associated with higher pain intensity and poorer health status in comparison with other categories of juvenile idiopathic arthritis: the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance R. *J Rheumatol*. 2012;39:2341–51.
182. Donnithorne K, Cron RQ, Beukelman T. Attainment of inactive disease status following initiation of TNF- $\alpha$  inhibitor therapy for juvenile idiopathic arthritis: enthesitis-related arthritis predicts persistent active disease. *J Rheumatol*. 2011;38:2675–81.
183. Ansell BM. Juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1987;66:47–50.
184. Hill RH, Herstein A, Walters K. Juvenile rheumatoid arthritis: follow up into adulthood - medical, sexual and social status. *Can Med Assoc J*. 1976;114(9):790–6.
185. Fuchs CE, Van Geelen SM, Hermans HJM, Van De Putte EM, Van Geel R, Sinnema G, et al. Psychological intervention for adolescents with juvenile idiopathic arthritis: For whom and when? *J Rheumatol*. 2013;40(4):528–34.
186. Shaw KL, Southwood TR, Duffy CM, McDonagh JE. Health-related quality of life in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res*. 2006;55(2):199–207.
187. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet*. 2007;370(9590):851–8.
188. Butbul Aviel Y, Stremler R, Benseler SM, Cameron B, Laxer RM, Ota S, et al. Sleep and fatigue and the relationship to pain, disease activity and quality of life in juvenile idiopathic arthritis and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(11):2051–60.
189. Dellavance A, Viana V, Leon E. The clinical spectrum of antinuclear antibodies associated with the nuclear dense fine speckled immunofluorescence pattern. *J Rheumatol*. 2005;Nov;32(11):2144–9.
190. Muro Y, Sugiura K, Morita Y, Tomita Y. High concomitance of disease marker autoantibodies in anti-DFS70/LEDGF autoantibody-positive patients with autoimmune rheumatic disease. *Lupus*. 2008;17(3):171–6.
191. Conrad K, Röber N, Andrade LEC, Mahler M. The Clinical Relevance of Anti-DFS70

Autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2017;52(2):202–16.

192. Peker BO, Şener AG, Tarhan EF, Kaya S. Investigation of anti-DFS70 antibody in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2019;38(12):3627–33.
193. Yamada K, Senju S, Shinohara T, Nakatsura T, Murata Y, Ishihara M, et al. Humoral immune response directed against LEDGF in patients with VKH. *Immunol Lett*. 2001;78(3):161–8.
194. Mariz HA, Sato EI, Barbosa SH, Rodrigues SH, Dellavance A, Andrade LEC. Pattern on the antinuclear antibody-HEp-2 test is a critical parameter for discriminating antinuclear antibody-positive healthy individuals and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):191–200.
195. Turan Faraşat V, Ecemiş T, Doğan Y, Şener AG, Terek Ece G, Erbay Dünder P, et al. A multicenter analysis of subjectivity of indirect immunofluorescence test in antinuclear antibody screening. *Arch Rheumatol*. 2019;34(3):326–33.
196. Mahler M, Andrade LE, Casiano CA, Malyavantham K, Fritzler MJ. Anti-DFS70 antibodies: an update on our current understanding and their clinical usefulness. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(3):241–50.
197. Mahler M, Parker T, Peebles CL, Andrade LE, Swart A, Carbone Y, et al. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol*. 2012;39(11):2104–10.

## 8.EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı

#### DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Şevket Erbil ÜNSAL  
Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

|                     |                                                                          |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KOMİSYONUN ADI | DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ<br>GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |
| AÇIK ADRES          | Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR  |
| TELEFON             | 0 232 412 22 54-0 232 412 22 58                                          |
| FAKS                | 0 232 412 22 43                                                          |
| E-POSTA             | etikkurul@deu.edu.tr                                                     |

|                   |                                                         |                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | DOSYA NO:                                               | 4326-GOA                                                                                                                                                                                             |
|                   | ARAŞTIRMA                                               | UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/> MÜNFERİT ARAŞTIRMA <input type="checkbox"/> ÖÇM <input type="checkbox"/><br>YÜKSEKLİSANS <input type="checkbox"/> DOKTORA <input type="checkbox"/> |
|                   | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                   | Oligoartiküler Juvenil İdiopatik Artirit ve Pediatrik Üveit Hastalarında Anti-DFS70 Otoantikorunun Anlamı                                                                                            |
|                   | ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU                                 |                                                                                                                                                                                                      |
|                   | SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI | Prof.Dr. Şevket Erbil ÜNSAL<br>Çocuk Romatolojisi B.D.                                                                                                                                               |
|                   | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                           | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>                                                                                                                 |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı                           | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili                                       |                                               |                                |
|--------------------------|-------------------------------------|--------|-------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|
|                          | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                 | Mevcut |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>            | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                          | ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR      | Mevcut |                   | Türkçe <input type="checkbox"/>            | İngilizce <input checked="" type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                          | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | Mevcut |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>            | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                          | OLGU RAPOR FORMU                    | Mevcut |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>            | Diğer <input type="checkbox"/> |

| KARAR BİLGİLERİ                                | Karar No:2019/01-41                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Tarih:18.01.2019                                                   |          |                            |                                       |           |
|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------|----------------------------|---------------------------------------|-----------|
|                                                | Prof.Dr. Şevket Erbil ÜNSAL'ın sorumlusu olduğu "Oligoartiküler Juvenil İdiopatik Artrit ve Pediatrik Üveit Hastalarında Anti-DFS70 Otoantikorunun Anlamı" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir. |                                                                    |          |                            |                                       |           |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                    |          |                            |                                       |           |
| ÇALIŞMA ESASI                                  | Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                    |          |                            |                                       |           |
| ETİK KURUL ÜYELERİ                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                    |          |                            |                                       |           |
| Unvanı/Adı/Soyadı                              | Uzmanlık Alanı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kurumu                                                             | Cinsiyet | Araştırma ile İlişkili mi? |                                       | İmza      |
| Prof.Dr.Can SEVINÇ (Başkan)                    | Göğüs Hastalıkları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | DEU Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları A.D                           | Erkek    | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Prof.Dr.Sadık Kıvanç METİN (Başkan Yardımcısı) | Kalp ve Damar Cerrahisi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı               | Erkek    | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Prof.Dr.Arzu GENÇ                              | Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu                    | Kadın    | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Prof.Dr. Sermin ÖZKAL                          | Tıbbi Patoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D                               | Kadın    | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Prof.Dr.Pınar TUNCEL                           | Tıbbi Biyokimya                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı                    | Kadın    | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Prof.Dr.Serkan YENER                           | Endokrinoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı                    | Erkek    | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> | KATILMADI |
| Doç.Dr.Nil Hocaoglu AKSAY                      | Tıbbi Farmakoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı                  | Kadın    | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Doç.Dr.Murat BEKTAŞ                            | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği | Erkek    | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA                           | Tıbbi Genetik                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Tıbbi Genetik Anabilim Dalı                                        | Erkek    | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Doç.Dr.Ayfer DAYI                              | Davranış Fizyolojisi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı                          | Kadın    | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Doç.Dr.Korcan DEMİR                            | Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı      | Erkek    | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON                        | Tıbbi Mikrobiyoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı                | Erkek    | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL                       | Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D       | Erkek    | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Av.Esra FIRTINA                                | Avukat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği                                   | Kadın    | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |           |
| Mehmet Erhan ÖZKUL                             | Sağlık mensubu olmayan üye                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler                               | Erkek    | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |           |

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

## Ek 2: Hasta Veri Formu

### Ek.3. Oligoartiküler Jüvenil İdiopatik Artrit ve Pediatrik Üveit hastalarında Anti-DFS70 otoantikorunun anlamı

#### Veri Toplama Formu

1. Hasta numarası:
2. Hastanın T.C. kimlik numarası:
3. Hasta adı, soyadı:
4. Yaşı:
5. Tanı yaşı:
6. Cinsiyeti:
  - ☐ Erkek
  - ☐ Kadın
7. Tanı:
  - ☐ 1.JİA
  - ☐ 2.JİA+Üveit
  - ☐ 3.İdiopatik üveit
  - ☐ 4.Sağlıklı çocuk
8. JİA tipi:
9. Eklem tutulum sayısı:
10. Biyolojik ajan kullanımı:
11. Kullanıyorsa kullandığı biyolojik ajan:
12. Steroid tedavisi alma durumu:
13. Üveit durumu:
14. Üveit varsa atak sayısı:
15. Alerjik hastalık durumu:
16. Ek hastalık varlığı:
17. Takip süresi:
18. ANA:
19. Anti-DFS70:
20. ENA paneli:
21. Tanı anında CRP:
22. Tanı anında ESH: