

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA
HASTALIK AKTİVİTESİNİN VE TEDAVİ
YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayten GULİYEVA

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2019**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA
HASTALIK AKTİVİTESİNİN VE TEDAVİ
YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayten GULİYEVA

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI:
Doç. Dr. Nilgün ÇAKAR**

**ANKARA
2019**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı, Soyadı : Dr. Ayten GULİYEVA	Sınav tarihi: 21/02/ 2019
Anabilim/Bilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Doç. Dr . Nilgün ÇAKAR	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı: <i>İmmün İdiyopatik Artrali Hastalarında Hastalık Aktivitesinin ve Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi</i>
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak
☒ Kabulüne
☐ Reddine
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız



Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Semra Atalay

Anabilim Dalı Başkan

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Banu ÇELİKEL ACAR

SBÜ Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Hematoloji-Onkoloji SUAM

Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı



Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Doç. Dr. Nilgün ÇAKAR

Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı



ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşan, çalışma ahlaki ve disiplin adına çok şey öğrendiğim, birlikte çalışmaktan her zaman onur duyduğum tüm öğretim üyelerine,

Eğitim süresinde çalışma fırsatı bulduğumuz bu sıcak ortamın mimarı, olaylara her zaman olumlu yaklaşımı ile tanıdığım günden beri hayata bakış açımı değiştiren, kendisi farkında olmadan mütevazı ve barışçıl kişiliği ile biz genç doktorlara iyi bir örnek olan, her konuda desteğini her zaman hissettiğimiz Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Semra ATALAY'a,

Tez süresi boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, bu zorlu süreçte sabır ve anlayışını benden esirgemeyen, tez hocam olmasından dolayı kendimi çok şanslı hissettiğim, asaletine ve duruşuna hayranlık duyduğum değerli hocam Doç. Dr. Nilgün ÇAKAR'a

Eğitim hayatımda beni derinden etkileyen, mesleki açıdan gelişmemde sonsuz katkıları olan, profesyonel ve titiz çalışmalarını her zaman örnek aldığım tüm NEONATOLOJİ BD hoca ekibine,

Dürüstlük ve vicdan duygularımı borçlu olduğum, beni ben yapan aileme

Sonsuz teşekkür ve minnetle...

Dr. Ayten GULİYEVA

Ankara 2019

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA LİSTESİ	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT TANIMI.....	3
2.2. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLERİN SINIFLANDIRMASI.....	3
2.4. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT ETİYOLOJİSİ	5
2.4.1 Enfeksiyonlar	6
2.4.2. İmmunolojik Faktörler	7
2.4.3. Genetik Faktörler	7
2.4.4. Diğer Faktörler	8
2.5. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT PATOGENEZİ.....	8
2.6. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTİN KLİNİK BULGULARI.....	9
2.6.2. Eklem Dışı Bulgular	10
2.6.2.1. Deri Ve Derialtı Nodülleri.....	10
2.6.2.2. Lenfadenopati	11
2.6.2.3. Kas Tutulumu	11
2.6.2.4. Gastrointestinal Tutulum.....	11
2.6.2.5. Perikardit.....	11
2.6.2.6. Böbrek Tutulumu	11
2.6.2.7. Amiloidoz.....	12
2.6.2.8. Endokrin Sistem	12
2.6.2.9. Üveit	12

2.7. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT ALT TİPLERİ	12
2.7.1. Oligoartiküler JİA.....	12
2.7.2. Poliartiküler JİA	15
2.7.2.1. RF negatif Poliartiküler JİA.....	15
2.7.2.2. RF pozitif Poliartiküler JİA.....	17
2.7.3. Sistemik JİA	18
2.7.4. Entezit ilişkili Artrit.....	22
2.7.5. Juvenil Psöriyatik Artrit.....	24
2.8. TANI.....	25
2.9. TEDAVİ	26
2.9.1. NSAİİ.....	27
2.9.2. Kortikosteroidler	27
2.9.3. Metotreksat	28
2.9.4. Biyolojik Ajanlar	28
2.10. PROGNOZ.....	30
2.11. HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	31
2.12. TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	36
3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ VE ÇALIŞMANIN YÜRÜTÜLMESİ.....	36
3.2.1. Vizüel analog skala	37
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	39
4. BULGULAR	40
4.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ	40
4.2. HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ	42
4.3. HASTALIK AKTİVİTESİ VE TEDAVİYE YANIT.....	47
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	61
ÖZET.....	63
SUMMARY	65
7. KAYNAKLAR	67

KISALTMA LİSTESİ

AAA	: Ailevi Akdeniz Ateşi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACR	: Amerikan Romatoloji Koleji
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANA	: Antinükleer Antikor
ARA	: Akut Romatizmal Ateş
AS	: Ankilozan Spondilit
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CMV	: Cytomagalovirus
CRP	: C- Reaktif Protein
DIC	: Dissemine İntravasküler coagülasyon
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EBV	: Epstein Barr Virüs
EİA	: Entezitle İlişkili Artrit
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	: Avrupa Romatoloji Birliği
HİV	: Human immunodeficiency virus
HLA	: İnsan lökosit antijeni
HLH	: Hemofagositik Lenfohistiyositoz
HSV	: Herpes simplex virus
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmünglobulin
IL	: İnterlökin
ILAR	: Uluslararası Romatoloji Birliği
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin

İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
JADAS	: Juvenil Arthritis Disease Activity Score
JAS	: Juvenil Ankilozan Spondilit
JİA	: Juvenil İdiyopatik Artrit
JPsA	: Juvenil Psöriatik Artrit
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
NSAİİ	: Nonsteroid Anti inflamatuvar İlaç
PedACR	: Pediatrik ACR
PİP	: Proksimal İnterfalangeal Eklem
PNL	: Polimorf Nüveli Lökosit
RF	: Romatoid Faktör
SLE	: Sistemik Lupus Eritematosus
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VAS	: Vizüel Analog Skala

TABLO LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 2.1.	ILAR kriterlerine göre Juvenil İdiyopatik Artrit sınıflaması.....	4
Tablo 2.2.	Poliartiküler JİA altgrupları için ILAR tanı kriterleri	15
Tablo 2.3.	Sistemik JİA için ILAR tanı kriterleri	19
Tablo 2.4.	Makrofaj Aktivasyon Sendromu tanı kriterleri	21
Tablo 2.5.	Entezit ilişkili Artrit için ILAR tanı kriterleri	22
Tablo 2.6.	Juvenil Psöriyatik Artrit için ILAR tanı kriterleri	24
Tablo 2.7.	JİA'lı hastaların fonksiyonel sınıflandırması	30
Tablo 2.8.	JADAS sürümleri	33
Tablo 2.9.	JADAS sürümlerine göre hastalık aktivitesi cut-off değerleri	34
Tablo 3.1.	Hastalık aktivitesi dereceleri için JADAS-10 cutoff değerleri	38
Tablo 4.1.	Hastaların JİA alt gruplarına göre demografik özellikleri.....	40
Tablo 4.2.	Ailede romatolojik hastalık öyküsü.....	41
Tablo 4.3.	Hastaların ANA ve HLA-B27 bulguları.....	41
Tablo 4.4.	Tüm hastalarda ve JİA alt gruplarında başvuru yakınma ve klinik bulguları.....	42
Tablo 4.5.	Başvuru ve izlemde yakınmalar ve klinik bulgular	43
Tablo 4.6.	Hastaların başvuru laboratuvar bulguları	44
Tablo 4.7.	JİA alt gruplarında bir yıllık izlemde uygulanan tedaviler	45
Tablo 4.8.	Juvenil İdiyopatik Artrit alt gruplarında uygulanan tedaviler ve başlangıç zamanları	46
Tablo 4.9.	Tüm hastalarda ve JİA alt gruplarında başvuru, 3., 6. ve 12. ay JADAS10 skorları	48
Tablo 4.10.	Hastaların tümünde başvuru, 3., 6. ve 12. ay hastalık aktiviteleri	49
Tablo 4.11.	Hastaların tümünde ve alt gruplarda 3.ayda hastalık aktivitesi	50
Tablo 4.12.	Hastaların tümünde ve alt gruplarda 6. ay hastalık aktivitesi.....	50
Tablo 4.13.	Hastaların tümünde ve JİA alt gruplarında 12. ay hastalık aktivitesi	50
Tablo 4.14.	Hastaların 3., 6. ve 12. ayda PedACR yanıtları.....	51
Tablo 4.15.	JİA alt gruplarında 3., 6.ve 12 ayda PedACR yanıtı	52
Tablo 4.16.	Hastaların 3.ay, 6. ve 12. ayda PedACR yanıtlarına etkili faktörler	53

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 3.1.	Vizüel Analog Skala (VAS).....	37
Şekil 4.1.	Başvuru ve izlemde yakınmalar ve klinik bulgular	43
Şekil 4.2.	JİA alt gruplarında başvuru ve izlemde eritrosit sedimentasyon hızları.....	44
Şekil 4.3.	JİA alt gruplarında başvuru ve izlemde C-Reaktif protein değerleri.....	45
Şekil 4.4.	JİA’li hastaların başvuru, 3., 6. ve 12. ay JADAS10 skorları	47
Şekil 4.5.	Başvuru, 3., 6. ve 12. ayda JADAS10 skorları.....	48
Şekil 4.6.	Hastaların tümünde başvuru, 3.ay, 6. ve 12. ayda hastalık aktivitesi	49
Şekil 4.7.	Hastaların 3., 6. ve 12. ay PedACR yanıtları.....	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Juvenil idiyopatik artrit (JİA), çocukluk çağıının en yaygın görülen, idiyopatik, kronik romatizmal hastalığıdır. Eklemlerde değişikliklere yol açan, kontrol altına alınması zor olan inflamatuvar hastalığın etiyopatogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte genetik geçiş, travma, viral enfeksiyonlar, immunolojik değişiklikler gibi birçok faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (1).

Juvenil idiyopatik artrit tedavisinde hedef kronik enflamasyonun kontrol altına alınarak eklem hasarının azaltılması, edinilmiş fonksiyon yetersizliklerinin minimum düzeyde tutularak normal büyüme gelişmenin sağlanması ve hayat kalitesinin artırılmasıdır. Hastalık şiddetinin belirlenerek yeterli ve etkin tedavinin uygulanması, tedaviye yanıtın değerlendirilerek tedavi değişikliklerinin zamanında yapılması hastaların eklem fonksiyonlarının korunması ve sekel gelişiminin önlenmesinde önemlidir (2,3).

Çocukluk çağı kronik artrit izleminde hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılan ölçütler ile hastaların değerlendirilmesinde tutarlılık sağlanmaktadır. 2009 yılında çocuklarda hastalık aktivitesini değerlendirmek için tanımlanan skorum sistemi (Juvenil Arthritis Disease Activity Score [JADAS]) klinisyen ve hastaya göre hastalık ağırlık derecesi (Vizuel Analog Skala-klinisyen ve hasta), aktif eklem sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) kullanılarak hesaplanmaktadır (4,5).

Hastaların ilaç tedavisine klinik yanıtını değerlendirmek için de Gianni ve ark. tarafından tanımlanmış ‘pediatrik core set’ kriterlerinden oluşan Pediatrik ACR (American College of Rheumatology) ölçekleri kullanılmaktadır. Pediatrik Core Set kriterleri doktor ve hasta/ebeveyn tarafından hastalık şiddetinin global değerlendirilmesini, fonksiyonel yeterliliği, aktif artritli eklem sayısını, hareket kısıtlılığı olan eklem sayısını ve akut faz reaktanlarını (ESH veya C-reaktif protein [CRP]) içermektedir. PedACR (Pediatrik ACR) 30 ölçeği altı değerlendirme kriterinden en az üçünde %30’dan fazla iyileşme olması ve geri kalan üç değişkenden herhangi birinde %30’dan fazla kötüleşme olmamasıdır. PedACR 50, PedACR 70 ve

PedACR 90 yanıtları da kriterlerden en az üçünde sırasıyla %50, %70, %90 oranında düzelme olması, geri kalan parametrelerin herhangi birinde %30'dan fazla kötüleşme olmaması olarak tanımlanmaktadır (6).

Bu çalışmadaki amaçlarımız JİA'lı hastalarımızın demografik, klinik, laboratuvar özelliklerini, JADAS10 ve PedACR ile başvuru ve izlemde hastalık aktivitelerini ve tedaviye yanıtlarını, tedavi yanıtına etkili faktörleri değerlendirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT TANIMI

Juvenil idiyopatik artrit, çocukluk çağının daha çok kronik artrit şeklinde bulgu veren, sistemik bulgu ve yakınmaların da eşlik edebildiği idiyopatik, heterojen bir hastalık grubudur. JİA, 1995 yılından bu yana Juvenil kronik artrit (JKA) ve Juvenil romatoid artrit (JRA) tanımlamalarının yerine kullanılan güncel bir terimdir (1).

Hastalık kendini belirgin olarak periferik eklem tutulumu ile gösterir. Klinik tanı 16 yaşından önce başlayıp, altı haftadan uzun süren, en az bir eklemden artrit olması ve başka bilinen bir etiyolojinin ortaya konulamaması ile konur (1).

2.2. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLERİN SINIFLANDIRMASI

Juvenil idiyopatik artrit tanısı için 16 yaşından önce başlayıp, 6 haftadan uzun süren en az bir eklemi tutan artrit olması ve başka bilinen bir etiyolojik nedenin olmaması gerekir. Artrit, eklem ağrısına eşlik eden eklem şişliği, ısı artışı, hareket kısıtlılığı, kızarıklık gibi bulgulardan en az ikisinin olması ile tanımlanır. JİA sınıflandırmasında hastalık başlangıç tipinin belirlenmesi için altı aylık izlem gereklidir (1).

Juvenil idiyopatik artritlerin günümüze kadar farklı yıllarda çeşitli birlikler tarafından sınıflandırmaları yapılmış ve tanı kriterleri oluşturulmuştur. Amerika Romatoloji Koleji (American Collage of Rheumatology [ACR]) (7), Avrupa Romatoloji Birliği (European League Against Rheumatism [EULAR]) (8) ve Uluslararası Romatoloji Birliği (International League of Associations for Rheumatology [ILAR]) (9,10) tarafından farklı yıllarda yapılmış olan sınıflamalardan günümüzde kullanılan güncel sınıflama ILAR (2001) sınıflama sistemidir. Bu sınıflamaya göre JİA'nın yedi alt tipi mevcuttur. Bunlar sistemik, oligoartiküler (persistan, ekstended) ve poliartiküler JİA (Romatoid faktör [RF] negatif, RF pozitif) ile juvenil psöriyatik artrit (JPsA), entezit ilişkili artrit (EİA) ve sınıflandırılmayan JİA'dır (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. ILAR kriterlerine göre Juvenil İdiyopatik Artrit sınıflaması (10)

1. Sistemik
2. Oligoartrit
a. Persistan
b. Ekstended
3. Poliartrit (Romatoid faktör negatif)
4. Poliartrit (Romatoid faktör pozitif)
5. Psöriyatik Artrit
6. Entezit ilişkili Artrit
7. Sınıflandırılmayan Artritler
a. hiçbir sınıfa uymayan
b. birden fazla sınıfa uyan

ILAR International League of Associations for Rheumatology;

Persistan oligoartiküler JİA'da, hastalığın ilk 6 ayında 1- ≤4 eklem tutulumu, ekstended oligoartiküler JİA'da, ilk 6 aydan sonra 5 veya daha fazla eklem tutulumu vardır. Poliartiküler JİA'da hastalığın ilk 6 ayında beş veya daha fazla eklem tutulumu, RF pozitif tipte ilk 6 ayda üç ay ara ile yapılan iki testte RF pozitifliği olmalıdır. Sistemik JİA tanısı için artrit ile birlikte veya öncesinde en az 2 hafta süren yüksek ateş (en az 3 gün art arda, günde bir kez pik yapan) ve eritematöz raş, yaygın lenfadenopati, hepatomegali ve/veya splenomegali, ve serozit gibi bulgulardan en az birinin olması enfeksiyon ve malignitelerin dışlanmış olması gereklidir (10).

2.3. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT EPİDEMİYOLOJİSİ

Juvenil idiyopatik artrit nadir görülen bir hastalık olmamasına karşın gerçek sıklığı bilinmemektedir. Hastalığın insidans ve prevalansı etnik köken, immunogenetik yatkınlık ve çevresel faktörlere göre değişkenlik gösterir. Hastalık tüm coğrafi bölgelerde görülür (1).

Kronik artrit insidansı 2-20/100.000 arasında, prevalans ise Kuzey Avrupada 16-50/100.000, Japonya'da <1/100.000, Türkiye'de ise 64/100.000 olarak bildirilmiştir (11-14).

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA alt tipi oligoartiküler JİA (anti-nükleer antikor [ANA] pozitifliği ve üveit ile birlikte)'dir. RF pozitif poliartiküler JİA daha az sıklıkta görülür. Gelişmekte olan ülkelerde ise sistemik, RF negatif poliartiküler JİA ve entezit ilişkili artrit daha sık görülmektedir (15).

Hastalık gelişmiş ülkelerde kızlarda, gelişmekte olan ülkelerde erkeklerde daha sıktır. Bunun gelişmekte olan ülkelerde EİA sıklığının yüksek olması ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Hastalığın tüm tipleri dikkate alındığında ise JİA kızlarda erkeklerden iki kat daha fazla sıklıkta görülür. Oligoartiküler tip kızlarda üç kat fazla görülürken, EİA erkeklerde daha sıktır. Sistemik JİA'da cinsiyet farkı yoktur (16).

2.4. JUVENİL İDİYO PATİK ARTRİT ETİYOLOJİSİ

Juvenil idiyopatik artrit'in etiyo lojisi keskin olarak bilinmemekle birlikte, multifaktoriyal bir hastalık olduğu ve başlangıç tipine göre etiyo lojik faktörlerin değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Oligoartiküler JİA (ANA) ve RF pozitif poliartiküler JİA'da (İgM RF) otoantikorlar ön planda iken, RF negatif poliartiküler JİA, Entezit ilişkili artrit ve psöriyatik artritte otoantikor oluşumuna yatkınlık daha azdır, bu alt gruplarda hastalığın etiyo patogenezi human lokosit antijen-B27 (HLA-B27) ile ilişkilendirilmiştir. Sistemik JİA için otoinflamatuar hastalık mekanizması ve genetik yatkınlık ön plandadır (1).

Tüm JİA alt gruplarında temel patolojik süreç, doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin önemli rol oynadığı kronik inflamasyondur. Kronik inflamasyonu etkileyen epigenetik faktörlerin bağışıklık sistemi aracılığı ile hastalık oluşumunu tetikleyebileceği düşünülmektedir (1). Ancak epigenetik mekanizmaların rolüne dair geniş araştırmalar yapılmamıştır. Yapılan bir çalışma anne sütü ile beslenmenin özellikle oligoartiküler JİA gelişimi üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğunu gösterse de bir diğer çalışma bu ilişkiyi doğrulamamıştır (17,18). Hamilelik

sırasında annenin sigara kullanımının genellikle kızlarda olmak üzere yaşamın ilk yedi yılında artrit gelişimi için risk faktörü oluşturduğu bildirilmiştir (19). Hastalığın patogeneğinde poligenik genetik yatkınlık, immun yanıt bozuklukları ve çevresel tetikleyicilerin yanı sıra klinik heterojenite, cinsiyet, alt gruplarda farklı başlangıç pik yaşları, ekstraartiküler komplikasyonların birlikte görülebilir olması etiyolojik faktörlerin çeşitliliğini destekleyen bulgulardır (1,20).

2.4.1 Enfeksiyonlar

Etiyolojide çevresel tetikleyici faktörlerden en çok üzerinde durulan enfeksiyonlardır. Genetik yatkınlığı olan bireylerde enfeksiyonların artriti tetiklediği yönünde kuvvetli görüşler olmakla birlikte bu konuda yeterli kanıtlar bulunmamaktadır.

Viral enfeksiyon sonrası artrit sık görülür ancak bu genellikle kendini sınırlayan bir durumdur. Perinatal *influenza* ve *Parvovirüs B19* enfeksiyonlarının ileriki dönemde görülen artrit ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (21,22). *Human immunodeficiency virus (HIV)* ile enfekte çocuklarda kronik artrit (özellikle oligoartrit, RF negatif poliartrit ve spondiloartrit) saptanmıştır (23). Aynı zamanda *Epstein Barr Virüs (EBV)*, *Persistan rubella* enfeksiyonu, *Cytomegalovirus (CMV)*, *Herpes simplex virus (HSV)*, T hücre lenfotropik virüs ile kronik artrit arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Aşılama, özellikle kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşısı sonrası artrit bulgularının görülmesi artrit etiyojisinde viral enfeksiyonların rolünü desteklemektedir (24,25).

Mikoplazma, beta hemolitik streptokoklar, enterik bakteriler (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Yersenia*) reaktif artrit nedenlerindendir. JİA'lı hastalarda etopatogeneizde çok sayıda etkenin arandığı bir çalışmada *Mycoplasma Pneumoniae*, *Chlamydia Pneumonia*, *Campylobacter Jejuni* etken olarak saptanmıştır (26).

2.4.2. İmmunolojik Faktörler

İmmun regulasyonun bozulması, anormal sitokin salınımı ve genetik polimorfizmler immün mekanizmaların JİA etiyolojisinde önemli role sahip olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda spesifik immün yetmezliklerle artrit ilişkisi, immün reaktivite ve inflamasyon arasındaki ilişki bu hipotezi kuvvetle desteklemektedir. Hipergammaglobulineminin, dolaşan immün komplekslerin, ANA, RF ve diğer otoantikorların varlığı hastalığın bir otoimmün hastalık olduğunu desteklemektedir (1).

2.4.3. Genetik Faktörler

Ailesel kronik artrit nadirdir. JİA'nın genetik geçişini destekleyebilecek çalışmalar daha çok ikizler üzerinde yapılmıştır (27). Tek yumurta ikizlerinde JİA görülme sıklığı %44 iken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %4'dür (28). Kronik artritli çocukların birinci derece yakınlarında otoimmünite ve otoantikor prevalansı da yüksektir (29). Aile öyküsü özellikle oligoartiküler tipte belirgindir. Ailelerde ankilozan spondilit (AS), inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), psöriyazis, akut iridosiklit görülebilmektedir (30).

Hem JİA yatkınlığına hem de fenotip üzerine etkili genetik faktörler poligeniktir. Human lokosit antijen (HLA) class I ve class II genleri, PTPN22 ve PTPN2 genleri ve İL2RA/CD25 geni risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Belirli HLA alt tipleri bazı JİA alt gruplarında daha sık görülmektedir. HLA-DR4 sistemik ve poliartiküler JİA'da, HL-DRw8, HLA-D5, HLA-D7 oligoartiküler JİA'da daha sıktır. HLA-B27'nin entezit ilişkili artrit, HLA-D5'in kronik üveit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (31). Bazı genetik hastalıkların da (Down Sendromu, Turner Sendromu, DiGeorge sendromu vs.) JİA ile ilişkisi gösterilmiştir (1,32).

2.4.4. Diğer Faktörler

Çocuklarda eklem travmalarının eklemde inflamasyonu başlattığı ve bunun kronik inflamasyona dönüştüğü düşünülmektedir. JİA'nın bazı eklemlerde (örn. diz eklemi) sık görülmesi bunu destekleyen bir bulgudur.

Kronik artritli çocukların ailelerinde psikolojik sters yaygındır. Yapılan çalışmalar stresli yaşam koşullarının çocuklarda artrit oluşumunda rolü olduğunu göstermiştir (33).

2.5. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT PATOGENEZİ

Hastalığın patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Duyarlı kişilerde antijenik uyarı tetiği çekmektedir. Antijen sunan hücreler (makrofaj ve dendritik hücreler) yabancı antijeni, MHC class-II glikoprotein ile birlikte T lenfosit reseptörüne sunarak hücrel immun yanıtı başlatır. Antijenlerin yapısı tam olarak anlaşılamamakla beraber ısı şok proteini ve kollajen-2'nin önemli olduğu bulunmuştur. Kronik artritin oluşmasında CD4T hücreleri rol almaktadır.

Aktive T hücreleri sinoviyumda seçici olarak birikir. CD4T hücrelerinden Th-1 hücreler gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu ile inflamasyona yol açar. Bu hücreler interlökin-1 (IL-1) ve interferon gama (IFN- γ) salgılamasına neden olurlar. Th-2 hücreler ise monosit aktivasyonunun baskılanmasında ve Th-1 hücreleri ile ilişkili enflamasyonun azaltılmasında rol alır. Th-2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 salgılamasına neden olur.

İmmünojik olayları başlatan uyarı bilinmemektedir. Bilinmeyen bir antijen MHC class-II taşıyan hücreler tarafından CD4T hücrelere sunulur ve aktivasyon meydana gelir.

Salınan IFN- γ makrofajları uyarır. Enflamasyon bölgesine daha fazla CD4T hücresi, B lenfosit ve polimorf nüveli lökositler, makrofajlar gelerek, kıkırdak ve kemik hasarına katkıda bulunan sitokin ve kemokinlerin salgılamasına neden olur. Anjiogenik kemokinlerin, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve

osteopontinin artmış üretimi sonucunda endotelial hiperplazi, sinovial hiperplazi, villöz hipertrofi, subsinovial dokularda hiperemi ve ödem gelişir. Oluşan sinovit ilerleyici erozyona, kırıldak destrüksiyonuna ve pannus formasyonuna yol açarak kemik yıkımı ile sonuçlanır (1).

2.6. JUVENİL İDİOPATİK ARTRİTİN KLİNİK BULGULARI

2.6.1. GENEL SEMPTOMLAR

Aktif JİA'lı çocuklarda yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı ve büyüme geriliği görülür. Yorgunluk hafif ve sınırlı artritte nadirdir, ancak poliartiküler ve sistemik JİA'da, özellikle hastalığın aktif dönemlerinde yaygın bir semptomdur. Gece ağrıları uyku bozukluklarına neden olarak yorgunluğu arttırabilir (34).

Sistemik JİA'da iştahsızlık, kilo kaybı ve büyüme geriliği daha sık görülmektedir. İştahsızlık nonsteroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımına bağlı gastrik irritasyon ve metotreksata bağlı bulantı nedeniyle de olabilir. Kilo kaybı aktif hastalığın, aynı zamanda İBH, Çölyak hastalığı gibi ilişkili hastalıkların varlığını da gösterebilir (1). Büyüme geriliğine aktif hastalık, yanısıra uzun süreli kortikosteroid kullanımı da katkıda bulunur. Hastalarda puberte ve ikincil cinsel özelliklerin gelişmesi de gecikebilir (35).

Ağrı aktif artritin yaygın bir semptomudur. Eklemde ve hipertrofik sinoviyada hissedilen ağrı veya gerginlik genellikle hafif veya orta şiddettedir. Aktif ve pasif eklem hareketleri ağrıyı artırır. Kemik ağrısı ve/veya hassasiyeti artritin özelliği değildir. Kemik ağrısının varlığı malignite, enfeksiyon veya kronik nonbakteriyel osteomyeliti düşündürmelidir (36-38).

JİA'lı çocuklarda uzun zamanlı dinlenmeden veya gece uykusundan sonra sabah eklem sertliği görülebilir. 15 dakikadan uzun süren sabah sertliği iltihabın önemli olduğuna işaret eder. Gün içerisinde giderek azalır. Bütün gün süren sertlik, ağrı amplifikasyon sendromunu düşündürmelidir. Eklem sertliğinin patofizyolojisi bilinmemektedir (1).

Aktif artritli eklemlerde enflamasyonun ana belirtileri; şişlik, ağrı, ısı artışı, fonksiyon kaybı ve bazende eritemdir. Eklem şişliği periartiküler yumuşak doku ödemi, intraartiküler efüzyon veya sinoviyal membran hipertrofisi sonucu oluşur. Eklemler genellikle sıcaktır ancak eritem neredeyse hiç görülmez. Buna karşın akut romatizmal ateş, septik artrit ve reaktif artritlerin bazılarında eklemler eritemlidir.

Juvenil idiyopatik artritte herhangi bir eklem etkilenebilir, ancak büyük eklem (dizler, ayak bilekleri, bilekler, dirsekler, kalçalar) tutulumu daha sıktır. Özellikle poliartiküler başlangıçlı JİA'da el ve ayakların küçük eklemleri de sık tutulur. Temporomandibuler eklem, servikal, torasik, lombo-sakral eklemlerin tutulumları asemptomatik olabilir. Nadirde olsa sakroiliak eklem tutulumu saptanabilir ve juvenil ankilozan spondilitten (JAS) ayırıcı tanı gerektirir.

Juvenil idiyopatik artritli hastalarda tenosinovit sık karşılaşılan bir bulgudur. Genellikle klinik yakınma oluşturmaz. El ve ayakların dorsal yüzlerinin ekstensör tendon kılıfı, posterior tibial tendon, peroneus longus ve brevis tendon enflamasyonu daha sık görülür (1).

Kronik artritli çocuklarda kemik kitlesinde azalma görülür. Bunun, fiziksel inaktivite, inflamatuvar sitokinler, kötü beslenme, D vitamini eksikliği sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bu hastalar erken osteoporoz ve yetişkin dönemde kemik kırıkları açısından risk altındadırlar (39).

2.6.2. Eklem Dışı Bulgular

2.6.2.1. Deri Ve Deri Altı Nodülleri

Juvenil idiyopatik artritli hastaların yaklaşık %5-10'unda, daha çok da RF pozitif poliartiküler JİA'da görülen subkutan romatoid nodüller kötü prognoz işaretidir. Genellikle basınç noktaları üzerinde (proksimal ulna, aşıl tendonu vb.) görülür. Artritli çocukların bazılarında bir veya birkaç ekstremitede subkutan, asimetrik, ağrılı, nedeni bilinmeyen lenf ödem görülür (1).

2.6.2.2. Lenfadenopati

Juvenil idiyopatik artritte, özellikle sistemik başlangıçlı tipinde %70 oranında anterior servikal, aksiller veya inguinal bölgelerde lenfadenopati görülür. Lenfoma ile karışabilir (40).

2.6.2.3. Kas Tutulumu

Artritli çocuklarda, inflamasyonlu eklem çevresindeki kaslarda atrofi ve güçsüzlük olabilir. Bu durum kaslarda ve tendonlarda kısalmaya ve uzun vadede fleksiyon kontraktürlerine neden olur. Diz eklemine artritinde vastus medialis, ayak bileği tutulumunda baldır kaslarında, sakroileitte gluteal ve uyluk kaslarında, el bileği artritinde önkol kaslarında atrofi görülür (1).

2.6.2.4. Gastrointestinal Tutulum

Sıklıkla splenomegali görülür. Orta ve ileri derecede hepatomegali de görülebilir. Orta derecede fonksiyonel bozukluğa yol açar. Otoimmün hepatit gelişebilir. Kronik hepatit gelişmez (1,40).

2.6.2.5. Perikardit

Juvenil idiyopatik artritte perikardiyal tutulum yaklaşık %5-10 oranında görülür. Perikardit ve perikardiyal efüzyon özellikle sistemik başlangıçlı JİA'da sıktır. Perikardit artrit gelişiminden önce ya da hastalığın herhangi bir döneminde karşımıza çıkabilir. Birçok vaka asemptomatik olmasına rağmen ekokardiyografide saptanabilmektedir. Nadiren miyokardit ve endokardit görülebilir (40).

2.6.2.6. Böbrek Tutulumu

Juvenil idiyopatik artritli hastalarda intermitan proteinüri, hematüri görülebilir. Kullanılan ilaçlara bağlı, özellikle NSAİİ kullanımına bağlı böbrek hasarı gelişebilir. JİA'lı iki vakada kresentrik glomerulonefrit geliştiği bildirilmiştir (1,41).

2.6.2.7. Amiloidoz

Sekonder Amiloidoz (dokularda serum Amiloid A proteini birikimi) JİA'nın nadir, ancak ciddi komplikasyonlarından 2000'li yıllar öcesi yapılan çalışmalarda Amerika'da nadir olan amiloidin Avrupa'da %5 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (1). Türkiye'de 1991 yılında yapılan bir çalışmada bu oran %10 olarak bildirilmiştir (42).

2.6.2.8. Endokrin Sistem

Myastenia Gravis, Tip1 Diyabet ve otoimmün tiroidit gibi hastalıklar JİA ile birliktelik gösterebilir (1).

2.6.2.9. Üveit

Akut veya kronik nongranulomatoz üveit iris ve silier cismi etkileyen bir enflamasyondur. Karakteristik özellikleri arasında ağrı, fotofobi, göz yaşarması bulunmaktadır. Akut üveit daha çok EİA'te, kronik üveit ise erken yaşlarda başlayan ANA pozitif oligoartiküler JİA'da sık görülür. Başlangıç sinsi ve asemptomatik olabilir. Asemptomatik olabildiğinden, özellikle oligoartiküler JİA'lı kız çocuklarında rutin göz muayenesi yapılmalıdır (1).

2.7. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT ALT TİPLERİ

2.7.1. Oligoartiküler JİA

Oligoartiküler JİA, 16 yaştan önce başlayan, en az 6 hafta süren, nedeni bilinmeyen, hastalığın ilk 6 ayında dört veya daha az eklemden kronik inflamatuvar artritis olarak tanımlanır. Dışlama kriterleri;

1. Hastada veya birinci derece akrabalarında psöriazis öyküsünün olması,
2. 6 yaştan büyük HLA-B27 pozitifliği olan erkek hastalar,
3. AS, EİA, sakroileit ile birlikte İBH, Reiter sendromu, akut anterior üveit veya birinci derece akrabalarında bu hastalıklardan birinin aile öyküsü varlığı,

4. En az 2 ay ara ile en az iki kez RF pozitifliği,
5. Sistemik artrit varlığı.

ILAR sınıflamasına göre oligoartiküler JİA iki gruba ayrılır:

1. Persistan oligoartrit: dört veya daha az eklem tutulumu
2. Ekstended oligoartrit: ilk 6 aydan sonra dörtten fazla eklem tutulumu.

Oligoartrit, gelişmiş ülkelerde çocuklarda en sık görülen kronik artritir.

Kuzey Amerika ve Avrupa'da tüm JİA gruplarının %50- 80'ini bu tip oluşturmaktadır. 1-3 yaş arasında pik yapar, kızlarda daha sık (K/E:3/1) görülür (43).

Oligoartiküler JİA'nın etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte immunolojik, genetik, çevresel faktörler suçlanmaktadır. DR8 ve DR5 allelini taşıyanlarda yatkınlığın daha fazla olduğu bildirilmiştir. Sinoviyal doku örneklemelerinde sinoviyal hiperplazi, anjiogenez ve lenfosit birikiminin ekstended oligoartiküler JİA'da, persistan tipten daha belirgin olduğu saptanmıştır (43- 45).

Oligoartiküler JİA'lı hastaların %60-65'de, özellikle kızlarda ve üveiti olanlarda ANA pozitifliği mevcuttur. RF negatiftir (46).

Oligoartiküler JİA'lı, çocuklarda sistemik bulgular, ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi genel hastalık belirtileri nadirdir. Üveit dışında eklem dışı tutulum da nadiren görülür. Artrit sinsi veya ani başlangıçlı olabilir. Yakınmalar çoğunlukla istirahat sonrası topallama ile başlar, başlangıçta hasta çoğu zaman farkında değildir. Eklemde şişlik, ısı artışı görülür. Genellikle eklem çok ağrılı ve hassas değildir. Daha çok alt ekstremitte eklemlerinde diz ve ayak bileği asimetrik olarak tutulur. Kalça tutulumu nadirdir. Tek eklem tutulumu da görülebilir (43).

Oligoartiküler JİA tanısı ile izlenen 64 çocuk ile yapılan bir çalışmada hastalık başlangıcında en sık tutulan eklem tek veya her iki diz (%89), ikinci sıklıkta ayak bileği (%36), tutulumu olduğu bildirilmektedir. El ve ayak interfalenfgeal eklem artritisi %6, dirsekler el bilekleri, kalça ve temporomandibular eklem artritinin ise %3 oranında görüldüğü bildirilmiştir (47).

Üveit hastaların %20’de görülür, genellikle asemptomatiktir. ANA pozitif, 6 yaşından önce başlayan oligoartritli kız hastalarda daha sık görülmektedir (48).

Oligoartiküler JİA’lı hastaların yaklaşık üçte birinde ekstended oligoartiküler JİA gelişir. Bu hastaların %30’da eklem tutulum sayısı tanıdan sonraki ilk iki yılda artar. Ayak bileği, el bileği ve parmak eklemlerinin tutulumu, simetrik artrit, ANA pozitifliği ve ESH yüksekliği ekstended oligoartiküler JİA için risk faktörleridir. Bu grubun prognozu daha kötüdür. Retrospektif bir çalışmada hastaların 16,5 yıllık takiplerinde, ekstended oligoartiküler JİA’da remisyon oranı %12 iken, persistan oligoartiküler JİA’da bu oranın %75 olduğu bildirilmektedir (49).

Özellikle 6 yaşdan küçük kız çocuklarında kronik oligoartritin en yaygın nedeni oligoartiküler JİA’dır. Bu hastalarda enfeksiyon, malignite, travma, hemofili ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır (43,50).

Oligoartiküler JİA’da tedavinin amacı eklem inflamasyonunun belirti ve bulgularının düzelmesini sağlamaktır (43). Hastada kalça, servikal omurga, el bileği, ayak bileği artrit, uzamış ESH/CRP yüksekliği veya eklem hasarının radyolojik bulgusu gibi kötü prognoz kriterleri ve eklem kontraktürleri yoksa, orta hastalık aktivitesi kabul edilir ve NSAİİ tedavisi başlanır. 8 haftada inflamasyon kontrol altına alınamamış ve/veya kötüleşme varsa intraartiküler kortikosteroid (İAS) yapılması önerilmektedir. Orta ve ağır hastalık aktivitesi ve kötü prognoz kriterleri olan hastalarda İAS başlangıç tedavi seçeneği olabilir. NSAİİ ve İAS tedavisine yanıt genellikle çok iyidir. 8 hafta NSAİİ ve İAS tedavisinden fayda görmeyen hastalara ve ekstended oligoartiküler JİA’lı olgulara erken metotreksat tedavisi başlanması önerilmektedir (51).

Oligoartiküler JİA’lı çocuklarda son 10-15 yılda hastalığın seyri ve prognozu önemli ölçüde iyileşmiştir. Farmakojik ve fizik tedavi, özellikle İAS tedavisi ile eklem kontraktürlerinin ve bacak uzunluk eşitsizliklerinin sıklığı azalmıştır. Ancak üveit ve sekelleri önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bununla birlikte bazı merkezler bu komplikasyonun sıklığının ve şiddetinin azaldığına dair raporlar yayınlamaktadırlar (43).

2.7.2. Poliartiküler JİA

2.7.2.1. RF negatif Poliartiküler JİA

Çocukluk çağı kronik artritlerinde, hastalığın ilk 6 ayında beş veya daha fazla eklem tutulumu poliartiküler JİA olarak tanımlanır. ILAR sınıflamasına göre, hastalığın seyri boyunca en az üç ay ara ile yapılan iki testte RF pozitifliğine göre RF pozitif ve RF negatif olarak iki alt gruba ayrılır. Tablo 2.2’de Poliartiküler JİA alt gruplarının tanı kriterleri gösterilmiştir (52).

Tablo 2.2. Poliartiküler JİA altgrupları için ILAR tanı kriterleri

RF negatif Poliartiküler JİA

Hastalığın ilk 6 ayında beş veya daha fazla eklem tutulumu olan ve RF testi negatif olan artrit

Dışlama kriterleri:

- Hastada veya birinci derece akrabalarında psöriazis öyküsü
- 6 yaştan büyük HLA-B27 pozitifliği olan erkek hastalar,
- Ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, sakroileit ile birlikte inflamatuvar barsak hastalığı, Reiter sendromu, akut anterior üveit veya birinci derece akrabalarda bu hastalıklardan birinin aile öyküsü varlığı
- En az 2 ay ara ile en az iki kez RF pozitifliği,

Sistemik artrit varlığı.

RF pozitif Poliartiküler JİA

Hastalığın ilk 6 ayında beş veya daha fazla eklem tutulumu olan ve en az 3 ay ara ile iki kez veya daha fazla RF testi pozitif olan artrit

Dışlama kriterleri:

- Hastada veya birinci derece akrabalarında psöriazis öyküsü
- 6 yaştan büyük HLA-B27 pozitifliği olan erkek hastalar,
- Ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, sakroileit ile birlikte inflamatuvar barsak hastalığı, Reiter sendromu, akut anterior üveit veya birinci derece akrabalarda bu hastalıklardan birinin aile öyküsü varlığı

Sistemik artrit varlığı

ILAR: International League of Associations for Rheumatology; **JİA:** Juvenil idiyopatik artrit; **RF:** romatoid faktör.

Gelişmiş ülkelerde oligoartiküler JİA daha sık görülürken, gelişmekte olan ülkelerde poliartiküler tip daha sıktır. Poliartiküler JİA, tüm JİA olgularının %20'ni oluşturur, bunlarında yaklaşık %85'i RF negatiftir (52,53). Türkiye'de ise 2008 ve 2015 yıllarında yapılan iki çalışmada JİA'lı hastaların %37 ve %42'nin poliartiküler JİA olduğu bildirilmiştir (16,54) Poliartiküler JİA'nın yıllık insidansı ve prevalansı 1-4/100 000 ve 21-37/100 000 olarak tahmin edilmektedir (52). Hastalık 1-3 yaşta ve adolesan döneminde pik yapar. Kızlarda erkeklerden dört kat daha sık görülür. 1-3 yaş grubu ile karşılaştırıldığında adolesan kızlarda erkeklere göre görülme oranı daha yüksektir (K/E:10/1) (55).

Erken başlangıçlı RF negatif poliartiküler JİA'lı hastalarda ANA pozitifliği daha sıktır ve bu hastalar iridosiklit açısından yüksek risk altındadırlar (56).

Poliartiküler JİA etiyolojisi bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık ve henüz tanımlanmamış ekzojen faktörler arasında etkileşimi içeren karmaşık kökenleri olduğu düşünülmektedir. Çevresel faktörler ve yaşam tarzının genetik yatkınlığı olan bireylerde artriti tetiklediğine dair fikirler mevcuttur (52).

RF negatif poliartiküler JİA'da ekstraartiküler bulgular nadirdir, başlangıç akut, sinsi ve ilerleyici olabilir. Sabah sertliği akut hastalık bulgusudur, saatlerce bazen gün boyu devam edebilir. Sinoviyal hipertrofi ve/veya intraartiküler sıvıya bağlı eklem şişliği görülebilir. RF negatif poliartiküler JİA'da artrit, RF pozitif poliartiküler JİA'dan daha az sayıda ve asimetrik eklem tutulumu ile seyreder (52). Genellikle diz, el-ayak bileği, dirsek gibi eklemler tutulur. (Şekil-2) (57). Servikal bölge ve temporomandibuler eklem tutulumu da sıktır. Başlangıçta birkaç eklem tutulumu şeklinde başlayıp, zamanla poliartrit şeklini alır. Elin küçük eklemlerinin ve ayak bileği ekleminin simetrik tutulumu tipiktir (52,58).

Hastalık ilerledikçe halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı görülebilir. Yorgunluk; ağrı, stres, azalmış kas kitlesi, anemi sonucu gelişir. Uyku bozukluklarının da buna katkısı vardır (59). Kronik inflamasyona bağlı olarak orta derecede kronik hastalık anemisi görülür. Hastalığın aktivite derecesine göre belirgin büyüme gelişme geriliği görülebilir (60). Üveit sıklığı diğer alt gruplara göre daha azdır. Ancak erken başlangıçlı poliartiküler JİA'da görülme riski daha yüksektir (61).

RF negatif Poliartiküler JİA hastalarında diğer romatolojik hastalıklar, enfeksiyon, malignite ve metabolik, genetik hastalıklar açısından ayırıcı tanı yapılmalıdır (52).

Tüm çocukluk çağı artritlerinde olduğu gibi RF negatif poliartrit yönetimi çok yönlü yaklaşım gerektirir. Ana tedavi; erken farmakoterapi, optimal beslenme, fiziksel aktivitenin artırılması, stresin azaltılması ve sağlıklı yaşam tarzının teşvik edilmesidir. Günümüzde hastalık kontrolünün sağlanması ve sürdürülmesi artık ulaşılabilir bir hedef haline gelmiştir. Başlangıç farmakoterapi olarak NSAİİ'ler önerilmektedir (52). Oligoartiküler JİA'dan farklı olarak daha erken ve agresif tedaviye başlanması önerilmektedir. Erken agresif tedaviyi teşvik eden belirteçler tutulan aktif eklem sayısının fazla olması, akut faz reaktanlarının yüksekliği, klinisyen ve hasta/ebeveyn global değerlendirmesidir (51). Bununla birlikte düşük hastalık aktivite skoruna sahip hastalarda bile 6 hafta içinde hastalık kontrol altına alınamıyorsa NSAİİ'lara metotreksat tedavisi eklenmelidir. Metotreksat genelde 10-15 mg/m²/hafta dozunda peroral (p.o) başlanır. Yeterli yanıt alınamadığında ilaç dozu 15-20 mg/m²/hafta subcutan (s.c) olarak yükseltilebilir. Metotreksat yanıtı genelde iyidir (62). Metotreksat ile kontrol altına alınamayan durumlarda biyolojik ajanlar kullanılır (63).

Seronegatif poliartiküler JİA yıllar ve dekatlarla devam eden kronik hastalıktır. Oen ve ark. 1977 ve 1994 yılları arasında tanı alan ve en az 5 yıl takip edilen 80 RF negatif poliartiküler JİA'lı hastanın sadece %25'nin 16 yaşında remisyona girdiğini bildirmişlerdir. Remisyon sağlanamayan hastalarda aktif artrit 20'li yaşların sonu, 30'lu yaşların başına kadar devam etmektedir (64). Bununla birlikte tedavideki gelişmeler sonucu daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda kısa vadeli sonuçlar daha olumludur (52).

2.7.2.2. RF pozitif Poliartiküler JİA

RF pozitif poliartiküler JİA en az 3 ay ara ile 2 kez bakılan RF İgM'in pozitif olması ile tanımlanır ve tüm JİA hastalarının %5-10'nu oluşturur. Serolojik ve immunolojik olarak erişkin tip romatoid artrit ile benzerlik gösterir. Bu nedenle RF pozitif poliartiküler JİA genellikle erişkin tip RF pozitif romatoid artrite eşdeğer olarak kabul edilir (52).

Avrupa ve ABD yayınlarından tahmin edilen insidans 0.3-0.7/100 000/yıl olarak hesaplanmıştır. Ortalama başlangıç yaşı 9-11 (1.5-15) yıl'dır. 8 yaştan önce nadirdir. Kızlarda erkeklerden dört kat daha fazla görülür (65, 66).

Tipik başvuruda el ve ayak küçük eklemlerinin simetrik tutulumu görülür. Hastalığın başlangıcında büyük eklemler (diz, dirsek) küçük eklemlerle birlikte tutulabilir. Torasik ve lumbal vertebra, sakroiliak eklem genelde korunmuştur (52). Aktif hastalıkta yorgunluk, kilo kaybı görülür. Ateş nadirdir (67). Üveit sıklığı diğer altgruplara göre daha azdır (%1,4-4,5) (68). Olguların yaklaşık %30'da subkutan nodüller görülür. Nodüller genelde hastalığın ilk bir yılında sıklıkla olekranonun distalinde, basınç noktalarında, fleksor tendon kılıflarında görülür. Sert, mobil ve hassastırlar. Subkutan nodüllerin varlığı kötü prognoz göstergesidir (52). Hastaların %42-56'da ANA pozitifliği görülür (46).

Kötü prognozlu olması nedeni ile agresif tedavi tercih edilir. Eğer kontrendikasyon yoksa hastalara tanı anında NSAİİ ve hastalık modifiye edici ilaç birlikte başlanmalıdır. Persistan yüksek veya orta hastalık aktivitesi biyolojik ajan başlanma endikasyonunu oluşturur. İAS özellikle tedavi rejiminin erken döneminde büyük, ağrılı eklemler için önerilmektedir (51,69).

2.7.3. Sistemik JİA

Sistemik JİA ilk defa 1896 yılında George F. Stil tarafından tanımlanmıştır. Artritle birlikte veya öncesinde en az 2 hafta süren yüksek ateş ve eritematoz döküntü, jeneralize lenfadenopati, hepatomegali ve/veya splenomegali, serozit gibi bulguların en az birinin olması ile karakterizedir. Tablo 2.3'de Sistemik JİA için ILAR tanı kriterleri gösterilmiştir (70).

Tablo 2.3. Sistemik JİA için ILAR tanı kriterleri

Sistemik JİA
Herhangi bir sayıda eklemden artrit ile beraber en az 2 hafta süren ve en az 3 gün boyunca görülen günlük ateş patternine aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi:
• Ateş düşünce kaybolan döküntü • Jeneralize lenfadenopati • Karaciğer veya dalak büyümesi • Serozit
Dışlama Kriterleri
• Hastada veya birinci derece akrabalarında psöriazis öyküsü • 6 yaştan büyük HLA-B27 pozitifliği olan erkek hastalar, • Ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, sakroileit ile birlikte inflamatuvar barsak hastalığı, Reiter sendromu, akut anterior üveit veya birinci derece akrabalarında bu hastalıklardan birinin aile öyküsü varlığı • En az 2 ay ara ile en az iki kez RF pozitifliği,

ILAR: International League of Associations for Rheumatology; **JİA:** Juvenil idiyopatik artrit; **RF:** romatoid faktör.

Sıklığı, coğrafi bölgelere ve etnik gruplara göre farklılık gösterir. Avrupa ve ABD’de tüm JİA olgularının %5-10’nu, Hindistan ve Japonya’da ise %25-50’ni sJİA oluşturmaktadır (71,13). Türkiye’de bu oran oranı %10-15 arasındadır (54). Hastalığın prevalansı 0.3-0.8/100 000/yıl olarak bildirilmektedir. 1-5 yaş arası çocuklarda daha sık görülür, ancak tüm çocukluk çağında ortaya çıkabilir. Cinsiyet farklılığı göstermez (70).

Sistemik JİA patofizyolojisinde genetik yatkınlık ve otoantikor oluşumu rol oynar. Bu hastalarda doğal bağışıklık yanıtını (Tümör nekrozis faktör [TNF], IL-1, IL-6, makrofaj inhibitör faktör [MİF]) ilgilendiren genlerde polimorfizm ve monosit, nötrofil, gibi immün hücre sayısında artış tespit edilmiştir (72,73). Doğal bağışıklık sistemindeki bu uyarılma proinflamatuvar sitokinler (İL-1, İL-6, İL-8, TNF, MİF) aracılığı ile vücutta yaygın inflamasyona yol açar. Doğal bağışıklık sistemindeki disregulasyon sonucu sistemik inflamasyonun oluşması ve tedavide spesifik

inhibitörlerin kullanılması otoinflamatuvar hastalık hipotezini desteklemektedir (70,74).

Ateş karakteristik olarak günde bir veya iki kez 39,5°C kadar yükselir, daha sonra normale hatta normalin altına iner. Ateş iki hafta ve daha fazla sürebilir. Ateşle birlikte çıkan, ateşin düşmesiyle kaybolan, özellikle gövde ve ekstremitelerin proksimalinde somon pembesi maküler, ortası soluk, bazen kaşıntılı, bir santimetreden küçük döküntüler görülür. Ateşle birlikte döküntünün yanı sıra yorgunluk, halsizlik, miyalji, artralji görülür. Bu şikayetler ateşin düşmesi ile geriler (70).

Eklem tutulumu başlangıçta oligoartiküler olabilir, zaman içerisinde poliartiküler tipe dönüşebilir. Tutulan eklemler çoğunlukla el-ayak bileği, diz, dirsek, kalça eklemi olmakla beraber küçük eklemlerde tutulabilir. Poliartrit geliştikten sonra ateş ve döküntü atakları genellikle kaybolur (70).

Daha az sıklıkta perikardit, miyokardit, endokardit şeklinde kardiyak tutulum, pulmoner parankimal hastalık, renal tutulum, SSS tutulumu görülebilir. Hastaların yaklaşık %70’de belirgin lenfadenopati ve hepatosplenomegali görülür. Hastalığın aktif döneminde karaciğer enzimlerinde hafif yükselik saptanabilir. Plörezi ve perikardit hastaların %50’de görülür ve steroid tedavisine yanıtları iyidir (70,75). Sistemik JİA’da genellikle üveit görülmez.

Sistemik JİA’lı hastalarda belirgin lökositoz, CRP, ferritin, Compleman 3 ve 4 (C3, C4) düzeylerinde yükselme, yaygın olarak normositik normokrom veya mikrositik hipokrom kronik hastalık anemisi görülür. Hastaların hemen tamamında ANA ve RF negatif, ESH belirgin olarak yüksek (>100 mm/saat) saptanır. Sistemik JİA tanısı bir dışlama tanısıdır. Klinik olarak konulur ve laboratuvar bulguları ile desteklenir. Hastalığın başlangıcında, özellikle yüksek ateş ve sistemik enflamasyon dışında herhangi bir belirti veya semptomların olmadığı durumlarda Sistemik JİA tanısı koymak zordur. Bu hastalar olası malignite, inflamatuvar barsak hastalığı, diğer bağ dokusu hastalıkları (SLE gibi) veya vaskulitler (poliarteritis nodosa, Kawasaki hastalığı gibi) açısından değerlendirilmelidir (70).

Sistemik JİA'lı hastaların yaklaşık %10'da hastalığın erken döneminde makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişebilir (76). Sistemik JİA hastalarında MAS gelişmesine yatkınlık primer Hemofagositik lenfositosis (HLH) görülen sitolitik yolak defektleri ile ilişkili olabilir. Bu hastalarda HLH ilişkili genlerde (PRF1, MUNC13-14, LYST, STXBP) heterozigot mutasyonlar ve artmış proinflamatuar sitokin seviyeleri saptanmıştır (77-79). Aynı zamanda EBV gibi viral enfeksiyonlar, NSAİİ, altın preparatları ve sulfosalazin gibi ilaçlar MAS gelişimini tetikleyebilir (80). MAS hayatı tehdit edici bir durumdur. Mortalite oranı %8-22 arasında değişir. MAS'da dirençli ateş, purpura, mukozal kanama, lenfadenopati, hepatosplenomegali, SSS tutulumu bulguları, çoklu organ yetmezliği bulguları görülürken, ESH, fibrinojen, lökosit, trombosit sayısı düşer, transaminazlar, trigliserit ve D-dimer yükselir. Kemik iliği aspirasyonu ve doku biyopsisinde hemofagositoz gösterilir (74). Tablo 2.4'de MAS tanı kriterleri görülmektedir (81).

Tablo 2.4. Makrofaj Aktivasyon Sendromu tanı kriterleri (EULAR 2016)

sJIA tanısı varsa veya şüpheleniliyorsa
• Ateş • Serum ferritin > 684 ng/ml
ve aşağıdakilerden ikisinin varlığı
• Trombosit sayısı $\leq 181 \times 10^9/L$ • AST >48 U/L • Trigliserid >156 mg/dl • Fibrinojen ≤ 360 mg/dl

EULAR: European League Against Rheumatism; **JİA:** Juvenil idiyopatik artrit;

MAS erken ve acil tedavi gerektiren bir komplikasyondur. Tedavide pulse intravenöz (iv) metilprednizolon, siklosporin, anti IL-1 tedavi önerilmektedir (70,82).

2000'li yıllardan önce yapılan çalışmalarda JİA'da ölüm oranı %2-4 olarak saptanmıştır. Bunların büyük çoğunluğunu sistemik JİA oluşturur. Avrupa ülkelerinde ölüm nedeninin sıklıkla amiloidoza, ABD'de ise kortikosteroid kullanımı ile ilişkili

enfeksiyonlara bağılı olduğu bildirilmektedir. Günümüzde ise JİA ilişkili ölüm oranı %0,5 olarak bildirilmekte, bunların çoğunu sistemik JİA'lı hastalar oluşturmaktadır (70,83).

2.7.4. Entezit İlişkili Artrit

Entezit İlişkili Artrit (EİA) hem JİA hemde juvenil spondiloartropati özelliklerini taşır. Tablo 2.5'de ILAR sınıflandırmasına göre entezit ilişkili artrit tanı kriterleri gösterilmiştir (84).

Tablo 2.5. Entezit İlişkili Artrit için ILAR tanı kriterleri

Entezit İlişkili Artrit
Artrit ve entezit veya Artrit veya entezitle birlikte aşağıdakilerden en az ikisi:
• Sakroiliyak eklem hassasiyeti ve/veya inflamatuvar lumbosakral ağrı • HLA-B27 pozitifliği • Ailede birinci derece akrabalarda HLA-B27 pozitifliği ile ilişkili hastalık (Ankilozan spondilit, Entezit ilişkili artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile birlikte sakroileit, reaktif artrit) • Akut semptomatik anterior üveit • >6 yaş erkekte artrit
Dışlama kriterleri:
• Hastada veya birinci derece akrabalarında psöryazis, İgM RF, Sistemik JİA, iki JİA kategorisine dahil olan artrit

ILAR: International League of Associations for Rheumatology; **JİA:** Juvenil idiyopatik artrit; **RF:** romatoid faktör.

JİA'lı çocukların %8,6-18,9'da EİA olduğu bildirilmektedir (54, 84, 85). 10-13 yaş arası erkeklerde daha sıktır (84). En önemli özellikleri RF, ANA negatif olmaları, entezopati ve alt ekstremitelerde artrit olmalarıdır (86).

Hastaların yaklaşık %60-80’de entezit görülür. Entezit en sık aşıl tendonunda ve tarsal alandadır. Diz, ayak ve topuk ağrısı sıktır (87). Artriti ateşli hastalıklar veya travma tetikleyebilir. Hastalığın başlangıcında en sık tutulan eklemler diz, metatarsal eklemler ve ayak bileği iken, hastalık seyrinde bu eklemlere ilaveten kalça ve lubmosakral vertebra eklemleri de tutulur. Periferik eklem tutulumu sıklıkla asimetrik ve oligoartiküler tiptedir (88).

Aksiyal iskelet (vertebra ve sakroiliyak eklem) eklem tutulumu hastalığın başlangıcında nadir görülse de ilerleyen 5-10 yıl içinde ortaya çıkar (89). Sakroileit veya AS belirleyicileri HLA-B27, DRB1*04, erkek cinsiyet, semptomların başlangıç yaşı, aile öyküsü, poliartrit, entezit, kalça tutulumu, aksiyal tutulum ve psöriazistir (90).

Uveit, atlantoaksiyal subluksasyona bağlı nörolojik bulgular, aort yetmezliği, kalp blokları, IgA nefropatisi ve böbrekte NSAİİ’ a bağlı papiller nekroz görülebilir. Akut semptomatik üveit entezit ilişkili hastaların %10-20’de ve çoğunlukla tek taraflı ve ataklar halinde görülür. Bazen eklem yakınmalarında önce meydana gelebilir. Akut anterior üveitin HLA-B27 pozitifliği olan hastalarda gelişme olasılığı daha yüksektir. Hastaların yaklaşık %60-80’de HLA-B27 pozitifliği görülür ve kötü prognozla ilişkilendirilir (84, 91)

Başlangıç farmakolojik tedavi olarak NSAİİ’ lar önerilir (92). Kortikosteroidler şiddetli hastalığı olanlarda kısa süreli olarak kullanılır. Büyük eklemlere İAS uygulanabilir (93). Sulfosalazinin hastalığı kontrol altına almada etkili olduğu gösterilmiştir (94). Entezit ve artrit tedavisinde TNF inhibitörleri etkili ve güvenilirdir. TNF inhibitörlerinin hastalık modifiye edici ilaçlara dirençli periferik hastalıkta veya aksiyel hastalıkta kullanılması önerilmektedir (95).

Entezit ilişkili artrit prognozu değişkendir. Artropati yineleyebilir veya tam ya da parsiyel remisyon gelişebilir. Eklemlerde sekel oluşma oranı diğer JİA tiplerine göre oldukça azdır. Yapılan çalışmalarda hastaların %44’ün remisyona girdiği, %40’da ise 10 yıl içerisinde AS geliştiği bildirilmektedir (96).

2.7.5. Juvenil Psöriyatik Artrit

Juvenil psöriyatik artrit (JPsA), artrit ve psöriyazis veya artrite eşlik eden daktilit, tırnaklarda pitting/onikoliz, birinci derece akrabalarda psöriyazis gibi bulgulardan en az ikisinin olması durumu olarak tanımlanır. Tablo 2.6’da ILAR Juvenil Psöriyatik artrit tanı kriterleri gösterilmiştir (97).

Tablo 2.6. Juvenil Psöriyatik Artrit için ILAR tanı kriterleri

Juvenil Psöriyatik Artrit
Artrit ve psöriyazis veya Artrit ile birlikte aşağıdakilerden en az ikisi:
• Daktilit • Tırnaklarda pitting veya onikoliz • Ailede birinci derece akrabalarda psöriyazis öyküsü
Dışlama kriterleri:
• HLA-B27 pozitif erkeklerde 6 yaştan sonra başlayan artrit • Ankilozan spondilit, Entezit ilişkili artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile birlikte sakroileit, reaktif artrit, akut anterior üveit veya birinci derece akrabalarda bu hastalıklardan birinin öyküsü • RF pozitifliği • Sistemik JİA • ≥ 2 JİA kategorisine dahil olan artrit

ILAR: International League of Associations for Rheumatology; **JİA:** Juvenil idiyopatik artrit; **RF:** romatoid faktör.

Juvenil psöriyatik artrit insidansı ve prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte tüm JİA olgularının yaklaşık %5-10’unu oluşturmaktadır. JPsA okul öncesi ve orta-geç okul döneminde pik yapar. Bir yaşından önce nadirdir. Kızlarda daha sıktır (98,99).

Juvenil psöriyatik artrit klinik olarak heterojen hastalıktır (100). Erken yaşta pik yapan hastalık daha çok kızlarda görülür. Bu hastalarda daktilit ve ANA pozitifliği sıktır. Erken başlangıçlı oligoartiküler JİA ile benzerlik gösterir. Ancak bu hastalarda

daktilit ve küçük eklem tutulumu yeterli tedavi edilmediğinde poliartiküler hastalığa ilerleme eğilimindedir. Daha büyük yaşta pik yapan grupta ise cinsiyet farkı yoktur, yetişkin psöriyatik artrite benzer. Entezit ve aksiyal hastalığa eğilim gösterir (101,102).

Juvenil psöriyatik artritte eklem tutulumu hastaların %60-80'de görülür. Genellikle küçük eklemleri tutan asimetrik oligoartrit tarzındadır. En sık tutulan eklem diz eklemidir, ardından ayak bileği ve %10 ila %30 arasında kalça eklem tutulumu görülür (101,103). Etkin tedavi almayan hastalarda poliartiküler progresyon yaygındır. Distal interfalangeal eklem tutulumu JPsA için tipiktir. Genellikle bir veya birkaç parmağın hem metakarpofalangeal hem proksimal interfalangeal hemde distal interfalangeal eklemi tutulur ve klasik "sosis parmak" görüntüsü ortaya çıkar. Hastaların %20-30'da bu klinik tablo vardır. Etkilenen parmak tırnaklarında pitting, renk değişikliği, subungal hiperkeratoz ve onikoliz gibi değişiklikler görülür. Bu değişiklikler hastaların yaklaşık %50-80'ne eşlik eder (97, 104).

Psöriyazisin tipik deri bulguları hastaların %40-60'da görülür. Çoğunlukla psöriyazis plakları eklemlerin dış ekstansor yüzeyinde, kulak arkasında, perine ve saçlı deride bulunur ve klasik vulgaris şeklindedir. Pustular ve eritrodermik formlar nadirdir (105).

Hastaların %15'de üveit görülür. Üveit ANA pozitif olgularda daha sıktır. Hastaların yaklaşık yarısında ANA pozitif saptanır (106).

2.8. TANI

Juvenil idiyopatik artrit tanısı klinik bulgulara dayanır. Hastalığın spesifik tanı testi mevcut değildir. Laboratuvar testleri klinik tanıyı desteklemek, enflamasyonu kanıtlamak, hastalığın patogenezi anlamak, tedavinin yan etkilerini takip etmek ve sonuçları tahmin etmek için kullanılmaktadır (1).

JİA'lı hastalarda lökositoz, trombositoz, ESH ve CRP yüksekliği gibi akut faz yanıtının göstergeleri, hafif ve orta derecede genellikle normokrom, normositer anemi görülebilir. ESH hastalığın aktivitesini değerlendirmede ve hastalık izleminde önemlidir. >20 mm/saat anlamlı olarak yüksek kabul edilir. CRP genelde hastalığın

akut döneminde yüksek bulunur. Yapılan çalışmalarda aktif sinovitin değerlendirilmesinde ESH'in CRP'ye göre daha duyarlı olduğu saptanmıştır (107).

Enflamasyonun varlığını veya yokluğunu göstermede, aynı zamanda nüks olasılığını tahmin etmede çok yaygın olmamakla birlikte serum amiloid A veya kalprotektin seviyeleri de ölçülmektedir (108).

Juvenil idiyopatik artritli hastaların %5-10'da İgM RF pozitifliği saptanır. RF pozitifliği çocuklarda kronik artrit dışında birçok hastalıkta da saptanabilir. Tanıdan çok ILAR sınıflandırma kriterlerinin önemli bir bileşeni ve kötü prognoz göstergesi olarak kullanılmaktadır (1).

Anti Nükleer Antikor daha çok küçük kız çocuklarında pozitif saptanır. Sistemik JİA ve EİA'lı erkeklerde daha nadirdir. Oligoartritli ve üveiti olan kızlarda prevalansı %65-85 arasındadır. Bu nedenle ANA, hastalık tanısının desteklenmesinde ve üveit açısından risk altında olan hastaların tanımlanmasında önemlidir. Ancak ANA, sağlıklı bireylerde ve diğer kas-iskelet yakınmaları olan çocuklarda da pozitif olabileceği için, JİA tanısında iyi bir tarama testi değildir (109).

Juvenil İdiyopatik Artritli hastalarda sinoviyal sıvı analizinin tanısal amaçlı yapılmasına gerek yoktur, ancak, septik artritlen ayırıcı tanı için yapılabilir. Sinoviyal sıvıda polimorfonükleer ve monokükleer lökosit sayısı artmıştır (1).

2.9. TEDAVİ

Juvenil İdiyopatik Artrit tedavisi çocuk romatoloji uzmanı, göz hekimi, fizik tedavi uzmanı, çocuk psikiyatristinden oluşan ekip tarafından yönetilmelidir. Tedavi, hasta ve aile eğitimi, ilaç tedavisi, fizik tedavi ve cerrahi tedaviye kadar geniş bir spektrumu ele alır. Tedavinin amacı ağrının ve enflamasyonun kontrol altına alınması, uzun vadede remisyonun sağlanması, komplikasyonların önlenmesi, tedaviye bağlı komplikasyonların azaltılması, normal fiziksel ve psikolojik büyüme-gelişiminin sağlanmasıdır. Tedavi hastalığın tipine, prognozuna ve hastanın tedaviye yanıtına göre planlanır.

Tedavide NSAİİ'lar, kortikosteroidler, metotreksat ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (1).

2.9.1. NSAİİ

Juvenil İdiyopatik Artrit tedavisinde başlangıç tedavi NSAİİ'ları içerir. NSAİİ'lar düşük dozlarda analjezik etki gösterirken yüksek dozlarda siklooksijenaz enzimini inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir. Böylece ağrı ve enflamasyonu kontrol altına alırlar. Sık kullanılan NSAİİ'lar İbuprofen, İndometazin, Tolmetin, Naproksen Sodyumdur. Genellikle ikinci bir ilaç eklenmeden 4-8 hafta kullanılır. Oligoartiküler JİA'da tek başına remisyon sağlayabilirken, diğer alt gruplarda ek tedavilere ihtiyaç vardır. Yan etkileri gastrit, gastrointestinal kanama, daha az sıklıkta hepatik, renal ve santral sinir sistemine (SSS) ait etkilerdir. Yüksek doz NSAİİ alan hastalar gaitada gizli kan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından 3-6 aylık aralarla izlenmelidir (1).

2.9.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler sistemik ve intraartiküler tedavide kullanılmaktadır. Antiinflamatuvar etkileri kortikosteroidlerin en önemli tedavi edici özelliklerindendir. Fosfolipaz A enzimini inhibe ederek araşidonik asit oluşumunu engeller, böylece prostoglandin, tromboksan ve prostosiklin oluşumunu önleyerek enflamasyonu baskılar. Enflamasyon bölgesinde sıklıkla bulunan kızarıklık, sıcaklık, gerginlik ve şişlik gibi belirtilerini etkin biçimde ortadan kaldırırlar. NSAİİ tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan, sınırlı eklem tutulumu olan oligoartiküler JİA'lı hastalarda İAS etkin tedavi olarak önerilmektedir. İAS tedavisi enfeksiyon, protez, artroskopi, cerrahi girişim uygulanmış hastalarda ve hipersensitivite durumunda kontrendikedir.

Sistemik bulguların varlığında, MAS tedavisinde ve kronik üveit tedavisinde oral veya parenteral kortikosteroid tedavisi kullanılır. Uzun süreli kullanımda hiperglisemi, hipertansiyon, iatrojenik Cushing sendromu, katarakt, osteoporoz, enfeksiyonlara eğilim, büyüme geriliği gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır (43,70).

2.9.3. Metotreksat

Metotreksat folik asit analogu olup, dihidrofolik asit reduktaz inhibitörüdür. T ve B lenfosit proliferasyonu, antikor sentezi, lökotrien yapımı ve IL-1, IL-6, IL-8, TNF alfa aktivitesini inhibe ederek etki gösterir. Sekiz haftalık NSAİİ tedavisine yanıt vermeyen, çok sayıda eklem tutulumu olan ve ileri derecede eklem fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tercih edilir. Haftada bir kez s.c veya p.o yolla kullanılır.

Sık görülen yan etkileri stomatit, diare, abdominal ağrı, transaminaz yüksekliğidir. Nadiren kemik iliği depresyonu ve megaloblastik anemi gelişebilir. En önemli yan etkisi hepatik fibrozistir. Metotreksat kullanan hastalarda 4 haftada bir karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı yapılması önerilir (51, 62, 80).

2.9.4. Biyolojik Ajanlar

Juvenil İdiyopatik Artritli hastaların tedavisinde son yıllarda kullanılan biyolojik ajanlar sadece hastalık aktivitesinin baskılanmasında değil, hastalığa bağlı gelişebilecek hasarların önlenmesinde ve hastaların yaşam kalitesinde önemli iyileşmeler sağlamıştır. Hastalık modifiye edici ilaçlarla yanıt alınamayan yada yetersiz yanıt alınan hastalar biyolojik ilaç tedavisi için aday kabul edilir. En sık kullanılan biyolojik ajanlar TNF-alfa inhibitörleri (Etanersept, İnfliksımab ve Adalimumab), IL-1 inhibitörleri (Anakinra, Kanakinumab, Rilonasept), IL-6 inhibitörleri (Tosilizumab) ve Rituksımabdır (1,51).

Etanersept pediatrik kullanımı için onaylanan ilk anti-TNF ajandır. Solubl TNF reseptörünün İgG1 ile çiftleşmiş kimerik bir molekülüdür. Metotreksat tedavisine yanıt alınmayan ekstended oligoartiküler JİA ve poliaritiküler JİA da daha sık kullanılır. Anti-TNF ajanların çocuklarda tolereansı iyi olmakla birlikte uzun süreli tedavi alanlarda yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. En sık görülen yan etkiler enjeksiyon yeri reaksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları, nadiren baş ağrısıdır. Anti-TNF ilaç kullanan hastalarda tüberküloz reaktivasyonu bildirilmiştir. Hastalar tedavi öncesinde ve izlemde mutlaka tüberküloz açısından taranmalıdır (51,110)

İnflksimab kimerik monoklonal anti-TNF α antikorudur. Sistemik JİA'da ve konvansiyonel tedaviye dirençli olgularda önerilir. JPsA, AS ve üveitte kullanılır. Üveit tedavisinde etanersepte göre daha etkilidir, ancak etanerseptle karşılaştırıldığında yan etkilerinin daha fazla olduğu görülmüştür. Enfeksiyonlar; inflksimab tedavisinde dikkat edilmesi gereken bir konudur (70,84).

Adalimumab insan monoklonal anti-TNF α antikorudur. Etanersept ve inflksimaba dirençli hastalarda yararlı olduğu görülmüştür. Diğer tüm anti-TNF ajanlar gibi immünsüpresyon riski taşıdığından hastalarda canlı virüs aşıları rölatif olarak kontrendikedir. Hastalar tedavinin başlangıcında ve izlemde tüberküloz yönünden kontrol edilmelidir (111).

Anakinra IL-1 inhibitörüdür. IL-1 proinflamatuvar prostoglandinler kadar IL-6 ve TNF α gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerinde üretimini tetikler. Sistemik JİA tedavisinde anakinraya yanıt daha iyidir. En sık görülen yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonudur (51,112)

Tosilizumab IL-6 inhibitörüdür. IL-6 bir proinflamatuvar sitokindir ve sistemik JİA'da artar. IL-6'nın artması karaciğerden akut faz reaktanlarının salınımına, B-hücrelerin maturasyonuna ve T-hücrelerin aktivasyonuna yol açar. IL-6 düzeyleri ateş, hastalık aktivitesi ve trombosit sayısı ile koreledir. Özellikle yüksek doz steroid ile kontrol edilemeyen sJIA'lı hastalarda kullanımı önerilmektedir.

Rilonacept IL-1 tip 1 reseptör ile Fc IgG1r füzyon proteinidir. IL-1 aktivitesini bloke eder. Kanakinumab insan monoklonal antikorudur. IL-1 β biyoaktivitesini nötralize eder, 2 haftada bir SC uygulanır.

Abatacept, insan sitotoksik T-lenfosit ile ilişkili antijen-4 (CTLA-4)'ün IgG1'in Fc domainine bağlayan çözünür bir füzyon proteinidir.

T hücrelerin kostimulasyonunu önler. Anti-TNF α tedavisine cevap alınamayan hastalarda alternatif ilaç olarak kullanılabilir (51, 70, 84).

2.10. PROGNOZ

Juvenil idiyopatik artrit çocukluk çağında edinilmiş fonksiyon yetersizliklerinin ve hayat kalitesinde azalmanın önemli nedenlerinden biri olmakla birlikte, hastalık şiddetinin belirlenmesi, yeterli ve etkin tedavi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve tedavi değişikliklerinin zamanında yapılması durumunda komplikasyonların en aza indirilmesi ve hayat kalitesinin artırılması mümkündür. Uzun süre tedavi edilmeyen hastalarda hastalığın yıkıcı sonuçlarına gelişmiş ülkelerde nadir olarak rastlansa da bu sonuçlar gelişmekte olan ülkelerde daha yaygın görülmektedir (1).

Wallace ve Levinson hastalık başlangıcından 15-20 yıl sonra hastaların %17'sinin Steinbrocker fonksiyonel sınıf III-IV arasında olduğunu (yatağa bağlı), %45'inin ise aktif hastalığı olduğunu bildirmişlerdir. Tablo 2.7'de Romatoid Artritli hastaların fonksiyonel sınıflandırılması gösterilmiştir (113).

Tablo 2.7. JİA'lı hastaların fonksiyonel sınıflandırması

Sınıf	Fonksiyonel beceri
I	Tam fonksiyonel beceri
II	Sınırlı hareketlilik/normal aktivite için yeterli fonksiyonel beceri
III	Kısıtlanmış özbakım
IV	Yatağa veya tekerlekli sandalyeye bağımlı

JİA Juvenil idiyopatik artrit;

Peterson ve ark.'nın 1997 yılında yayınlanan bir çalışmasında 25 yıllık takip sonunda, hastalarda engellilik, vücut ağrısı, yorgunluk, azalmış fiziksel aktivite oranlarının kontrol grubundan yüksek ve %66'da aktif hastalığının devam etmekte olduğu ve bunların %16'sını düzenli takipte olmayan hastaların oluşturduğu bildirilmektedir (114).

Yapılan erken çalışmalarda kronik artritli çocuklarda ölüm oranı %1 ila %4 arasında saptanmıştır. Günümüzde hastalığa bağlı ölüm oranı Avrupada <%1, Kuzey Amerikada <%0,3' tür. Başlıca komplikasyonlar amiloidoz ve enfeksiyonlardır (115).

2.11. HASTALIK AKTİVİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Juvenil idiyopatik artrit uzun dönem sekellerin, büyüme gecikmesinin ve eklem hasarının önemli nedenlerinden biri olmakla birlikte günümüzde tedavi olanaklarının gelişmesi hastaların daha erken remisyon olasılığını ve uzun vadeli sonuçların iyileşmesine dair ümitleri arttırmıştır (116, 4).

Klinik pratikte yeni tedavilerin etkilerini güvenilir şekilde araştırmak ve en uygun şekilde kullanımını sağlamak için hastalık aktivitesindeki değişiklikleri gözlemlemek önemlidir. JİA'nın heterojen bir hastalık grubu olması ve hastalık aktivitesini değerlendirmede sadece bir ölçümün yetersiz kalması nedeni ile son on yılda hastalık aktivitesini değerlendirmek amaçlı birkaç yöntem geliştirilmiştir. Ancak klinik pratikte hızlı, kolay ve hastayı tam olarak değerlendirebilecek ölçüt halen geliştirilememiştir (4).

2009 yılında hastalık aktivitesini değerlendirmek için geliştirilen skarlama sistemi (Juvenil Arthritis Disease Activity Score [JADAS]) JİA'ya özgüdür ve dört parametreden oluşur.

1. VAS-Klinisyen
2. VAS-Hasta/aile
3. Aktif eklem sayısı: aktif eklem; eklem şişliği, eklemde hassasiyet/ağrı ve hareket kısıtlılığı olarak tanımlanır.
4. Eritrosit sedimantasyon hızı: ESH 0-10 skalasına uygun olarak ESH (mm/saat)-20/10 formülü ile hesaplanır. ESH <20 ise skor 0, >120 ise skor 10 olarak değerlendirilir.

JADAS geliştirilirken puanlama bileşenlerinin ACR ‘pediatrik core set’ kriterlerinden seçildiği görülmektedir. Yalnız ACR kriterlerinden ikisi; hastanın fonksiyonel durumu ve hareket kısıtlılığı bulunan eklem sayısı, fonksiyonel ve yapısal hasardan etkileneceği düşünülerek JADAS’a dahil edilmemiştir.

Klinisyen ve hasta/aile VAS 0-10 arasında (0=aktivite yok, 10=maksimum aktivite) değerlendirilir.

Eklem sayısına bağlı olarak (71, 27 veya 10 aktif eklem) JADAS71, JADAS27 veya JADAS 10 geliştirilmiştir. JADAS 10’da 10’dan fazla eklem etkilenmişse de aktif eklem sayısı 10 puandır. JADAS27, servikal vertebra, dirsek, el bileği, metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal, kalça, diz ve ayak bileği eklemlerinin toplam sayısından oluşur. JADAS71’de ise eklem sayısı sınırlı değildir (117).

Nordal ve ark. ESH yerine CRP’yi kullanarak JADAS-CRP geliştirmiştir. JADAS-CRP orijinal JADAS gibi hesaplanır ve onunla uyumludur (118).

McErlane ve ark. klinik pratikte rutin olarak ESH ölçümlerinin gerekli olmadığını göz önünde bulundurarak, skorun ESH’sız üçlü klinik versiyonunu test etmiş ve modifiye skoru JADAS 3-10, JADAS 3-27 ve JADAS 3-71 olarak adlandırmışlardır. Ancak kargaşa oluşturmaması için klinik-JADAS olarak isimlendirmişlerdir. Klinik-JADAS özgün JADAS’la korele bulunmuştur (119).

JADAS yukarıda tarif edilen dört bölümün aritmetik toplamı ile hesaplanmaktadır. Total JADAS skor aralıkları JADAS 10 için 0-40, JADAS 27 için 0-57, JADAS 71 için ise 0-101 olarak belirlenmiştir. Tablo 3.1’de JADAS sürümlerinin skor aralıkları görülmektedir.

Tablo 2.8. JADAS sürümleri (117)

JADAS Versiyonları	Klinisyen VAS	Hasta/aile VAS	Aktif eklem sayısı	Akut faz reaktanları	Skor Aralığı
JADAS					
• JADAS10	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-10	ESH (0-10)	0-40
• JADAS27	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-27	ESH (0-10)	0-57
• JADAS71	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-71	ESH (0-10)	0-101
JADAS-CRP					
• JADAS10-CRP	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-10	CRP (0-10)	0-40
• JADAS27-CRP	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-27	CRP (0-10)	0-57
• JADAS71-CRP	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-71	CRP (0-10)	0-101
cJADAS					
• cJADAS10	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-10	-	0-30
• cJADAS27	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-27	-	0-47
• cJADAS71	0-10 cm VAS	0-10 cm VAS	0-71	-	0-91

JADAS: Juvenil Arthritis Disease Activity Score; **VAS:** Vizüel analog skala; **ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı; **CRP:** C-reaktif protein;

JADAS skorları hastalığın seyrini takip etmek için uygundur. Ancak düşük, orta ve yüksek hastalık aktivitesinin de tanımlanması ihtiyacına istinaden Consolaro ve ark. JADAS cut-off değerleri geliştirmişlerdir. Cut-off değerleri JADAS sürümleri ve JİA alt grupları için tanımlanmıştır. Tablo 3.2’de oligo ve poliartiküler JİA’da hastalık aktivitesi için JADAS cut-off değerleri gösterilmiştir (120,121).

Tablo 2.9. JADAS sürümlerine göre hastalık aktivitesi cut-off değerleri

Hastalık aktivitesi	JADAS 10/71	JADAS 27	cJADAS 10
Oligoartrit			
İnaktif hastalık	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Düşük hastalık aktivitesi	1.1-2	1.1-2	1.1-1.5
Orta hastalık aktivitesi	2.1-4.2	2.1-4.2	1.51-4.0
Yüksek hastalık aktivitesi	>4.2	>4.2	>4.0
Poliartrit			
İnaktif hastalık	≤ 1	≤ 1	≤ 1
Düşük hastalık aktivitesi	1.1-3.8	1.1-3.8	1.1-2.5
Orta hastalık aktivitesi	3.9-10.5	3.9-8.5	2.51-8.5
Yüksek hastalık aktivitesi	>10.5	>8.5	>8.5

JADAS: Juvenil Arthritis Disease Activity Score;

* **JADAS Sistemik JİA ve EİA için de kullanılmaktadır. Ancak geçerliliği bu gruplarda değerlendirilmemiştir.**

Kantitatif ölçütlerin kullanılması hasta popülasyonlarının karşılaştırılmasının güvenilirliğini arttırması yanı sıra yeni tedavi protokollerinin etkinliğinin araştırılmasında da yarar sağlar.

2.12.TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Juvenil idiyopatik artritli hastalarda tedaviye yanıt ve hastalık seyrinde iyileşmeyi tanımlamak için 1997 yılında Gianni ve ark. tarafından ‘pediatrik core set’ kriterlerinden yararlanılarak Pediatrik ACR (PedACR) yanıt değerlendirme ölçütleri geliştirilmiştir (6). JİA tedavisinde kullanılan ilaçların etkinlik değerlendirmeleri bu kriterlere göre yapılmaktadır.

Pediatrik Core Set kriterleri:

1. VAS-Klinisyen
2. VAS-Hasta/aile

3. Hastanın fonksiyonel durumu
4. Aktif eklem sayısı
5. Hareket kısıtlılığı bulunan eklem sayısı
6. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

Hastaların tedaviye yanıtlarına göre PedACR 30, 50, 70, 90 olarak tanımlanmıştır.

PedACR 30: Yukarıdaki 6 kriterden en az 3'ünde %30 iyileşme olması ve bir kriterde %30'dan daha fazla kötüleşme olmaması durumunda ACR yanıtı sağlanmış olarak değerlendirilir. 2000'li yıllarda ACR30 yanıtına ulaşılması tedavi etkinliğinde yeterli bulunmadığından ACR 50, 70, 90 yanıtları kullanılmaya başlanmıştır.

PedACR 50: Yukarıdaki 6 kriterden en az 3'ünde %50 iyileşme olması ve bir kriterde %30'dan daha fazla kötüleşme olmaması

PedACR 70: Yukarıdaki 6 kriterden en az 3'ünde %70 iyileşme olması ve bir kriterde %30'dan daha fazla kötüleşme olmaması

PedACR 90: Yukarıdaki 6 kriterden en az 3'ünde %90 iyileşme olması ve bir kriterde %30'dan daha fazla kötüleşme olmaması durumunda PedACR 90 yanıtı sağlanmış olarak değerlendirilir (117).

Pediyatrik ACR yanıt kriterleri hastalık seyrindeki değişiklikleri vurgulamak ve hastalık aktivitesindeki klinik iyileşmeyi değerlendirmek için önemli bir araçtır. Klinik çalışmalarda yeni tedavinin etkinliğini aynı zamanda diğer tedavilerle ve plasebo ile karşılaştırılmasını değerlendirmede ideal yöntem olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte hesaplama yönteminden dolayı bu ölçüt hastaların klinik araştırmanın başlangıcında ya da sonunda gerçek hastalık aktivitesinin ölçülmesini veya hastaların tedavi yanıtlarının karşılaştırılmasını sağlayamaz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalında ILAR kriterlerine göre tanı alan ve takip edilen Juvenil idiyopatik artritli hastalarda yapılmıştır. Hastaların dosyaları ve bilgisayar kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir (takip formu Ek-1’de sunulmuştur). Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (Karar No: 21-1309-17. 25 Aralık 2017).

3.2. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ VE ÇALIŞMANIN YÜRÜTÜLMESİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalında tanı alan ve takip edilen 1-18 yaş arası JIA’lı 105 hastanın dosyası incelendi. Takip süresi en az bir yıl olan, düzenli takipleri yapılan 95 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların önceden hazırlanmış takip formuna uygun olarak, adı/soyadı, doğum tarihi, cinsiyeti, tanı yaşı, aile öyküsü, takip süreleri, başvuru anında, 3.ay, 6. ve 12. ay takiplerindeki yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulgularından ESH, CRP, ANA, RF, HLA-B27 verileri ve takip süresince aldığı tedaviler kaydedildi. JADAS10 skorlaması ile başvuruda ve izleyen 3., 6. ve 12. aylarda hastalık aktiviteleri ve PedACR 30, 50, 70, 90 ile tedavi yanıtları değerlendirildi.

Hastaların tüm tetkikleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında çalışılmıştır. ESH fotometrik yöntemle, CRP ve RF nefelometrik yöntemle, ANA ELİSA yöntemi ile, HLA-B27 PCR sekansa spesifik primer SSP yöntemi ile çalışılmıştır.

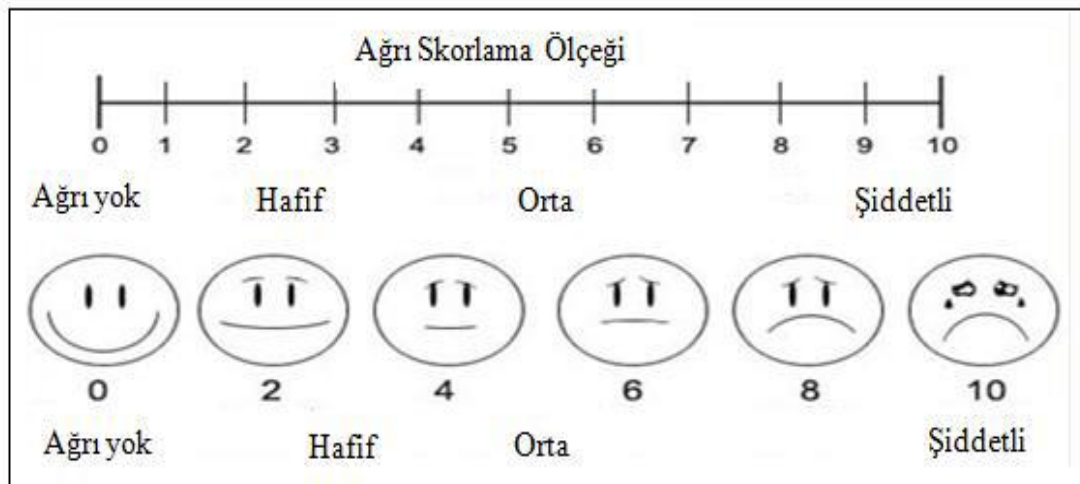
CRP >1 mg/ml, ESH >20 mm /saat, ANA $\geq$ 1/100, RF> 10 IU pozitif kabul edilmiştir.

Hastaların tanısı ve sınıflandırılması ILAR JİA tanı kriterlerine göre yapılmıştır (10).

Başvuruda ve 3.,6. ve 12. ay muayenelerinde saptanmış olan Vizüel Analog Skala (VAS) klinisyen ve hasta/ebeveyn puanları kayıt edildi. Dosyasında VAS hasta/ebeveyn puanlaması olmayan hastaların VAS puanlaması, hasta kontrole geldiğinde geriye doğru durum değerlendirmesi yapılarak oluşturuldu.

3.2.1. Vizüel analog skala

Küçük çocuklar ağrıyı çeşitli şekillerde ifade etmeye çalışırlar ancak ağrının şiddetini yeterince tanımlayamazlar. Bu nedenle çocuğun zihinsel gelişimine daha az bağımlı olan değerlendirme yöntemleri kullanılmalıdır. Vizüel Analog Skala bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır. VAS uçları “ağrı yok” ve “şiddetli ağrı” olarak işaretlenmiş 10 cm’lik çizgiden ve çizgi altındaki resimlerden oluşmaktadır. VAS-Klinisyen: 0-10 arası puanlama ile hastalık durumunun klinisyen tarafından değerlendirilmesidir. En kötü puan 10’dur. VAS-hasta/ebeveyn: 0-10 arası puanlama ile hastanın kendisinin durumunu değerlendirmesidir. Sekiz yaş altı çocuklarda değerlendirmeyi ebeveynleri yaparlar. En kötü puan 10’dur. Şekil 3.1’de Vizüel Analog Skala gösterilmiştir.



Şekil 3.1. Vizüel Analog Skala (VAS)

Hastaların başvuru anında ve 3., 6., 12.ay takiplerinde hastalık aktivite skoru (JADAS) hesaplandı.

Hastalık aktivitesini değerlendirmek amaçlı JADAS10 ölçütü kullanıldı. Total JADAS10 skor aralığı 0-40 olarak belirlenmiştir. Hastaların JADAS10 puanlamalarına göre hastalık aktiviteleri; inaktif hastalık, düşük hastalık aktivitesi, orta hastalık aktivitesi ve yüksek hastalık aktivitesi olarak belirlendi (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Hastalık aktivitesi dereceleri için JADAS-10 cutoff değerleri

Hastalık Aktivitesi	JADAS-10
Oligoartrit	
İnaktif hastalık	≤1
Düşük hastalık aktivitesi	1.1-2
Orta hastalık aktivitesi	2.1-4.2
Yüksek hastalık aktivitesi	>4.2
Poliartrit	
İnaktif hastalık	≤1
Düşük hastalık aktivitesi	1.1-3,8
Orta hastalık aktivitesi	3,9-10,5
Yüksek hastalık aktivitesi	>10,5

JADAS10 Juvenil Arthritis Disease Activity Score 10;

Hastaların tedavi yanıtları PedACR 30, 50, 70 ve 90 ölçütleri kullanılarak değerlendirildi. Hedef ACR yanıtı 3. ayda PedACR 30'a, 6. ayda PedACR 50'ye, 12. ayda PedACR 70'e ulaşılması kabul edildi.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Verilerin analizi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Bilim Dalı'nda IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik programı ile yapıldı.

Sürekli verilere ilişkin tanımlayıcı istatistiklerde ortalama±standart sapma (SD), ortanca, minimum, maksimum değerleri, kesikli verilerde ise yüzde değerleri verildi. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro Wilk testi kullanıldı. İki grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerde Bağımsız Örneklem T testi ile, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise “Mann Whitney U” analizi ile yapıldı.

Nominal değişkenlerin karşılaştırılmasında (çapraz tablolarda) Ki-Kare ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Farklı zamanlarda ölçülen değişkenlerin zamanlara göre farklılığının incelenmesinde Friedman testi ile değerlendirme yapıldı.

İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. ÇALIŞMA GRUBUNUN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji BD’da takip ve tedavisi yapılan JİA tanılı 95 hastanın yaş ortalaması $8,55 \pm 4,85$ yıl, 58 (%61)’i kızdı. Hastaların 58 (%60)’i oligoartiküler, 21 (%22)’i poliartiküler, 6 (%6,3)’sı sistemik JİA, 7 (%7,3)’si entezit ilişkili artrit, 3 (%3,1)’ü psöriyatik artrit tanısı ile izlenmekteydi. Tablo 4.1’de hastaların JİA alt gruplarının demografik verileri görülmektedir.

Tablo 4.1. Hastaların JİA alt gruplarına göre demografik özellikleri

CİNSİYET/ TANI YAŞI	Tüm JİA alt grupları	GRUPLAR						
		Persistan Oligoartiküler JİA	Extended Oligoartiküler JİA	RF pozitif Poliartiküler JİA	RF negatif Poliartiküler JİA	Sistemik JİA	Entezit ilişkili artrit	Psöriyatik artrit
Tanı yaşı ort±SD	8,55±4,85	7,55±4,91	10,0±2,70	9,79±2,77	9,51±4,50	7,30±6,51	11,87±2,20	12,79±1,56
ERKEK n (%)	37 (38,9)	36 (65,5)	1 (33,3)	-	7 (43,8)	2 (33,3)	5 (71,4)	3 (100)
KADIN n (%)	58 (61,1)	19 (34,5)	2 (66,7)	5 (100)	9 (56,3)	4 (66,7)	2 (28,6)	-
TOTAL	95 (100)	55 (100)	3 (100)	5 (100)	16 (100)	6 (100)	7 (100)	3 (100)

Hastaların 35 (%36,8)'inde aile öyküsü saptandı. Tablo 4.2'de gruplara göre hastaların aile öykülerinde bildirilen romatolojik hastalıklar gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Ailede romatolojik hastalık öyküsü

AİLE ÖYKÜSÜ	Tüm JİA alt grupları n (%)	GRUPLAR						
		Persistan Oligoartiküler JİA n (%)	Extended Oligoartiküler JİA n (%)	RF pozitif Poliartiküler JİA n (%)	RF negatif Poliartiküler JİA n (%)	Sistemik JİA n (%)	Entezit ilişkili Artrit n (%)	Psöriyatik artrit n (%)
RA	24 (25)	13 (23,6)	1 (33,3)	2 (40,0)	3 (18,8)	1 (16,7)	2 (28,6)	2 (66,7)
BH	3 (3,2)	1 (1,8)	-	-	-	-	2 (28,6)	-
AS	3 (3,2)	-	-	-	1 (6,3)	-	2 (28,6)	-
Diğer	8 (8,4)	5 (9,1)	1 (33,3)	-	-	1 (16,7)	-	1 (33,3)
TOTAL	35 (36,8)	18 (32,7)	2 (66,7)	2 (40,0)	4 (25,0)	2 (33,3)	4 (57,1)	3 (100)

RA: Romatoid artrit; BH: Behçet hastalığı; AS: Ankilozan spondilit; JİA: Juvenil idiyopatik artrit;

Hastaların 48 (%51,0)'inde ANA pozitifliği, 6 (%6,4)'da HLA-B27 pozitifliği saptandı. ANA pozitifliği JPsa'de ve RF pozitif poliartiküler JİA'da, HLA-B27 pozitifliği ise EİA'de daha sık görüldü. Tablo 4.3'de JIA alt gruplarında ANA ve HLA-B27 pozitifliği verilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların ANA ve HLA-B27 bulguları

ANA/ HLA-B27	Tüm JİA alt grupları n=95 n (%)	GRUPLAR						
		Persistan Oligoartiküler JİA n=55 n (%)	Extended Oligoartiküler JİA n=3 n (%)	RF pozitif Poliartiküler JİA n=5 n (%)	RF negatif Poliartiküler JİA n=16 n (%)	Sistemik JİA n=6 n (%)	Entezit ilişkili Artrit n=7 n (%)	Psöriyatik artrit n=3 n (%)
ANA Pozitifliği	48 (51,0)	32 (58,1)	-	3 (60,0)	7 (42,7)	1 (16,7)	2 (28,6)	3 (100)
HLA-B27 Pozitifliği	6 (6,4)	1 (1,8)	1 (33,3)	-	-	-	3 (42,9)	1 (33,3)

ANA: Anti-nükleer antikor; HLA-B27: Human lokosit antijen-B27; JİA: Juvenil idiyopatik artrit;

4.2. HASTALARIN KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİ

Başvuruda hastaların 90 (%94,7)'da eklem şişliği, 89 (%93,7)'da eklem ağrısı, 34 (%35,8)'de sabah tutukluğu, 57 (%60)'de hareket kısıtlılığı, 12 (%12,6)'inde ateş, mevcuttu (Tablo 6.4).

Tablo 4.4. Tüm hastalarda ve JİA alt gruplarında başvuru yakınma ve klinik bulguları

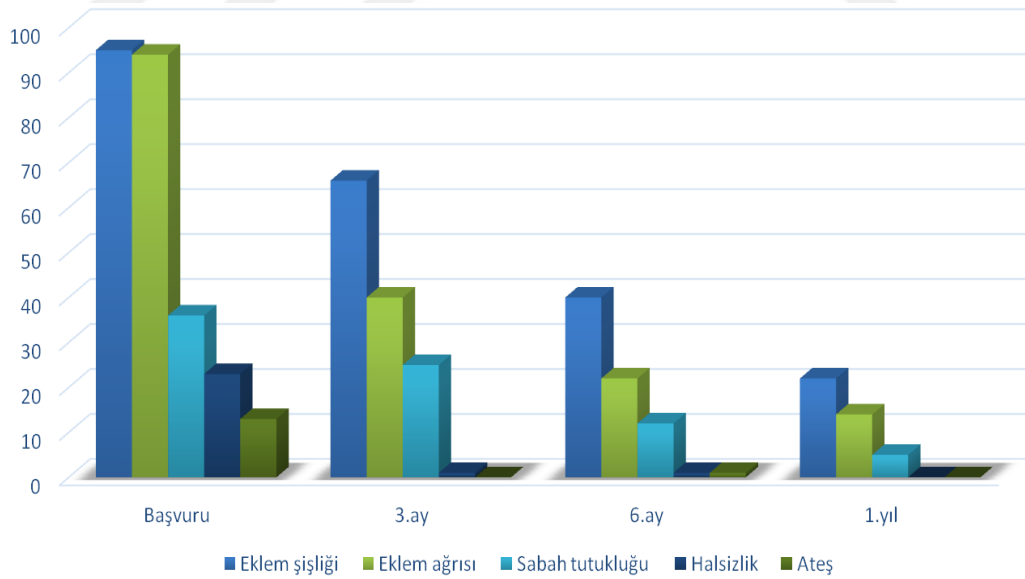
Başvuru bulguları	Tüm JİA alt grupları n=95 n (%)	GRUPLAR						
		Persistan Oligoartiküler JİA n=55 n (%)	Extended Oligoartiküler JİA n=3 n (%)	RF pozitif Poliartiküler JİA n=5 n (%)	RF negatif Poliartiküler JİA n=16 n (%)	Sistemik JİA n=6 n (%)	Entezit ilişkili Artrit n=7 n (%)	Psöriyatik artrit n=3 n (%)
Ateş	12 (12,6)	2 (3,6)	-	-	1 (6,3)	6 (100)	1 (14,3)	2 (66,7)
Halsizlik	22 (23,2)	4 (7,3)	-	2 (40)	5 (31,3)	6 (100)	3 (42,9)	2 (66,7)
Sabah tutukluğu	34 (35,8)	14 (25,5)	2 (66,7)	4 (80)	8 (50,0)	2 (33,3)	4 (57,1)	-
Eklem şişliği	90 (94,7)	54 (98,2)	3 (100)	5 (100)	14 (87,5)	5 (83,3)	6 (85,7)	3 (100)
Eklem ağrısı	89 (93,7)	51 (92,7)	3 (100)	5 (100)	14 (87,5)	6 (100)	7 (100)	3 (100)
Hareket Kısıtlılığı	57 (60)	28 (50,9)	2 (66,7)	3 (60)	14 (87,5)	2 (33,3)	6 (85,7)	2 (66,7)

JİA: Juvenil idiyopatik artrit;

3.ay ve 6.ay kontrolde hastaların yakınmalarında belirgin azalma saptandı. 12. ay kontrolde hastaların ateş, halsizlik yakınmalarının tamamen gerilediği, 7 (%6) hastada sabah tutukluğunun, 19 (%22,9) hastada eklem şişliğinin, 13 (%15,7) hastada eklem ağrısının devam etmekte olduğu saptandı (Tablo 4.5 ve grafik 4.1).

Tablo 4.5. Başvuru ve izlemde yakınmalar ve klinik bulgular

KONTROL	YAKINMA VE BULGULAR				
	Ateş n (%)	Halsizlik n (%)	Sabah tutukluğu n (%)	Eklem ağrısı n (%)	Eklem şişliği n (%)
Başvuru (n=95)	12 (12,6)	22 (23,2)	34 (35,8)	89 (93,7)	90 (94,7)
3.ay (n=95)	Yok	1 (1,1)	24 (25,3)	38 (40,4)	63 (66,3)
6.ay (n=94)	1 (1,1)	1 (1,1)	11 (11,7)	21 (22,3)	38 (40,4)
12.ay (n=93)	Yok	Yok	5 (5,4)	13 (14,0)	19 (22,4)

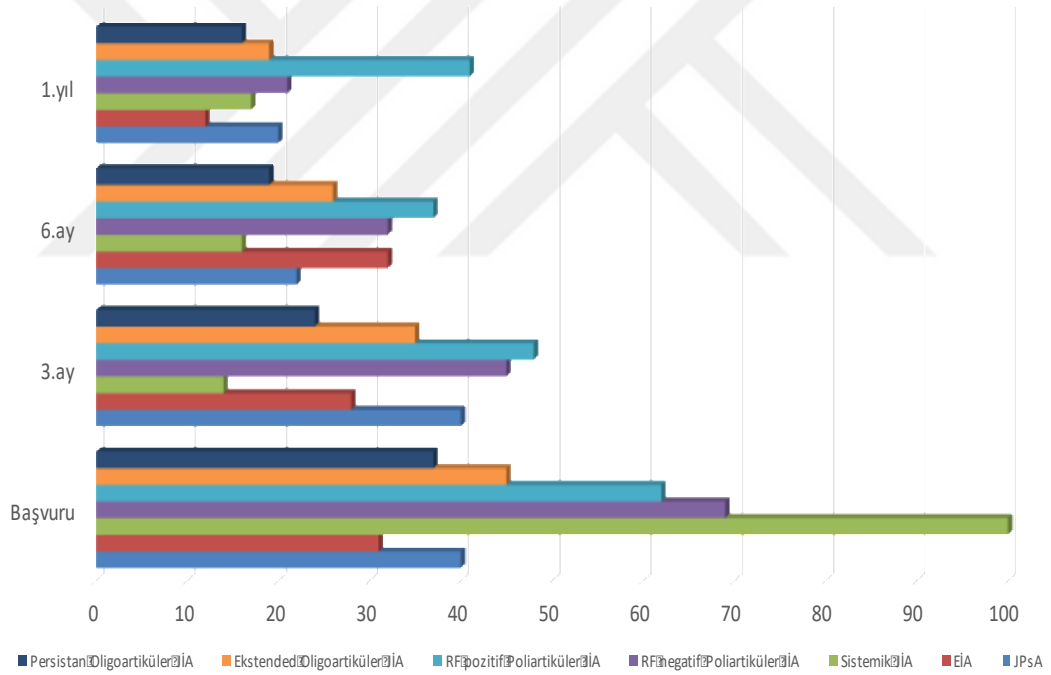


Şekil 4.1. Başvuru ve izlemde yakınmalar ve klinik bulgular

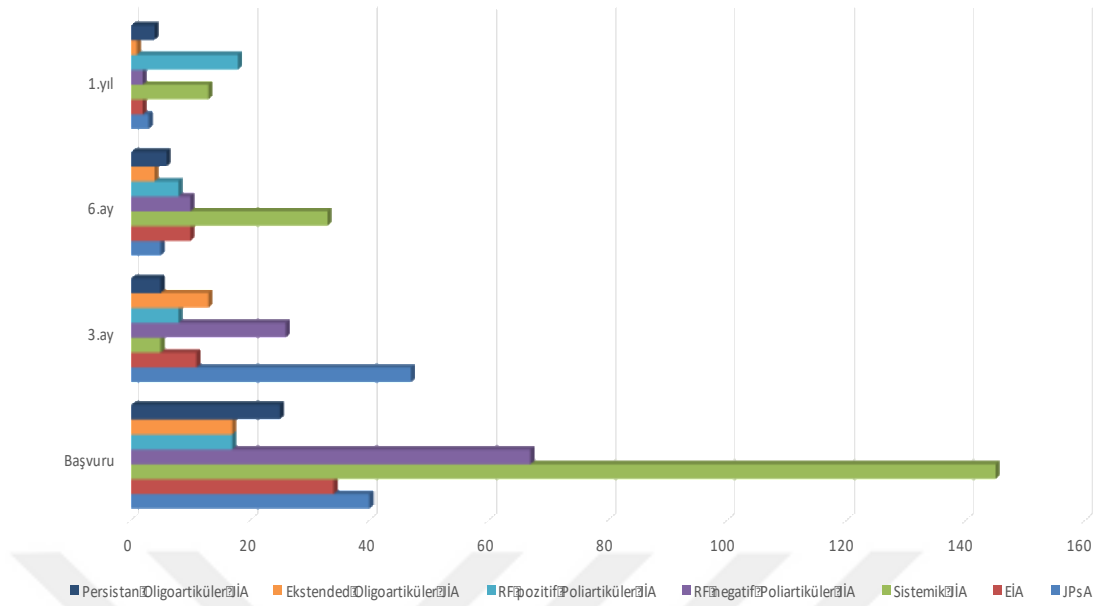
Hastaların başvuru laboratuvar bulguları tablo 4.6’da ve şekil 4.2, 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.6. Hastaların başvuru laboratuvar bulguları

Laboratuvar değerleri ort±SD dağılım	Tüm JİA alt grupları	GRUPLAR						
		Persistan Oligoartiküler JİA	Extended Oligoartiküler JİA	RF pozitif Poliartiküler JİA	RF negatif Poliartiküler JİA	Sistemik JİA	Entezit ilişkili Artrit	Psöriyatik artrit
ESH (mm/s)	49,12±37,72	37,3±29,7 3-144	45,3±44,2 14-96	62±40,8 15-114	69,3±44,9 1-150	100±22,04 72-130	31,8±32,8 8-90	59±35,3 29-98
CRP (mg/dL)	39,92±54,65	25±37,22 1-173	17,0±14,0 2,6-30,5	16,7±12,3 4,5-34,0	66,7±67,7 1-239	145±69,0 46-244	34,0±44,9 1-125	21,6±15,9 5,8-37,6



Şekil 4.2. JİA alt gruplarında başvuru ve izlemde eritrosit sedimentasyon hızları



Şekil 4.3. JİA alt gruplarında başvuru ve izlemde C-Reaktif protein değerleri

Hastaların 95 (%100)'i NSAİİ, 69 (%72,6)'nın hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (67'si metotreksat, 2'si sulfosalazin), 27 (%28)'si İAS, 21 (%22)'i sistemik steroid, 19 (%20)'u biyolojik ajan ile tedavi edilmiştir. JİA alt gruplarında uygulanan tedaviler Tablo 4.7'de görülmektedir.

Tablo 4.7. JİA alt gruplarında bir yıllık izlemde uygulanan tedaviler

Uygulanan Tedavi	GRUPLAR						
	Persistan Oligoartiküler JİA n (%)	Extended Oligoartiküler JİA n (%)	RF pozitif Poliartiküler JİA n (%)	RF negatif Poliartiküler JİA n (%)	Sistemik JİA n (%)	Entezit ilişkili artrit n (%)	Psöriyatik artrit n (%)
NSAİİ	55 (100)	3 (100)	5 (100)	16 (100)	6 (100)	7 (100)	3 (100)
İAS	<u>25</u> (45,5)	-	-	1 (6,3)	-	1 (14,3)	-
Sistemik Steroid	5 (9,1)	2 (66,7)	2 (40,0)	6 (37,5)	<u>6</u> (100)	-	-
Metotreksat	34 (61,8)	<u>3</u> (100)	<u>5</u> (100)	<u>16</u> (100)	2 (33,3)	4 (57,1)	3 (100)
Biyolojik İlaç	4 (7,3)	<u>2</u> (66,7)	<u>5</u> (100)	5 (31,3)	1 (16,7)	2 (28,6)	-

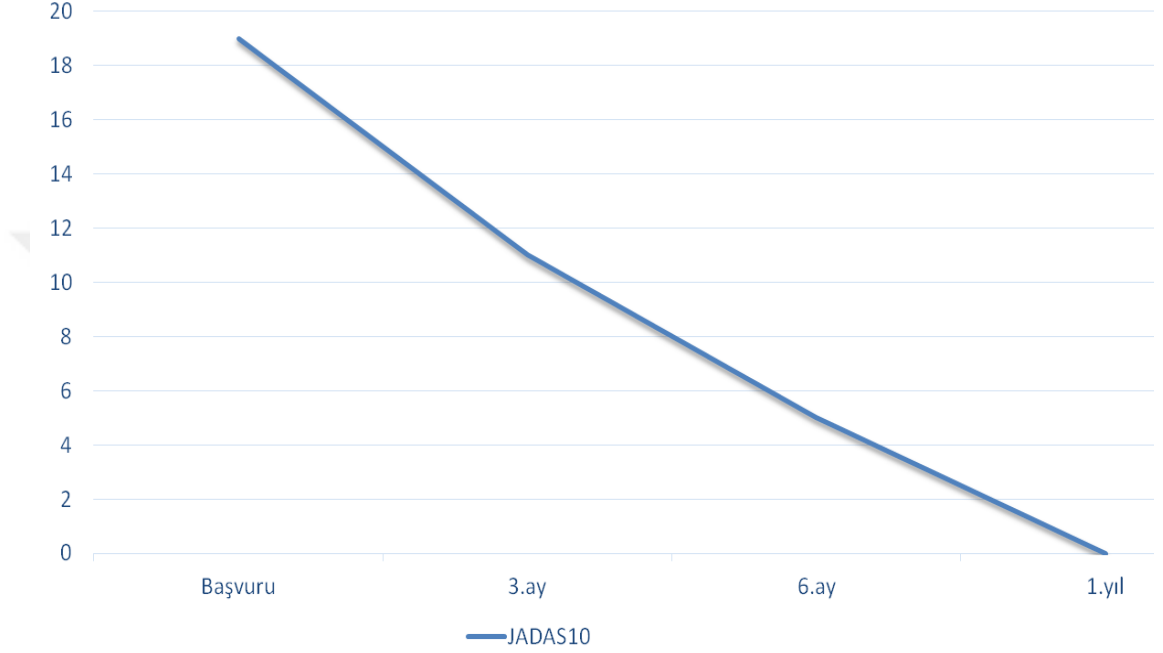
JİA: Juvenil idiyopatik artrit; **NSAİİ:** nonsteroid anti inflamatuvar ilaç; **İAS:** intraartiküler kortikosteroid;

Tablo 4.8. Juvenil İdiyopatik Artrit alt gruplarında uygulanan tedaviler ve başlangıç zamanları

	NSAİİ				SİSTEMİK STERÖİD				İİAS				METOTREKSAT				BİYOLOJİK AJAN			
	0	3	6	12	0	3	6	12	0	3	6	12	0	3	6	12	0	3	6	12
Persistan Oligoartiküler JİA	54 (98)	52 (94)	50 (92)	46 (85)	4 (7)	5 (9)	4 (7)	-	17 (31)	6 (11)	2 (4)	3 (5)	18 (33)	27 (49)	31 (57)	33 (60)	-	2 (4)	4 (7)	4 (7)
Ekstended Oligoartiküler JİA	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	1 (33)	2 (67)	1 (33)	-	-	-	-	-	1 (33)	2 (67)	3 (100)	3 (100)	-	1 (33)	2 (67)	2 (67)
RF pozitif Poliartiküler JİA	5 (100)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	1 (20)	1 (20)	1 (20)	1 (20)	-	-	-	-	4 (80)	5 (100)	5 (100)	5 (100)	-	1 (20)	4 (80)	5 (100)
RF negatif Poliartiküler JİA	16 (100)	16 (100)	16 (100)	16 (100)	5 (31)	5 (31)	2 (12)	-	1 (6)	-	-	-	13 (81)	15 (94)	16 (100)	15 (94)	-	1 (6)	5 (31)	5 (31)
Sistemik JİA	5 (83)	5 (83)	5 (83)	3 (50)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	-	-	-	-	-	1 (17)	1 (17)	2 (33)	2 (33)	-	-	1 (17)	1 (17)
EİA	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	-	1 (14)	-	-	-	1 (14)	3 (43)	4 (57)	4 (57)	-	1 (14)	2 (29)	2 (29)
JPsa	3 (100)	3 (100)	2 (67)	2 (67)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	-	-	-	-	-	2 (67)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	-	-	-	-

4.3. HASTALIK AKTİVİTESİ VE TEDAVİYE YANIT

Hastaların tümünde JADAS10 skor ortancası başvuruda 19 olup, 3., 6. ve 12. ay kontrollerinde sırası ile 11, 5 ve 0 saptanmıştır. (Tablo 4.9, şekil 4.4, 4.5.).

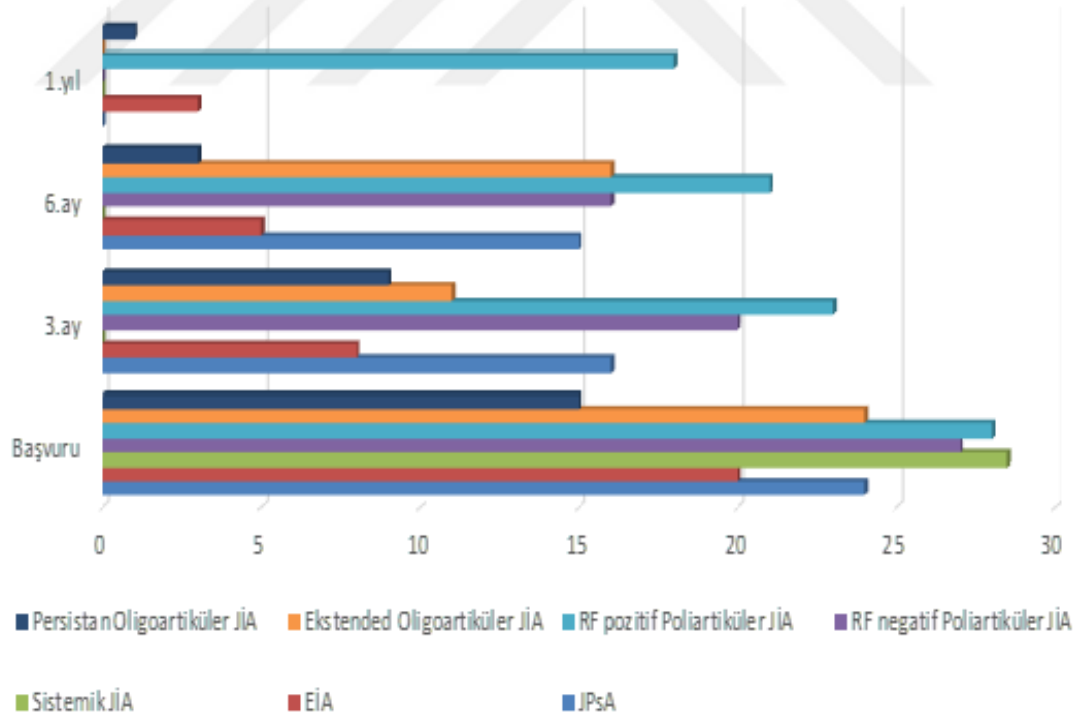


Şekil 4.4. JİA’li hastaların başvuru, 3., 6. ve 12. ay JADAS10 skorları

Başvuru-3. ay ($p<0,01$), başvuru- 6. ay ($p<0,001$), başvuru-12. ay ($p<0,001$), 3.ay-6.ay ($p<0,01$), 3.ay-12.ay ($p<0,001$) JADAS10 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanırken, 6. ay ile 12 ay JADAS10 skorları arasında istatistiksel anlamlı fark gösterilememiştir ($p=1,00$).

Tablo 4.9. Tüm hastalarda ve Jİa alt gruplarında başvuru, 3., 6. ve 12. ay JADAS10 skorları

JADAS-10 ortanca dağılım	Tüm JİA alt grupları	GRUPLAR						
		Persistan Oligoartiküler JİA	Extended Oligoartiküler JİA	RF pozitif Poliartiküler JİA	RF negatif Poliartiküler JİA	Sistemik JİA	Entezit ilişkili Artrit	Psöriyatik artrit
Başvuru	19 (8-40)	15,0 (8-31)	24,0 (11-27)	28,0 (20-34)	27,0 (19-40)	28,5 (24-34)	20,0 (8-31)	24,0 (19-30)
3.ay kontrol	11 (0-37)	9,0 (0-23)	11,0 (0-37)	23,0 (12-32)	20,0 (4-35)	0 (0-9)	8,0 (6-21)	16,0 (4-19)
6.ay kontrol	5 (0-31)	3,0 (0-18)	16,0 (0-24)	21,0 (18-31)	16,0 (0-29)	0 (0-10)	5,0 (0-21)	15,0 (4-20)
1.yıl kontrol	0 (0-26)	1,0 (0-20)	0 (0-11)	18,0 (0-26)	0 (0-17)	0 (0-10)	3,0 (0-10)	0 (0-7)

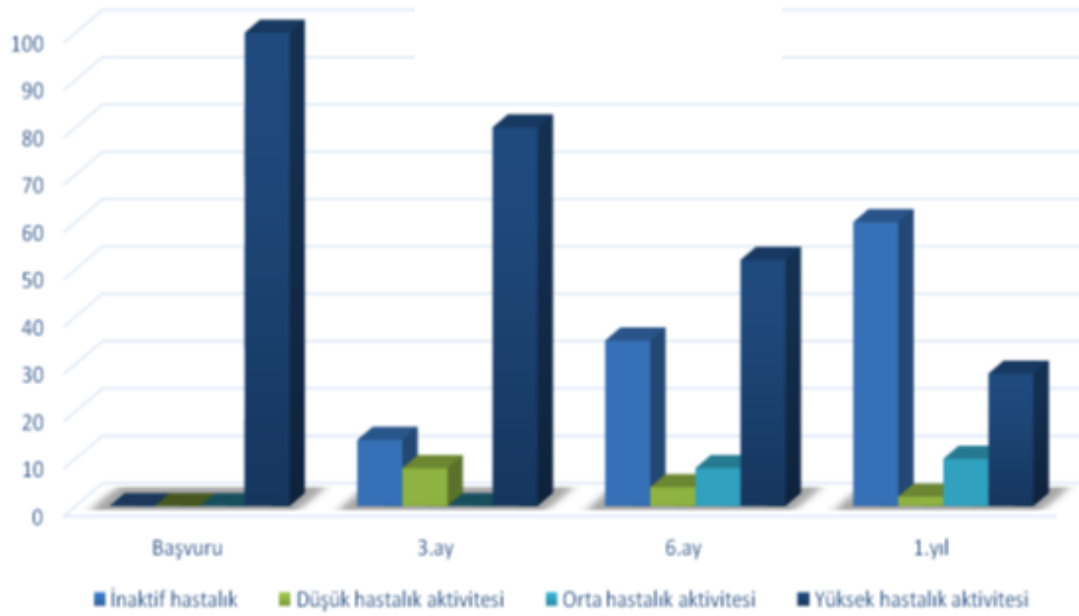


Şekil 4.5. Başvuru, 3., 6. ve 12. ayda JADAS10 skorları

Başvuruda hastaların tamamı yüksek hastalık aktivitesi gösterirken 3., 6. ve 12. ayda bu oran sırası ile %78, %52 ve %28'e gerilemiştir (Tablo 4.10, şekil 4.6.). 3., 6. ve 12. ay hastalık aktiviteleri tablo 4.11, 4.12 ve 4.13'te verilmiştir.

Tablo 4.10. Hastaların tümünde başvuru, 3., 6. ve 12. ay hastalık aktiviteleri

Kontroller	Hastalık aktivitesi			
	İnaktif hastalık n (%)	Düşük hastalık aktivitesi n (%)	Orta hastalık aktivitesi n (%)	Yüksek hastalık aktivitesi n (%)
Başvuru (n=95)	-	-	-	95 (100)
3.ay (n=95)	13 (13,7)	8 (8,4)	-	74 (77,9)
6.ay (n=94)	33 (35,1)	4 (4,2)	8 (8,5)	49 (51,6)
12.ay (n=93)	56 (60,2)	2 (2,1)	9 (9,7)	26 (28,0)



Şekil 4.6. Hastaların tümünde başvuru, 3.ay, 6. ve 12. ayda hastalık aktivitesi

Tablo 4.11. Hastaların tümünde ve alt gruplarda 3.ayda hastalık aktivitesi

Hastalık aktivitesi	Tüm JİA alt grupları	GRUPLAR						
		Persistan Oligoartiküler JİA n (%)	Extended Oligoartiküler JİA n (%)	RF pozitif Poliartiküler JİA n (%)	RF negatif Poliartiküler JİA n (%)	Sistemik JİA n (%)	Entezit ilişkili Artrit N (%)	Psöriyatik artrit n (%)
İnaktif Hastalık	13 (13,7)	8 (14,5)	1 (33,3)	-	-	4 (66,7)	-	-
Düşük aktivite	-	-	-	-	-	-	-	-
Orta aktivite	8 (8,4)	5 (9,1)	-	-	1 (6,3)	1 (16,7)	-	1 (33,3)
Yüksek aktivite	74 (77,4)	42 (76,4)	2 (66,7)	5 (100)	15 (93,8)	1 (16,7)	7 (100)	2 (66,7)

Tablo 4.12. Hastaların tümünde ve alt gruplarda 6. ay hastalık aktivitesi

Hastalık aktivitesi	Tüm JİA alt grupları	GRUPLAR						
		Persistan Oligoartiküler JİA n (%)	Extended Oligoartiküler JİA n (%)	RF pozitif Poliartiküler JİA n (%)	RF negatif Poliartiküler JİA n (%)	Sistemik JİA n (%)	Entezit ilişkili Artrit n (%)	Psöriyatik artrit n (%)
İnaktif	33 (35,1)	24 (44,4)	1 (33,3)	-	2 (12,5)	4 (66,7)	2 (28,6)	-
Düşük aktivite	4 (4,2)	3 (5,6)	-	-	1 (6,3)	-	-	-
Orta aktivite	8 (8,5)	4 (7,5)	-	-	3 (18,8)	-	-	1 (33,3)
Yüksek aktivite	49 (52,1)	23 (42,6)	2 (66,7)	5 (100)	10 (62,5)	2 (33,3)	5 (71,4)	2 (66,7)

Tablo 4.13. Hastaların tümünde ve JİA alt gruplarında 12. ay hastalık aktivitesi

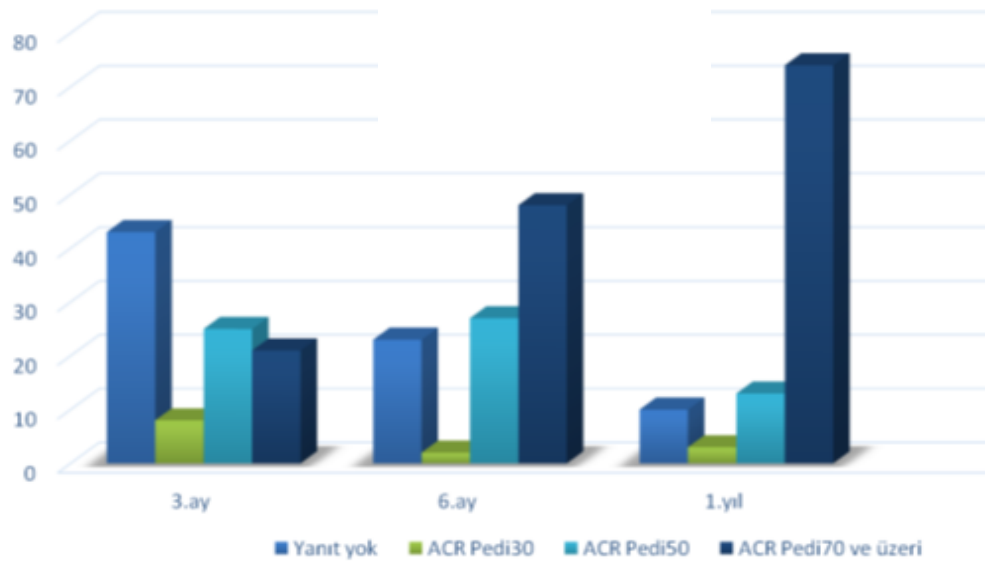
Hastalık aktivitesi	Tüm JİA alt grupları	GRUPLAR						
		Persistan Oligoartiküler JİA n (%)	Extended Oligoartiküler JİA n (%)	RF pozitif Poliartiküler JİA n (%)	RF negatif Poliartiküler JİA n (%)	Sistemik JİA n (%)	Entezit ilişkili Artrit n (%)	Psöriyatik artrit n (%)
İnaktif	54 (58,0)	31 (57,4)	2 (66,7)	1 (20,0)	10 (66,7)	4 (100)	5 (71,4)	1 (33,3)
Düşük aktivite	2 (2,1)	-	-	1 (20,0)	1 (6,7)	-	-	-
Orta aktivite	9 (10,8)	7 (13,0)	-	-	-	-	1 (14,3)	1 (33,3)
Yüksek aktivite	26 (27,9)	16 (29,6)	1 (33,3)	3 (60,0)	4 (26,7)	-	1 (14,3)	1 (33,3)

3.ay kontrolde hastaların %57’de en az PedACR 30 yanıtı alınmıştır. 12. ayda hastaların %90’da PedACR 30 yanıtı, %74’de ise PedACR 70 ve üzeri yanıt saptanmıştır. Tablo 4.14 ve şekil 4.7’de 3., 6. ve 12. ay kontrolde PedACR 30, 50, 70 ve 90 yanıtları verilmiştir.

Tablo 4.14. Hastaların 3., 6. ve 12. ayda PedACR yanıtları

PedACR Yanıtı	KONTROL		
	3.ay n=95	6.ay n=94	1.yıl n=93
Yok n (%)	41 (43,2)	22 (23,4)	9 (9,7)
PedACR 30 n (%)	8 (8,4)	2 (2,1)	3 (3,2)
PedACR 50 n (%)	24 (25,3)	25 (26,6)	12 (12,9)
PedACR 70 n (%)	4 (4,2)	5 (5,3)	2 (2,2)
PedACR 90 n (%)	18 (18,9)	40 (42,6)	67 (72,0)

PedACR American Collage of Rheumatology ;



Şekil 4.7. Hastaların 3., 6. ve 12. ay PedACR yanıtları

Sistemik JİA'lı hastaların tamamında 3.6. ve 12. ayda hedeflenen PedACR yanıtlarına ulaşılmıştır. En düşük PedACR yanıt oranları RF pozitif poliartiküler ve ekstended oligoartiküler JİA'lı hastalarda saptanmıştır.

Tablo 4.15. JIA alt gruplarında 3., 6.ve 12 ayda PedACR yanıtı

JİA alt grupları	3.ay ACR 30		6.ay ACR 50		1.yıl ACR 70 ve üzeri	
	Yanıt var n (%)	Yanıt yok n (%)	Yanıt var n (%)	Yanıt yok n (%)	Yanıt var n (%)	Yanıt yok n (%)
Persistan Oligoartiküler JİA (n=55)	31 (56,3)	24 (43,6)	46 (85)	8 (14,8)	40 (74)	14 (26)
Extended Oligoartiküler JİA (n=3)	1 (33,3)	2 (66,6)	1 (33,3)	2 (66,6)	2 (66,6)	1 (33,3)
RF pozitif Poliartiküler JİA (n=5)	1 (20)	4 (80)	-	5 (100)	2 (40)	3 (60)
RF negatif Poliartiküler JİA (n=16)	8 (50)	8 (50)	10 (62,5)	6 (37,5)	10 (66,6)	5 (33,3)
Sistemik JİA (n=6)	6 (100)	-	6 (100)	-	6 (100)	-
Entezit ilişkili Artrit (n=7)	5 (71,4)	2 (28,5)	6 (85,7)	1 (14,2)	7 (100)	-
Psöriyatik Artrit (n=3)	2 (66,6)	1 (33,3)	1 (33,3)	2 (66,6)	2 (66,6)	1 (33,3)

JİA Juvenil idiyopatik artrit; PedACR American Collage of Rheumatology;

Hastaların tedavi öncesindeki aktif eklem sayısının ve VAS-hasta/aile, VAS-klinisyen ile JADAS10 değerlerinin 3. ay PedACR 30, 6. ay PedACR 50 ve 12. ay PedACR 70 yanıtları üzerine etkili olduğu saptandı ($p<0.001$). ESH'nın 3. ay ve 6. ay PedACR yanıtlarına anlamlı etkisi varken ($p<0.01$), ESH düzeyinin 12. ayda PedACR 70 yanıtı olanlarla olmayanlar arasında farklı olmadığı görüldü ($p=0.22$).

Tablo 4.16. Hastaların 3.ay, 6. ve 12. ayda PedACR yanıtlarına etkili faktörler

PARAMETRE	3.ay PedACR 30		p	6.ay PedACR 50		p	1.yıl PedACR 70 ve üzeri		p
	Yanıt var (n-54)	Yanıt yok (n-41)		Yanıt var (n-70)	Yanıt yok (n-24)		Yanıt var (n-69)	Yanıt yok (n-24)	
Yaş	8,8±4,9	8,0±4,7	p=0.48	8,1±4,8	9,5±4,8	p=0.23	8,3±4,6	9,2±5,0	p=0.35
Cinsiyet/kadın	30 (55,6)	28 (68,3)	p=0.20	42 (60,0)	15 (62,5)	p=0.84	42 (60,9)	14 (58,3)	p=0.82
Aktif eklem sayısı	0,9 (0-14)	3 (0-26)	p<0.01	0,2 (0-7)	4,1 (0-20)	p<0.01	0	1,8±2,2 (0-8)	p<0.01
ESH ort±SD Dağılım	20,4 (1-90)	42 (3-140)	p<0.01	18,5±15 (1-68,8)	38,1±27,0 (1-98)	p<0.01	1,0±1,9 (0-10)	12,0±7,0 (0-26)	p=0.22
VAS Hasta/ebeveyn Ort. Dağılım	3 (0-8)	7 (4-10)	p<0.01	0 (0-6)	7 (5-10)	p<0.01	0 (0-4)	5 (2-9)	p<0.01
VAS Klinisyen Ort. Dağılım	2 (0-6)	5 (2-10)	p<0.01	0 (0-4)	5 (3-10)	p<0.01	0 (0-2)	3,5 (0-8)	p<0.01
JADAS-10	7,1 (0-21)	18 (6-37)	p<0.01	3,6±4,5 (0-17)	19±5,4 (9-31)	p<0.01	1,0±1,9 (0-10)	12,0±7,0 (0-26)	p<0.01

PedACR American Collage of Rheumatology;

5. TARTIŞMA

Juvenil idiyopatik artrit çocukluk çağının en sık görülen kronik romatizmal hastalığı olup, edinilmiş fonksiyon yetersizliklerinin ve hayat kalitesinde bozulmanın önemli nedenlerinden biridir. Bu hastalarda hedef, kronik inflamasyonu kontrol altına alarak eklem hasarını ve fonksiyon yetersizliklerini azaltmak, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak ve hayat kalitesini arttırmaktır. Bu nedenle hastalık şiddetinin belirlenmesi, yeterli ve etkin tedavi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve tedavi değişikliklerinin zamanında yapılması çok önemlidir.

Çalışmamızda Romatoloji BD’da takipli olan JİA’lı hastalarımızın demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, ilk bir yılda hastalık aktivitesi, tedavi yanıtları ve bunlara etkili faktörler değerlendirilmiştir.

Juvenil idiyopatik artritin en erken görülme yaşı infant dönemi olarak bildirilmiştir. Altı aydan önce nadirdir. Hastalık 1-3 yaşlarında ve 9 yaşta pik yapar. Oligoartiküler, RF negatif poliartiküler ve sistemik JİA 1-5 yaşlarında daha sık görülür. RF negatif poliartiküler JİA ikinci pikini adolesan dönemde yapar. RF pozitif poliartiküler JİA ve EİA 9-13 yaşları arasında psöriyatik artrit ise okul öncesi dönemde pik yapmaktadır (43, 52, 70, 84). Hastalarımızın tanı yaş ortalaması $8,55 \pm 4,85$ yıldır. En küçük başlangıç yaş ortalaması sJİA’da (6,6 yıl), da en büyük yaş ortalaması ise JPsa’te (12 yıl) saptanmıştır.

Juvenil idiyopatik artrit kızlarda daha sık görülmektedir (%52-66) (122,123,124). RF pozitif poliartiküler JİA kızlarda (%75-%95) daha sık görülürken, EİA erkeklerde (%73- %92) daha sıktır (123,124,125). Çalışma grubumuzun %61’ini kızlar oluşturmaktadır. Ekstended oligoartiküler ve sJİA’lı hastaların 2/3’ü, RF pozitif poliartiküler JİA’lı hastaların tamamı kız, persistan oligoartiküler JİA ve EİA’li hastaların 2/3’ü, JPsa’li hastaların tamamı erkektir.

Juvenil idiyopatik artritli hastaların %35-40’ını persistan oligoartritli hastaların oluşturduğu, bunu ikinci sıklıkta RF negatif poliartiküler (%20-36) JİA’nın ve %5-14 oranı ile EİA’lerin izlediği bildirilmektedir. RF pozitif ve sistemik JİA’nın görülme

sıklığı ise daha düşüktür (%2-7 ve %6-7) (4,125,126). Horneff ve ark.'nın 1315 hasta içeren çalışmasında ise poliartiküler JIA sıklığının oligoartiküler JIA'dan daha fazla olduğu (%29 RF negatif poliartiküler, %7 RF pozitif poliartiküler, %14,8 persistan oligoartiküler, %15 ekstended oligoartiküler JIA) bildirilmiştir (127). Bizim hasta grubumuzda persistan oligoartiküler (%58) ve RF negatif poliartiküler JIA (%17) diğer JIA alt gruplarından daha sık saptanmıştır.

Juvenil idiyopatik artritli hastaların ailesinde romatolojik hastalık görülme oranları %7-13 arasında bildirilmektedir (1,128). Hasta grubumuzda %37 olan bu oran EİA'te (%60) ve JPsa'te (%100) diğer JIA alt gruplarından daha yüksektir.

Juvenil idiyopatik artritli hastalarda ANA pozitifliğinin Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da %60 (1,54,123,124) Asya'da ise %30 oranında görüldüğü bildirilmektedir (129). Yayınlanmış çalışmalarda oligoartiküler (%32-77) ve poliartiküler JIA'lı olgularda (%33-67) ANA pozitiflik oranı diğer JIA alt gruplarından daha yüksektir (1,54,123,124,130). Bizim hastalarımızın %51'inde ANA pozitif saptandı. Persistan oligoartiküler JIA da bu oran %58, RF pozitif poliartiküler JIA'da %60 ve JPsa'da %100'dür.

Hastalarımızın %6,4'de HLA-B27 pozitif saptandı. EİA'te bu oran %43'tür. Kanada ve çok merkezli bir Avrupa çalışmasında tüm JIA'lı hastaların %22-24'ünde, EİA'lı hastaların %59-78'de HLA-B27 pozitifliği bildirilmektedir (46,124). HLA B27' nin virüs ve bakterilerle moleküler benzerlik göstermesi, protein katlanma bozukluklarına neden olması ve barsak mikrobiyasında oluşturduğu değişikliklerin EİA patogenezinde etkili olduğu bildirilmektedir (131).

Juvenil idiyopatik artritin klinik seyri mono artritlen kronik seyir gösteren hasar bırakan poliartiküler hastalığa kadar geniş bir yelpaze oluşturur. Hastaların başvuru ve takip süresindeki fizik muayene ve laboratuvar bulguları hastalığın takip ve tedavisi ile ilgili kararlar almakta, hastalara ve ailelerine prognoz ile ilgili kanıta dayalı bilgiler sunmakta temel kaynak oluşturur.

Juvenil idiyopatik artritli hastalarda en sık bildirilen yakınmalar halsizlik (%70), eklem ağrısı (>%70)'dır (59). Ateş ise sJIA hariç diğer JIA alt gruplarında daha

nadir bildirilen bir yakınma ve bulgudur (1,43,70). En sık görülen muayene bulgusu artrit (%80-83) ve hareket kısıtlılığıdır (%81) (122,125,130). Bizim hasta grubumuzda ateş (%12) ve halsizlik (%23) gibi sistemik bulgular sık görülmemekle birlikte sJİA'lı hastaların tümünde ateş vardı. Diğer gruplarda ateş görülme sıklığı düşük (%6,3) bulundu. Başvuruda hastalarımızın %95'inde artrit, %60'ında hareket kısıtlılığı mevcuttu.

Juvenil idiyopatik artrit heterojen ve klinik seyrinin değişken olması nedeni ile hastalık aktivitesini değerlendirmede tek bir klinik veya laboratuvar parametre mevcut değildir. Enflamasyonun gösterilmesinde ve hastalık aktivitesini değerlendirmede en sık kullanılan laboratuvar incelemeleri ESH ve CRP'dir.

Sarkar ve ark.'nın çalışmasında ESH ve CRP'nin sJİA'da en yüksek, oligoartiküler JİA'da en düşük seviyede saptandığı, tedavinin 1. yılında ise RF negatif ve pozitif poliartiküler JİA'da diğer alt gruplara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (132). Sistemik JİA'lı hastalarımızın akut faz reaktanları diğer gruplardan yüksekti. En düşük değerler ise oligoartiküler JİA'da saptandı. sJİA'da 3. ayda akut faz reaktanlarında hızlı düşüş ve normale dönüş görülürken diğer JİA alt gruplarında bu düşüş daha yavaştı. 1. yılda RF negatif poliartiküler JİA'lı hastaların 1/5'inde, RF pozitif poliartiküler JİA'lı 5 hastanın hepsinde akut faz reaktanları yüksek devam ediyordu.

Juvenil idiyopatik artritli çocuklarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde 2009 yılında JİA'ya özgü, dört parametreden oluşan (Juvenil Arthritis Disease Activity Score [JADAS]) skora sistemi geliştirilmiştir. Klinik pratikte JADAS 71, 27, 10 ve cJADAS kullanılmaktadır (117). Çalışmamızda hastalık aktivitesi JADAS10 ile değerlendirilmiş ve başvuruda ortalama 19 olan JADAS10 skorunun, 3. ayda 11'e, 6. ayda 5'e, 12. ayda 0'a gerilediği saptanmıştır. En yüksek başvuru JADAS10 skorları sJİA ve RF pozitif poliartiküler JİA'da saptanmıştır. Bunları RF negatif poliartiküler, ekstremiteler oligoartiküler JİA, JPsa, EİA ve persistan oligoartiküler JİA takip etmektedir. RF pozitif poliartiküler JİA'da 1. yıl sonunda da JADAS10 skoru diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur.

Avrupa’da yapılan çok merkezli bir çalışmada, başvuru JADAS27 skorlarının poliaritiküler JİA, EİA ve JPsA’te yüksek (ortanca:7-10), diğer alt gruplarda ise daha düşük (ortanca:3) olduğu, ortalama 5 olan başvuru skorunun 1. yıl sonunda 0,9’a gerilediği bildirilmiştir. 1.yılda diğer alt gruplarda JADAS27 skorları 0’a kadar düşüş gösterirken, RF pozitif poliaritiküler JİA’da skor daha yüksek bulunmuştur (124). Sengler ve ark.’nın çalışmasında da 1. yılda JADAS10 skorlarının persistan oligoaritiküler ve sistemik JİA’da diğer alt gruplara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (130).

JADAS10 skorlarının cut-off değerleri kullanılarak tanımlanmış olan yüksek, orta, düşük ve inaktif hastalık aktivitesi ile hastalarımızı değerlendirdiğimizde; başvuruda hastaların tamamı yüksek hastalık aktivitesi gösterirken 3., 6.ay ve 1.yılda yüksek hastalık aktivitesinin sırası ile %78, %52 ve %28 oranlarına gerilediği görülmüştür. Hastaların %60’ında 1.yılda inaktif hastalık saptanmıştır. 1. yıl sonunda RF pozitif poliaritiküler JİA’lı hastaların 2/3’de, oligoaritiküler JİA, RF negatif poliaritiküler JİA ve JPsA’li hastaların 1/3’de yüksek hastalık aktivitesinin devam ettiği görülmüştür. Kanada’da yapılan bir çalışmada 1.yılın sonunda hastaların %80’de hastalığın inaktif olduğu (oligoartitiküler JİA’da %90, sJİA’da %75, RF pozitif poliaritiküler JİA’da %63) bildirilmiştir (125). Susic ve ark.’nın çalışmasında başvuruda hastaların %82’de aktif hastalık, %17,2’de inaktif hastalık görüldüğü, aktif hastaların büyük çoğunluğunu sJİA, onu takiben RF pozitif poliaritiküler JİA ve ekstended oligoaritiküler JİA’nın oluşturduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada 4 yıllık izlem sonunda aktif hastalık oranı %46’ya gerilerken, inaktif hastalık oranının %54’ e yükseldiği, hastaların %20’de ise (RF pozitif poliaritiküler JİA ve sJİA) aktif hastalığın erişkin çağa kadar devam ettiği bildirilmiştir (122), Fantini ve ark.’nın çalışmasında da tüm hastaların %37’de aktif hastalığın 20 yıla kadar devam ettiği, bunların da RF pozitif poliaritiküler ve ekstended oligoaritiküler JİA’lı hastalar olduğu bildirilmiştir (133).

Juvenil idiyopatik artritte tedavinin amacı ağrının ve enflamasyonun kontrol altına alınması, uzun vadede remisyonun sağlanması, komplikasyonların önlenmesi, normal fiziksel büyümenin ve mental gelişmenin sağlanmasıdır. Tedavi hastalığın tipine, öngörülen prognoza ve hastanın tedaviye yanıtına göre planlanır. Mevcut

tedaviler NSAİİ'ler, İAS, hastalık modifiye edici ilaçlar ve biyolojik ajanlardır (1). NSAİİ'ler ve İAS'ler birkaç eklem tutulumu olan JİA'da önerilirken, hastalık modifiye edici ilaçlar ve biyolojik ajanlar kontrol altına alınamayan poliartriküler JİA'da ve kötü prognozlu hastalarda tercih edilmektedir (125).

Yapılan çalışmalarda başvuruda hastaların %88-100'ünün NSAİİ tedavisi aldığı hastaların %60-74'ünün İAS tedavisi aldığı, bunların büyük kısmını oligoartriküler JİA'lı hastaların oluşturduğu görülmektedir (123-125,129,130). Bizim çalışmamızda ise ilk bir yılda hastaların tamamının NSAİİ, %28'nin İAS tedavisi aldığı, İAS yapılanların %45'ni ise oligoartritli hastaların oluşturduğu saptandı.

Sistemik steroidlerin sJİA'lı hastaların %55-96'ında da ilk tedavi seçeneği olarak tercih edildiği görülmektedir. Ağır klinik bulguları olan poliartriküler JİA'lı hastalarda (RF pozitif poliartriküler JİA'da %80, RF negatif poliartriküler JİA'da %50), entezit ilişkili artritde ve juvenil psöriatik artritte de diğer tedavilerin yanı sıra, özellikle de hastalığın aktif olduğu ilk 6 ayda daha sık kullanıldığı bildirilmektedir (123,125,129,130). Çalışmamızda hastalarımızın %22'nin sistemik steroid aldığı saptandı. Bu oran, sJİA'da %100, ekstended oligoartriküler JİA'da ise %67'dir. RF pozitif ve negatif poliartriküler JİA'lı hastalarda sistemik steroid kullanma oranları sırası ile %20, %31 dir.

JİA'lı hastalarımızın %70'i, ekstended oligoartriküler ve poliartriküler JİA ile JPsa'lı hastaların tümü, persistan oligoartriküler JİA'lı hastaların %62'i metotreksat tedavisi almıştır. Poliartriküler ve psöriatik artritli hastaların tamamına ilk 3 ayda Metotreksat tedavisi başlanmıştır. Sengler ve ark. yayınladıkları çalışmada metotreksatın başvuruda kullanım oranlarının RF pozitif ve RF negatif poliartriküler JİA'da sırası ile %66 ve %70, persistan oligoartriküler JİA'da %20, ekstended oligoartriküler JİA'da ise %50 olduğu bildirmişler. Birinci yılda metotreksat tedavisi alan hasta oranları poliartriküler JİA ve ekstended oligoartriküler JİA'da %80'nin üzerine çıkmaktadır (130).

Albarouni ve ark. JİA'lı hastaların %23-34 kadarının hastalık modifiye edici ilaçlara yetersiz yanıt verdiğini bildirilmektedirler (134). Bu hastalarda biyolojik ilaç kullanımı giderek artmaktadır. sJİA'da steroid tedavisine yeterli yanıt alınamayan

hastalarda, steroid dozunun düşürülemediği veya ağır steroid yan etkilerinin görüldüğü durumlarda anti IL-1, anti IL-6 ilaçlar tedavide kullanılmaktadır. Diğer JİA alt gruplarında ise hastalık modifiye edici ilaçlara yetersiz yanıt durumunda da anti-TNF ve anti IL-6 ilaçlar kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda JİA'lı hastaların %11-30'unun biyolojik ilaç tedavisi aldığı, RF pozitif poliartriküler JİA'da bu oranın %30-40, sJİA'da 30-64, EİA'de %20-56, oligoartriküler JIA da ise çok düşük olduğu bildirilmektedir (123,125,129). Sengler ve ark.'nın çalışmasında ise persistan ve ekstended oligoartriküler JIA'lı hastalarda ilk 6 ayda biyolojik ilaçla tedavi oranları sırası ile %3 ve %7 iken 1. yılda bu oranın persistan oligoartritte %5, extended oligoartritte ise %21'e çıktığı, sJIA'lı hastaların yaklaşık %30'unda başlangıç steroid tedavisine yetersiz yanıt nedeni ile anti IL-1 ve anti IL-6 ilaç başlandığı ve oranın 6. ayda %64'e yükseldiği bildirilmektedir (130). Çalışmamızda hastalarımızın %20'nin biyolojik ilaç tedavisi aldığı saptandı. Persistan ve ekstended oligoartriküler, RF negatif poliartriküler JIA'da ve EİA'de 6. ay ve 12. ayda biyolojik ilaç kullanma oranlarında (sırasıyla %7, %67, %31, %29) değişiklik olmazken, RF pozitif poliartriküler JİA'da bu oran %80 den %100'e çıkmıştır. Sistemik JİA'lı 6 hastanın sadece 1'ine steroid dozunun azaltılamaması ve hastalığın tekrarlaması nedeni ile 6. ayda anti IL-1 tedavisi başlanmıştır.

Juvenil idiyopatik artritle hastalarda tedaviye yanıt ve hastalık seyrinde iyileşmeyi tanımlamak için 'pediatrik core set' kriterlerinden yararlanılarak geliştirilen Pediatrik ACR yanıt değerlendirme ölçütleri kullanılmaktadır (6). Hastalarımızın 3. ay PedACR 30 yanıtı %56, 6.ay PedACR 50 yanıtı %74, 12. ay PedACR Pedi70 yanıtı %74'dür. Sistemik JİA'lı hastalarımızın tamamında 3.6. ve 12. ayda hedeflenen ACR yanıtlarına ulaşılmıştır. En düşük ACR yanıt oranları RF pozitif poliartriküler ve ekstended oligoartriküler JİA'lı hastalarda saptanmıştır. Oen ve ark.'nın çok merkezli çalışmasında da ilk 6 ayda en düşük PedACR 50 yanıtının RF pozitif poliartriküler JIA'da (%55) gözlemlendiği, sJİA'da ise bu oranın %60 olduğu bildirilmektedir (46). Albarouni ve ark.'nın metotreksat tedavisine yanıtın değerlendirildiği çalışmasında 3. ayda PedACR 30 yanıtına hastaların %77'inde, 1. yıl PedACR 70 yanıtına ise hastaların %66'sında ulaşıldığı bildirilmektedir. Bu çalışmada ACR yanıtlarına aktif eklem tutulum sayısının fazlalığının, yüksek VAS hasta/aile skorunun, sabah sertliğinin, metotreksat ile birlikte NSAİİ kullanımının etkili olduğu bildirilmektedir

(134). Etanercept kullanan hastalarda ACR yanıtının değerlendirildiği bir başka çalışmada 12. ayda PedACR 70 yanıtının %85 olduğu, hareket kısıtlılığı olan eklem sayısının az olması ve bazal CRP değerlerinin düşük olmasının ACR yanıtlarına etkili olduğu gösterilmiştir (135).

Çalışma grubumuzda tedavi öncesindeki aktif eklem sayısının ve VAS-hasta/aile, VAS-klinisyen ile JADAS10 değerlerinin 3. ay PedACR 30, 6. ay PedACR 50 ve 12. ay PedACR 70 yanıtları üzerine etkili olduğu saptandı ($p<0.001$). ESH'nın 3. ay ve 6. ay ACR yanıtlarına anlamlı etkisi varken ($p<0.01$), ESH düzeyinin 12. ayda PedACR 70 yanıtı olanlarla olmayanlar arasında farklı olmadığı görüldü ($p=0.22$). Tedavide kullanılan ilaçların başlangıç zamanlarının ve sürelerinin farklı olması, tek başına metotreksat veya biyolojik ilaç kullanan hasta sayısının az olması ve bu ilaçların kullanım sürelerinin 1 yıldan kısa olması nedenleri ile ilaçların ACR yanıtlarına etkisi değerlendirilemedi.

Özet olarak başvuruda en yüksek hastalık aktivitesi sJİA, RF pozitif poliartiküler ve ekstended oligoartiküler JİA' da saptanmıştır. Sistemik JİA da hızla inaktif hastalığa ulaşılırken, 12. ayda ekstended oligoartiküler ve RF negatif poliartiküler JİA'lı hastaların 2/3'ünde, RFpozitiflerin ise ancak 1/5'de inaktif hastalık sağlanabilmiştir. RF pozitif poliartiküler ve ekstended oligoartiküler JİA'lı hastalarda PedACR yanıtlarının daha düşük olduğu, JADAS10 skorlarındaki azalmanın klinik seyrin takibinde yararlı olduğu ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde PedACR ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

6. SONUÇLAR

Juvenil idiyopatik artrit tanısı ile takipli hastalarda hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalında Uluslararası Romatoloji Birliği kriterlerine (ILAR) (10) göre tanı almış ve takip edilen 1-18 yaş arası 95 JIA'lı hasta arasında gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (Karar No: 21-1309-17. 25 Aralık 2017).

Hastaların önceden hazırlanmış takip formuna uygun olarak, demografik verileri, başvuru anında, 3., 6. ve 12. ay takiplerindeki yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar bulguları ve takip süresince aldıkları tedaviler kaydedilmiştir. JADAS10 hastalık aktivitesi değerlendirme sistemi kullanılarak hastaların başvuruda ve izleyen 3., 6. ve 12. aylarda hastalık aktiviteleri ve PedACR 30, 50, 70, 90 ile tedavi yanıtları değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Yaş ortalaması $8,55 \pm 4,85$ yıl, 58 (%61)'i kız olan hastaların 58 (%60)'i oligoartiküler JIA (55'i persistan 3'ü ekstended), 21 (%22)'i poliartiküler JIA (16'sı RF negatif, 5'i RF pozitif), 6 (%6,3)'sı sistemik JIA, 7 (%7,3)'si entezit ilişkili artrit, 3 (%3,1)'ü psöriyatik artrit tanısı ile izlenmekteydi.
2. Hastaların %37'de ailesinde romatolojik hastalık öyküsü mevcuttu. EİA'te (%60) ve JPSA'te (%100) bu oran diğer JIA alt gruplarından daha yüksek bulundu.
3. Hastaların %51'inde ANA pozitifliği, %6,4'de HLA-B27 pozitifliği saptandı. ANA pozitifliği JPSA'de ve RF pozitif poliartiküler JIA'da, HLA-B27 pozitifliği ise EİA'de daha sık görüldü.
4. Başvuruda hastaların %95'de eklem şişliği, %94'de eklem ağrısı, %60'da hareket kısıtlılığı, %36'da sabah tutukluğu, %13'ünde ateş mevcuttu. 3.ay ve 6.ay kontrolde hastaların yakınmalarında belirgin azalma saptandı. 12. ay kontrolde hastaların ateş, halsizlik yakınmalarının tamamen gerilediği, hastaların %6'da sabah tutukluğunun, %23'de eklem şişliğinin, %16'da eklem ağrısının devam etmekte olduğu saptandı.

5. Başvuruda hastalarımızın tamamında akut faz reaktanları yüksek saptandı. sJİA'lı hastalarımızın akut faz reaktanları diğer gruplardan yüksekti. En düşük değerler ise oligoartiküler JİA'da saptandı. sJİA'da 3. ayda akut faz reaktanlarında hızlı düşüş ve normale dönüş görülürken diğer JİA alt gruplarında bu düşüş daha yavaştı. 1. yılda RF negatif poliaritiküler JİA'lı hastaların 1/5'inde, RF pozitif poliaritiküler JİA'lı 5 hastanın hepsinde akut faz reaktanları yüksek devam ediyordu.
6. Hastaların JADAS10 skorları ortancası başvuruda 19, 3., 6. ve 12. ay kontrollerinde sırası ile 11, 5 ve 0 saptandı. En yüksek başvuru JADAS10 skorları sJİA ve RF pozitif poliaritiküler JİA' da saptandı. Bunları RF negatif poliaritiküler, ekstended oligoartiküler JİA, JPsa, EİA ve persistan oligoartiküler JİA takip etmekteydi. RF pozitif poliaritiküler JİA'da 1.yıl sonunda da JADAS10 skoru diğer gruplara göre daha yüksek bulundu.
7. Başvuruda hastaların tamamı yüksek hastalık aktivitesi gösterirken 3., 6. ve 12. ayda bu oran sırası ile %78, %52 ve %28'e gerilediği saptandı.
8. Hastaların tamamının NSAİİ, %70'nin metotreksat, %28'nin İAS, %22'nin sistemik steroid, %20'nin biyolojik ilaç tedavisi aldığı saptandı. sJİA'lı hastaların tamamının, ekstended oligoartiküler JİA'lı hastaların %67'sinin sistemik steroid tedavisi aldığı, RF pozitif ve negatif poliaritiküler JİA'lı hastalarda sistemik steroid kullanım oranlarının sırası ile %20 ve %31 olduğu saptandı. Ekstended oligoartiküler ve poliaritiküler JİA ile JPsa'lı hastaların tümü, persistan oligoartiküler JİA'lı hastaların %62'sinin metotreksat tedavisi aldığı görüldü.
9. Hastalarımızın 3. ay PedACR 30 yanıtı %56, 6.ay PedACR 50 yanıtı %74, 12. ay PedACR Pedi70 yanıtı %74'dü. Sistemik JİA'lı hastalarımızın tamamında 3.6. ve 12. ayda hedeflenen ACR yanıtlarına ulaşılmıştı. En düşük ACR yanıt oranları RF pozitif poliaritiküler ve ekstended oligoartiküler JİA'lı hastalarda saptandı.
10. Hastaların tedavi öncesindeki aktif eklem sayısının ve VAS-hasta/ebeveyn, VAS-klinisyen ile JADAS10 değerlerinin 3. ay PedACR 30, 6. ay PedACR 50 ve 12. ay PedACR 70 yanıtları üzerine etkili olduğu saptandı (p<0.001).

ÖZET

JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA HASTALIK AKTİVİTESİNİN VE TEDAVİ YANITININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Juvenil idiyopatik artrit (JİA) 16 yaş altı çocuklarda çocukluk çağının en yaygın kronik romatizmal hastalığıdır. Hastalık şiddetinin belirlenmesi, yeterli ve etkin tedavi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve tedavi değişikliklerinin zamanında yapılması hastaların eklem fonksiyonlarının korunması ve sekel gelişiminin önlenmesinde önemlidir.

Amaç: Juvenil idiyopatik artritle hastalarda JADAS (Juvenil Arthritis Disease Activity Score) skorum sistemi ve PedACR (American College of Rheumatology) ile tedavinin ilk bir yılında hastalık aktivitesinin, tedavi yanıtının ve buna etkili faktörlerin değerlendirilmesidir.

Metod: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji BD’da JİA tanısı ile izlenen 95 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. İzlem süreleri en az bir yıl olan hastaların cinsiyeti, aile öyküsü, tanı yaşı, takip süreleri, aldığı tedaviler, tam kan sayımları, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP), anti-nükleer antikor (ANA), romatoid faktör (RF), human lokosit antijen (HLA)-B27 verileri kaydedildi. JADAS10 skorumu ile başvuruda ve izleyen 3., 6. ve 12. aylarda hastalık aktiviteleri ve PedACR ile tedavi yanıtları değerlendirildi.

Bulgular: Yaş ortalaması $8,55 \pm 4,85$ yıl, 58 (%61)’i kız olan hastaların 58 (%61)’i oligoartiküler JİA (55’i persistan 3’ü ekstended), 21 (%22)’i poliartiküler JİA (16’sı RF negatif, 5’i RF pozitif), 6 (%6,3)’sı sistemik JİA, 7 (%7,3)’si entezit ilişkili artrit, 3 (%3,1)’ü psöriyatik artrit tanısı ile izlenmekteydi. Başvuruda hastaların %95’de eklem şişliği, %94’de eklem ağrısı, %36’da sabah tutukluğu, %60’da hareket kısıtlılığı, %13’de ateş mevcuttu. Hastaların %51’de ANA pozitif, %6,4’de HLA-B27 pozitif bulundu. Hastaların tamamının NSAİİ, %73’nün hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç (67’si metotreksat, 2’si sulfosalazin), %28’nin intraartiküler steroid (İAS), %22’nin sistemik steroid, %20’nin biyolojik ajan ile tedavi edildiği saptandı. JADAS10 skor ortancası başvuruda 19, 3., 6. ve 12. ay kontrollerde sırası ile 11, 5 ve

0 bulundu. Başvuruda hastaların hepsinde yüksek hastalık aktivitesi saptandı. Bu oranın 3., 6. ve 12. ayda sırası ile %78, %52 ve %28'e gerilediği görüldü.

3. ay PedACR 30 yanıtı %56, 6.ay PedACR 50 yanıtı %74, 12. ay PedACR 70 yanıtı %74 bulundu. Sistemik JİA'lı hastaların tamamında 3., 6. ve 12. ayda hedeflenen PedACR yanıtlarına ulaşıldığı, en düşük PedACR yanıtlarının RF pozitif poliartriküler ve ekstended oligoartriküler JİA'lı hastalarda olduğu saptandı. Tedavi öncesindeki aktif eklem sayısının ve VAS-hasta/aile, VAS-klinisyen ile JADAS10 skorlarının 3. ay PedACR 30, 6. ay PedACR 50 ve 12. ay PedACR 70 yanıtları üzerine etkili olduğu saptandı ($p<0.001$).

Sonuç: RF pozitif poliartriküler ve ekstended oligoartriküler JİA'lı hastalarda hastalık aktivitesinin ve JADAS10 skorlarının daha yüksek, PedACR yanıtlarının daha düşük olduğu, hastalığın klinik seyrinin takibinde ve tedavi yanıtlarının izlenmesinde JADAS10 skorlarının ve PedACR'ın kullanılmasının yararlı olduğu, bu iki ölçüm yönteminin birbiri ile korele olduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: juvenil idiyopatik artrit, hastalık aktivitesi, tedavi yanıtı, JADAS10, PedACR.

SUMMARY

ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY AND TREATMENT RESPONSE IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatic disease of childhood in children under 16 years of age. It is one of the important causes of impaired function and quality of life in children. Determining the severity of the disease, adequate and effective treatment, evaluation of response to treatment and timely treatment changes are important for the protection of joint functions of patients and prevention of sequelae.

The aim of this study was to evaluate the disease activity, treatment response and the factors influencing it in the first year of treatment with JADAS (Juvenil Arthritis Disease Activity Score) scoring system and PedACR (American College of Rheumatology) 30, 50, 70 and 90 in juvenile idiopathic arthritis.

Methods: 95 patients who were followed up with a diagnosis of JIA in Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Rheumatology were evaluated retrospectively. The gender, family history, age at diagnosis, follow-up period, treatment, complete blood counts, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), anti-nuclear antibody (ANA), rheumatoid Factor (RF), human leukocyte antigen (HLA) -B27 data were recorded. Disease activities and treatment responses were evaluated with JADAS10 scoring and PedACR 30, 50, 70 and 90 at the first visit and 3rd, 6th and 12th months following treatment.

Results: The mean age of the patients was 8.55 ± 4.85 years, 58 (61%) of the patients were female. 58 (61%) of the patients were followed up with oligoarticular JIA (55 with persistent 3 extended), 21 (22%) were polyarticular JIA (16 of them were RF negative, 5 were RF positive), 6 (6,3%) were systemic JIA, 7 (7,3%) were enthesitis related arthritis, 3 (3,1%) were psoriatic arthritis. 95% of patients had joint swelling, 94% had joint pain, 36% had morning stiffness, 60% had movement limitation, 13% had fever. HLA-B27 was found to be positive in 51% of the patients. %100 of the patients with JIA had received NSAID's, 73% received disease modifying

anti-rheumatic drugs (67 of them methotrexate, 2 of sulfasalazine), %28 of the patients had received intra-articular glucocorticoid injections and %22 were treated with systemic glucocorticoids and %20 with biological agent.

The median of the JADAS10 scores was 19, 11, 5, and 0, respectively, at first visit, 3rd, 6th and 12th months. All patients had high disease activity. In the 3rd, 6th and 12th months, this rate decreased to 78%, 52% and 28%, respectively. PedACR 30 response was 56% at the third month, PedACR 50 response at 6th month was 74% and PedACR 70 response at 12th months was 74%. In all patients with systemic JIA, the targeted PedACR responses were reached at the 3rd, 6th and 12th months. The lowest PedACR response rates were found in patients with RF positive polyarticular and extended oligoarticular JIA. The number of active joints prior to treatment and VAS-patient /parent, VAS-clinician and JADAS10 scores were found to be effective on PedACR 30 at 3rd month and PedACR 50 at 6th month and PedACR 70 at 12th month.

Conclusion: Disease activity differs in JIA subgroups. JADAS10 scores are higher and PedACR responses are lower in patients with RF positive polyarticular and extended oligoarticular JIA. JADAS10 scoring is a useful method for monitoring the clinical course of the disease in JIA and correlates with PedACR in the evaluation of response to treatment.

Key words: juvenile idiopathic arthritis, disease activity, treatment response, JADAS10, PedACR.

7. KAYNAKLAR

1. Petty RE, Laxer RM, Wedderburn LR. Juvenil Idiopathic Arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of pediatric Rheumatology. Elsevier Saunders Company. Philadelphia, USA, 7th ed., 2016; p. 188-204.
2. Selvaag A.M., Flato B, Lien G et al. Measuring health status in early juvenile idiopathic arthritis: determinants and responsiveness of the child health questionnaire. J Rheumatol 2003; 30: 1602–1610.
3. Davies K, Cleary G, Foster H et al., BSPAR standards of care for children and young people with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 1406–1408.
4. Backström M., Tynjälä P., Ylijoki H. et al., Finding specific 10-joint Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS10) and clinical JADAS10 cut-off values for disease activity levels in non-systemic juvenile idiopathic arthritis: a Finnish multicentre study. Rheumatology (Oxford) 2016; 55: 615-623
5. Alessandro C. Remission, minimal disease activity and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. Arthritis Rheumatism. 2012; 64: 2366–7.
6. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum. 1997; 40:1202–1209.
7. Brewer E.J, Bass J.C., Cassidy J.T Criteria for the classification of juvenile rheumatoid arthritis, Bull Rheum Dis 1972; 3: 712–719.
8. European League Against Rheumatism, EULAR Bulletin No. 4: Nomenclature and Classification of Arthritis in Children, National Zeitung AG, Basel, 1977.
9. Petty R.E., Southwood T.R., Baum J. et al., Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, J Rheumatol 1998; 25: 1991–1994.
10. Petty R.E., Southwood T.R., Manners P. et al., International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis, second revision, Edmonton, 2001, J Rheumatol 2004; 31: 390–392.
11. Thierry S., Fautrel B., Lemelle L., Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis. A systematic review, Joint Bone Spine 2014; 81: 112–117.

12. Danner S., Sordet C., Terzic J. et al., Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France, *J Rheumatol* 2006; 33: 1377–1381.
13. Fujikawa S., Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children, *Actas Paediatr Jpn* 1997; 39: 242–244.
14. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of JCA and familial Mediterranean fever in Turkey: A field study. *J Rheumatol* 1998; 25:2445–2449.
15. Weakley K., Esser M, Scott C. Juvenile idiopathic arthritis in two tertiary centres in the Western Cape, South Africa, *Ped Rheumatol* 2012;10: 35.
16. Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB, Inal A, Kilic M. Juvenile idiopathic arthritis profile in Turkish children. *Pediatr Int* 2008; 50:154–158.
17. Mason T., Rabinovich C.E., Fredrickson D.D. et al., Breast feeding and the development of juvenile rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 1995; 22:1166–1170.
18. Rosenberg A.M. Evaluation of associations between breast feeding and subsequent development of juvenile rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 1996;23:1080–1082.
19. Jaakkola J.J.K., Gissler M. Maternal smoking in pregnancy is a determinant of RA and other inflammatory polyarthropathies in the first 7 years of life, *Int J Epidemiol* 2005;14:664–671.
20. Bottini N., Firestein G.S. Epigenetics in rheumatoid arthritis: a primer for rheumatologists, *Curr Rheumatol Rep* 2013;15: 372.
21. Pritchard M.H., Matthews N., Munro J. Antibodies to influenza A in a cluster of children with juvenile chronic arthritis, *Br J Rheumatol* 1988; 27:176–180.
22. Gonzales B., Larranaga C., León O. et al., Parvovirus B19 may have a role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis, *J Rheum* 2007; 34:1336–1340.
23. Chinniah K., Mody G., Bhimma R. et al., Arthritis in association with human immunodeficiency virus infection in black African children: causal or coincidental?, *Rheumatology (Oxford)* 2005;44: 915–920.
24. Weibel R.E., Benor D.E. Chronic arthropathy and musculoskeletal symptoms associated with rubella vaccines, A review of 124 claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program, *Arthritis Rheum* 1996;39 1529–1534.

25. Heijstek M.W., Kamphuis S., Armbrust W. et al., Effects of the live measles mumps rubella attenuated booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial, *JAMA* 2013;309: 2449–2456.
26. Oen K., Fast M., Postl B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975–1992: cycles in incidence, *J Rheumatol* 1995;22: 745–750.
27. Prahalad S, Ryan M.H., Shear E.S. et al., Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 2000; 43:2611–2612.
28. Nepom B. The immunogenetics of juvenile rheumatoid arthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17: 825–842.
29. Prahalad S., Shear E.S., Thompson S.D. et al., Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 2002; 46: 851–1856.
30. Saila H., Savolainen A., Kauppi M. et al., Occurrence of chronic inflammatory rheumatic diseases among parents of multiple offspring affected by juvenile idiopathic arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 263–265.
31. Angeles-Han S., Prahalad S., The genetics of juvenile idiopathic arthritis: What is new in 2010, *Curr Rheumatol Rep* 2010; 12:87–93.
32. Roizen J., Magyar C.I., Kushner E.S. et al., A community cross-sectional survey of medical problems in 440 children with Down syndrome in New York State, *J Pediatr* 2014;164: 871–875.
33. Neufeld K.M, Karunanayake C.P., Maenz L.Y., Rosenberg A.M. Stressful life events antedating chronic childhood arthritis, *J Rheumatol* 2013; 40:1756–1765.
34. Bloom B.J., Owens J.A., McGuinn M. et al., Sleep and its relationship to pain, dysfunction, and disease activity in juvenile rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 2002;29: 169–173.
35. Rusconi R., Corona F., Grassi A. et al., Age at menarche in juvenile rheumatoid arthritis, *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 285–288.
36. Anthony K.K., Schanberg L.E. Assessment and management of pain syndromes and arthritis pain in children and adolescents, *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:625–660.
37. Hausse L. Le, Ioannou Y., Fitzgerald M. Neural mechanisms underlying the pain of juvenile idiopathic arthritis, *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:205–211.

38. Kuis W., Heijnen C.J., Hogeweg J.A. et al., How painful is juvenile chronic arthritis?, *Arch Dis Child* 1997;77: 451–453.
39. Burnham J.M., Inflammatory disease and bone health in childhood, *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24:548–553.
40. Benedetti F. De, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Petty R, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L (editors). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier Saunders Company. Philadelphia, USA, 7th ed., 2016; p. 205-216.
41. Dhib M, Prieur AM, Courville S, et al. Crescentic Glomerulonephritis in Juvenile Chronic Arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1636-40.
42. Özdoğan H, Kasapcopur Ö, Dede H et al. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9:431-5.
43. Petty RE, Lindsley CB. Oligoarticular Juvenil Idiopathic Arthritis. In: Petty R, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L (editors). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier Saunders Company. Philadelphia, USA, 7th ed., 2016; 229-237.
44. Prahalad S. Genetics of juvenile idiopathic arthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:588-94.
45. Finnegan S, Clarke S, Gibson D, McAllister C, Rooney M. Synovial membrane immunohistology in early untreated juvenile idiopathic arthritis: differences between clinical subgroups. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1842–50.
46. Oen K, Duffy CM, Tse SM, Ramsey S, Ellsworth J, Chedeville G, et al. Early outcome and improvement of patients with juvenile idiopathic arthritis enrolled in a Canadian multicenter inception cohort. *Arthritis Care Res* 2010;62: 527–36.
47. Huemer C., Malleson P.N., Cabral D.A. et al., Patterns of joint involvement at onset differentiate oligoarticular juvenile psoriatic arthritis from pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 2002;29:1531–1535.
48. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:1824-8.
49. Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, Malleson PN, Schroeder ML, Cabral DA. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2708-15.

50. Cabral D.A., Tucker L.B. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints, *J Pediatr* 1999;134: 53–57.
51. Beukelman T., Patkar N.V., Saag K.G. et al., 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features, *Arthritis Care Res* 2011;63: 465–482.
52. Rosenberg AM, Oen KG. Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Petty R, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L (editors). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier Saunders Company. Philadelphia, USA, 7th ed., 2016; 217-227.
53. Saurenmann R.K., Rose J.B., Tyrrell P. et al., Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor, *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1974–1984.
54. Sen V, Ece A, Uluca U, Güneş A, Yel S, Tan I, et al. Evaluation of children with juvenile idiopathic arthritis in southeastern Turkey: a single center experience. *Hippokratia*. 2015;19:63-8.
55. Greenwald A.G., Zakerzadeh A., Laxer R.M. et al., Later-onset rheumatoid factor negative polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA): a unique patient group? *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 645–652.
56. Martini A. Are the number of joints involved or the presence of psoriasis still useful tools to identify homogeneous disease entities in juvenile idiopathic arthritis? *J Rheumatol* 2003; 30:1900–1903.
57. Naidu S.H., Ostrov B.E., Pellegrini V.D. Small hand joint involvement in juvenile rheumatoid arthritis, *J Pediatr* 2000; 136:134–135.
58. Twilt M., Mobers S.M., Arends L.R. et al., Temporomandibular involvement in juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 2004;31:1418–1422.
59. Schanberg L.E., Gil K.M., Anthony K.K. et al., Pain, stiffness, and fatigue in juvenile polyarticular arthritis: contemporaneous stressful events and mood as predictors, *Arthritis Rheum* 2005; 52:1196–1204.
60. Liem J.J., Rosenberg A.M. Growth patterns in juvenile rheumatoid arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:663–668.
61. Sabri K., Saurenmann R.K., Silverman E.D., Levin A.V. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis, *J AAPOS* 2008; 12:539–545.

62. Ruperto N., Murray K.J., Gerloni V. et al., A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate, *Arthritis Rheum* 2004;50:2191–2201.
63. Ringold S., Weiss P.F., Colbert R.A. et al., Childhood arthritis and rheumatology research alliance consensus treatment plans for new onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1063–1072.
64. Oen K., Malleson P.N., Cabral D.A. et al., Early predictors of longterm outcome in patients with juvenile rheumatoid arthritis: subset specific correlations, *J Rheumatol* 2003;30:585–593.
65. Harrold L.R., Salman C., Shoor S. et al., Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996–2009, *J Rheumatol* 2013;40:1218–1225.
66. Denardo B.A., Tucker L.B., Miller L.C. et al., Demography of a regional pediatric rheumatology patient population. Affiliated Children's Arthritis Centers of New England, *J Rheumatol* 199;21:1553–1561.
67. Ringold S., Wallace C.A., Rivara F.P. Health-related quality of life, physical function, fatigue, and disease activity in children with established polyarticular juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 2009; 36:1330–1336.
68. Angeles-Han S.T., Pelajo C.F., Vogler L.B. et al., Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry, *J Rheumatol* 2013; 40: 2088–2096.
69. Dueckers G., Guellac N., Arbogast M. et al., Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis, *Clin. Immunol.* 142 (2) (2012) 176–193. P.J. Hashkes, R.M. Laxer, Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis, *JAMA* 2005;294:1671–1684.
70. Benedetti F, Schneider R. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Petty R, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L (editors). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier Saunders Company. Philadelphia, USA, 7th ed., 2016;205-214.
71. Berntson L., Andersson Gäre B., Fasth A. et al., Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria, *J Rheumatol* 2003;30: 2275–2282.
72. Behrens E.M., Beukelman T., Gallo L. et al., Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR), *J Rheumatol* 2008;35: 343–348.

73. Russo R.A., Katsicas M.M. Patients with very early-onset systemic juvenile idiopathic arthritis exhibit more inflammatory features and a worse outcome, *J Rheumatol* 2013;40:329–334.
74. Meazza C., Travaglino P., Pignatti P., et al., Macrophage migration inhibitory factor in patients with juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 2002;46:232–237.
75. Goldenberg J., Ferraz M.B., Pessoa A.P. et al., Symptomatic cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis, *Int J Cardiol* 1992;34: 57–62.
76. Sawhney S., Woo P., Murray K.J. Macrophage activation syndrome: a potentially fatal complication of rheumatic disorders, *Arch Dis Child* 2001;85: 421–426.
77. Vastert S.J., Wijk R., D’Urbano L.E. et al., Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis, *Rheumatology (Oxford)* 2010;49: 441–449.
78. Zhang K., Biroshak J., Glass D.N. et al., Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis is associated with MUNC13-4 polymorphisms, *Arthritis Rheum* 2008;58:2892–2896.
79. Kaufman K.M., Linghu B., Szustakowski J.D. et al., Whole exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Arthritis Rheumatol* 2014; 66:3486-3495
80. Ravelli A., Caria M.C., Buratti S. et al., Methotrexate as a possible trigger of macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 2001;28: 865–867.
81. Ravelli A., Magni-Manzoni S., Pistorio A. et al., Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis, *J Pediatr* 2005;146: 598–604.
82. Ravelli A., Schneider R., Weitzman S. et al., A56: Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab, *Arthritis Rheumatol* 2014;66: S83–S84.
83. Baum J., Gutowska G. Death in juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 1977;20: 253–255.
84. Tse S.M.L., Petty RE. Enthesitis Related Arthritis. In: Petty R, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L (editors). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier Saunders Company. Philadelphia, USA, 7th ed., 2016; 238-254.

85. Demirkaya E., Ozen S., Bilginer Y. 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* 2011;29: 111–116.
86. Weiss P.F., Beukelman T., Schanberg L.E et al., 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 Registry, *J Rheumatol* 2012;39: 2341–2351.
87. Weiss P.F., Klink A.J., Behrens E.M. et al., Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis, *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63: 1307–1312.
88. Pagnini I., Savelli S., Matucci-Cerinic M. et al., Early predictors of juvenile sacroiliitis in enthesitis-related arthritis, *J Rheumatol* 2010;37: 2395-2401.
89. Minden K., Niewerth M., Listing J. et al., Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 2002;46:2392–2401.
90. Flato B., Smerdel A., Johnston V. et al., The influence of patient characteristics, disease variables, and HLA alleles on the development of radiographically evident sacroiliitis in juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Rheum* 2002;46:986–994.
91. Sabri K., Saurenmann R.K., Silverman E.D., Levin A.V. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis, *J AAPOS* 2008;12:539–545.
92. Wanders A., Heijde D., Landewe R., et al., Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial, *Arthritis Rheum* 2005;52:1756–1765.
93. Miller J.J., Prolonged use of large intravenous steroid pulses in the rheumatic diseases of children, *Pediatrics* 1980;65:989–994.
94. Burgos-Vargas R., Vazquez-Mellado J., Pacheco-Tena C., et al., A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies, *Ann Rheum Dis* 2002;61:941–942.
95. Tse S.M., Burgos-Vargas R., Laxer R.M, Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy, *Arthritis Rheum* 2005;52:2103–2108.
96. Minden K., Kiessling U., Listing J., et al., Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthropathy, *J Rheumatol* 2000;27:2256–2263.

97. Nigrovic PA., Sundel RP. Juvenile Psoriatic Arthritis. In: Petty R, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L (editors). Textbook of Pediatric Rheumatology. Elsevier Saunders Company. Philadelphia, USA, 7th ed., 2016; 256-265
98. Flato B., Lien G., Smerdel-Ramoya A., O. Vinje, Juvenile psoriatic arthritis: longterm outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 2009;36:642–650.
99. Butbul Aviel Y., Tyrrell P., Schneider R., et al., Juvenile Psoriatic Arthritis (JPsA): juvenile arthritis with psoriasis? *Pediatr Rheumatol Online J* 2013;11:11.
100. Truckenbrodt H., Hafner R., Psoriatic arthritis in childhood. A comparison with subgroups of chronic juvenile arthritis, *Z Rheumatol* 1990;49:88–94.
101. Shore A., Ansell B.M., Juvenile psoriatic arthritis—an analysis of 60 cases, *J Pediatr* 1982;100:29–535.
102. Stoll M.L., Zurakowski D., Nigrovic L.E., et al., Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations, *Arthritis Rheum* 2006;54:3564–3572.
103. Huemer C., Malleson P.N., Cabral D.A. et al., Patterns of joint involvement at onset differentiate oligoarticular juvenile psoriatic arthritis from pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 2002;29:1531–1535.
104. Al-Mutairi N., Manchanda Y., Nour-Eldin O., Nail changes in childhood psoriasis: a study from Kuwait, *Pediatr Dermatol* 2007;24:7–10.
105. Flato B., Lien G., Smerdel-Ramoya A., Vinje O., Juvenile psoriatic arthritis: longterm outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis, *J Rheumatol* 2009;30:642–650.
106. Heiligenhaus A., Niewerth M., Ganser G., et al., Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines, *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:1015–1019.
107. Spârchez M., Fodor D., Mui N., The role of Power Doppler ultrasonography in comparison with biological markers in the evaluation of disease activity in juvenile idiopathic arthritis, *Med Ultrasound* 2010;12:97–103.
108. Rothmund F., Gerss J., Ruperto N. et al., Validation of relapse risk biomarkers for routine use in patients with juvenile idiopathic arthritis, *Arthritis Care Res* 2014;66:949–955.

109. Angeles-Han S.T., Pelajo C.F., Vogler L.B. et al., Risk markers of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry, *J Rheumatol* 2013;40:2088–2096.
110. Horneff G., Burgos-Vargas R., Constantin T. et al., Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week12) of the CLIPPER study, *Ann Rheum Dis* 2014;73:1114–1122.
111. Burgos-Vargas R., Tse S.M.L., Horneff G. et al., Efficacy and safety of adalimumab in pediatric patients with enthesitis related arthritis, *Arthritis Rheum* 2013;60:S336.
112. Nigrovic P.A. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis?, *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1405–1413.
113. Wallace C.A., Levinson J.E. Juvenile rheumatoid arthritis: outcome and treatment for the 1990s, *Rheum Dis Clin North Am* 1991;17:891–905.
114. Peterson L.S., Mason T., Nelson A.M. et al., Psychosocial outcomes and health status of adults who have had juvenile rheumatoid arthritis: a controlled, population-based study, *Arthritis Rheum* 1997;40:2235–2240.
115. Bernstein B., Death in juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum* 1977;20:256.
116. Magnani A, Pistori A, Magni-Manzoni S et al. Achievement of a state of inactive disease at least once in the first five years predicts better outcome of patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2009;36:628-34.
117. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2016;14:23.
118. Nordal EB, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Validity and predictive ability of the juvenile arthritis disease activity score based on CRP versus ESR in a Nordic population-based setting. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1122–7.
119. McErlane F., Beresford MW., Baildam EM. et al. Validity of a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score in children with new-onset juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1983–8.
120. Consolaro A, Ruperto N, Bracciolini G. et al. Defining criteria for high disease activity in juvenile idiopathic arthritis based on the Juvenile Arthritis Disease Activity Score. *Ann Rheum Dis* 2014;73:1380–3.

121. Consolaro A, Negro G, Gallo MC, Bracciolini G, Ferrari C, Schiappapietra B et al. Defining criteria for disease activity states in non-systemic juvenile idiopathic arthritis based on a three-variable Juvenile Arthritis Disease Activity Score. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1703–9.
122. Susic G.Z., Stojanovic R.M., Pejnovic N.N. et al. Analysis of disease activity, functional disability and articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective outcome study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2011;29:337-344.
123. Tiller G, Buckle J, Allen R et al. Juvenile idiopathic arthritis managed in the new millennium: one year outcomes of an inception cohort of Australian children *Pediatric Rheumatology* 2018;16:69.
124. Nordal E, Zak M, Aalto K. et al. Ongoing Disease Activity and Changing Categories in a Long-Term Nordic Cohort Study of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2011;63:2809–2818.
125. Guzman J, Oen K, Tucker LB et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1854–1860.
126. Calasan MB, Lara D. de Vries LD, Vastert SJ et al. Interpretation of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score: responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:307-312.
127. Horneff G and Becker I. Definition of improvement in juvenile idiopathic arthritis using the Juvenile Arthritis Disease Activity Score. *Rheumatology (Oxford)* 2014;53:1229-1234.
128. Wu CJ., Huang JL., Yang MH. et al., Clinical characteristics of juvenile rheumatoid arthritis in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2001;34:211-14.
129. Vilaiyuk S., Soponkanaporn S., Jaovisidha S. et al. A retrospective study on 158 Thai patients with juvenile idiopathic arthritis followed in a single center over a 15-year period. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2016;19:1342–1350.
130. Sengler C, Klotsche J, Niewerth M et al. The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care: data from a German inception cohort. *RMD Open* 2015;1:e000074.
131. Pamela FW, Robert AC, Juvenile Spondyloarthritis A Distinct Form of Juvenile Arthritis *Pediatr Clin N Am* 2018;65:675–690.
132. Sarkar S, Alam M et al. Inflammatory Markers and Disease Activity in Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian J Pediatr* 2017;84:349-356.

133. Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Luppi E; Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with mean 10 year follow up. *J Rheumatol* 2003;30:579-84.
134. Albarouni M, Becker I, Horneff G. Predictors of response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology* 2014;12:35.
135. Alexeeva EI, Namazova-Baranova LS, Bzarova TM et al. Predictors of the response to etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis without systemic manifestations within 12 months: results of an open-label, prospective study conducted at the National Scientific and Practical Center of Children's Health, Russia. *Pediatric Rheumatology* 2017;15:51



EK-1

JIA HASTA DEĞERLENDİRME FORMU Başvuru/3. ay/6. ay/12.ay

Değerlendirme tarihi:

Değerlendiren kişi:

Dosya No:

Hasta Adı-Soyadı:

Doğum Tarihi:

Yakınmaların başlangıç yaşı:

Tanı yaşı:

Aile öyküsü:

Yakınmalar:

Ateş:

Halsizlik:

Gece uyanma:

Eklem şişliği:

Eklem Ağrısı:

Diğer:

Tutulan eklemler:

Eklem şişliği:

Eklem ağrısı:

Hareket kısıtlılığı:

Kontraktür/sekel

Göz bulguları:

Laboratuvar bulguları:

ESH: (mm/saat) CRP: (mg/ml) RF: (IU)

ANA: HLAB27:

Tedavi

NSAII başlama tarihi: Adı: Dozu:

Steroid başlama tarihi: Verilme şekli: Dozu:

İAS yapılma tarihi: Yapılan eklem: Dozu:

MTX başlanma zamanı: Verilme şekli: Dozu:

Biyolojik ilaç başlama zamanı: Adı: Dozu:

Göz bulguları için tedavi:

İlaç yan etkisi:

İlaç adı:

Başlangıç tarihi:

Yan etki tipi:

Hastalık aktivitesi

1) Her vizitte hastalık inaktif mi? değerlendirilecek

inaktifse ne kadar zaman (ay/yıl):

2) İlaçla remisyon durumu (en az 6 ay):

3) İlaçsız remisyon (en az 12 ay):

4) JADAS 10 skoru:

ACR yanıtı (PedACR 30,50,70,90):