

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



JÜVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ ÇOCUK VE ERGENLERDE
KOGNİTİF FONKSİYONLARIN, PSİKİYATRİK HASTALIKLARIN VE YAŞAM
KALİTESİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. DAMLA TEZER

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ BÜRGE KABUKÇU BAŞAY

DENİZLİ – 2020

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK VE ERGEN RUH SAĞLIĞI
VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



JÜVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ ÇOCUK VE ERGENLERDE
KOGNİTİF FONKSİYONLARIN, PSİKİYATRİK HASTALIKLARIN VE YAŞAM
KALİTESİNİN SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. DAMLA TEZER

TEZ DANIŞMANI
DR. ÖĞR. ÜYESİ BÜRGE KABUKÇU BAŞAY

DENİZLİ – 2020

Dr. Öğr. Üyesi Bürge KABUKÇU BAŞAY danışmanlığında Dr. Damla TEZER tarafından yapılan “**Juvenil İdiyopatik Artritli çocuk ve ergenlerde bilişsel fonksiyonların, psikiyatrik hastalıkların ve yaşam kalitesinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması**” başlıklı tez çalışması tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA/YANDAL UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

**Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün.../ay..../yıl.**

**Prof. Dr.
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekan**

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince desteklerini esirgemeyen, bilgi ve birikimleriyle eğitime katkı sağlayan, güler yüzlü, sıcak tutumları ve sağladıkları çalışma ortamıyla verimli bir asistanlık geçirmemi sağlayan değerli hocalarım Doç. Dr. Gülşen ÜNLÜ'ye, Dr. Öğr. Üyesi Bürge KABUKÇU BAŞAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Ömer BAŞAY'a, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet BÜBER'e, Dr. Öğr. Üyesi Merve AKTAŞ TERZİOĞLU'na;

Bilgi ve deneyimlerini büyük bir sabırla aktaran, tez sürecindeki ilgisi, desteği, hoşgörüsü, sonsuz sabrı ve katkıları nedeniyle tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Bürge KABUKÇU BAŞAY'a;

Tezimin biyoistatistik analizleri konusunda yardımını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı'nın değerli hocalarından Dr. Öğr. Üyesi. Hande ŞENOL'a,

Tezimin Çocuk Romatoloji alanındaki yardımları için Romatoloji ve Nefroloji Bilim Dalı'nın değerli hocası Prof. Dr. Selçuk Yüksel ve yine aynı bölümden Uzm. Dr. Gülçin Otar Yener'e;

Rotasyon süresince ve daha sonrasında birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Psikiyatri Anabilim Dalı'nın değerli hocalarına ve Psikiyatri Anabilim Dalı'nın tüm değerli çalışanlarına;

Ve en büyük teşekkür O'na. Bana her konuda destek olan, pozitif ve güç veren yaklaşımı, sunduğu önerileri, bu yorucu dönemdeki hoşgörüsü, çalışmamın her aşamasındaki yeri doldurulamaz katkısı ve en önemlisi hayatıma anlam katan varlığı için değerli eşim, hayat arkadaşım Dr. Tefik TEZER'e,

Hayatımın son 2 yılını daha anlamlı kılan, hayatıma girdiği andan itibaren varlığıyla içimizi ısıtan ve bana bu dünyadaki en güzel duyguyu yaşatan canım oğlum Ömer Efe TEZER'e,

Beni bugüne hazırlayan, her zaman yanımda olan canım annem ve babama,

Birlikte çalışma şansı yakaladığım için Dr. Hatice ÇELİK YILDIRIM, Dr. Elif ÖZSAYGILI, Dr. Zeliha TARAKCIO, Dr. Çiğdem TANRIVERDİ ve birlikte çalışmaktan keyif aldığım tüm Çocuk ve Ergen Psikiyatri asistanı arkadaşlarıma;

Çalışmaya gönüllü olarak katılan değerli çocuklar ve ailelerine;

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

TEŞEKKÜR.....	II
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	III
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	X
KISALTMALAR, SEMBOLLER, FORMÜLLER DİZİNİ.....	XI
ÖZET.....	XV
SUMMARY	XVII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT (JİA).....	4
2.1.1. JİA Tanımı	4
2.1.2. JİA ve Sınıflandırılması	4
2.1.3. JİA Epidemiyoloji	7
2.1.4. JİA Genel Klinik Bulgular	8
2.1.5. JİA Etiyoloji.....	10
2.1.6. JİA ve Patogenez.....	12
2.1.7. JİA ve Tedavi Yaklaşımları	13
2.1.8. JİA ve Hastalık Prognozu.....	15
2.2. JİA VE PSİKOSOSYAL İZDÜŞÜMÜ	18
2.2.1. JİA ve Aile, Okul ve Akran İlişkileri	21
2.2.2. JİA ve Yaşam Kalitesi.....	27
2.2.3. JİA ve Ruh Sağlığı	34
2.3. YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER.....	46
2.3.1. Yürütücü İşlevler Tanımı	46

2.3.2.	Yürütücü İşlevler ve Gelişim Süreci	46
2.3.3.	Yürütücü İşlevlerin Değerlendirilmesi.....	47
2.3.4.	Yürütücü İşlevlerden Sorumlu Merkezler.....	48
2.4.	KRONİK HASTALIKLARDA YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER.....	49
2.4.1.	Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlev Bozukluğu	49
2.4.2.	Romatizmal Hastalıklarda Etkilenen Nörobilişsel Alanlar	50
2.4.3.	Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlev Bozukluğunun Nedenleri.....	52
2.4.4.	Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlev Bozukluğunun Patofizyolojisi ..	57
2.4.5.	Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlevleri Anlamanın Önemi	60
3.	AMAÇ ve HİPOTEZ	61
3.1.	AMAÇ	61
3.2.	HİPOTEZ	62
4.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	63
4.1.	ÇALIŞMA YÖNTEMİ.....	63
4.1.1.	Çalışmanın Yapıldığı Yer	63
4.1.2.	Çalışmanın Süresi	63
4.1.3.	Çalışmanın Etik Kurul Onayı.....	63
4.1.4.	Çalışmanın Deseni	63
4.2.	ÇALIŞMA ÖRNEKLEMİ	64
4.2.1.	Hasta Grubunun Oluşturulması.....	64
4.2.2.	Kontrol Grubunun Oluşturulması	65
4.3.	DEĞERLENDİRME ARAÇLARI.....	66
4.3.4.	Ölçekler	66
4.3.5.	Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Dsm-5- (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)	70
4.3.6.	CNSVS Nöropsikolojik Test Bataryası.....	71

4.4.	Verilerin İstatistiksel Analizi ve Yorumlanması	79
5.	BULGULAR.....	80
5.3.	SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN İNCELENMESİ	80
5.3.4.	Katılımcıların Cinsiyet Dağılımına İlişkin Veriler	80
5.3.5.	Katılımcıların Yaş Ortalamasına İlişkin Veriler	81
5.3.6.	Katılımcıların Doğumsal Özelliklerine İlişkin Veriler	81
5.3.7.	Katılımcıların Ailesel Özelliklerine İlişkin Veriler.....	83
5.3.8.	Çocuğun Ev, Okul ve Akran Uyumu	87
5.3.9.	JİA'lı Olguların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi.....	90
5.4.	KULLANILAN ÖLÇEKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	93
5.4.4.	Conners Aile Derecelendirme Ölçeği Uzun Formu (CADÖ-YU).....	93
5.4.5.	Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ)	94
5.5.	PSİKİYATRİK TANILARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	100
5.5.4.	Psikiyatrik Tanı Alt Gruplarının Değerlendirilmesi	102
5.5.5.	Klinik Etkenlerin Psikiyatrik Hastalıklara Etkisinin İncelenmesi	103
5.6.	CNSVS TEST PUANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ.....	109
5.6.4.	CNSVS Alt Test Puanlarının Değerlendirilmesi	109
5.6.5.	Ana Bölüm Puanlarının ve Test Süresinin Değerlendirilmesi	121
5.6.6.	Klinik Etkenlerin Ana-Ara Bölüm Puanlarına Etkisinin İncelenmesi	124
6.	TARTIŞMA	139
6.3.	SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	140
6.4.	JİA VE YAŞAM KALİTESİ	152
6.4.4.	Klinik Etkenlerle Yaşam Kalitesinin İlişkisinin İncelenmesi	154
6.4.5.	Yaşam Kalitesi ve Nörokognitif Profil	159
6.5.	JİA VE PSİKİYATRİK KOMORBİDİTE.....	160
6.5.4.	Duygudurum Bozuklukları ve JİA	164

6.5.5.	Anksiyete Bozuklukları ve JİA	165
6.5.6.	Yıkıcı Davranım Bozuklukları ve JİA	166
6.6.	JİA VE NÖROKOGNİTİF PROFİL	171
6.6.4.	JİA ve Sağlıklı Olgularda Nörokognitif Profil.....	171
6.6.5.	JİA’da Hastalık Alt Tiplerine Göre Nörokognitif Profil.....	182
6.6.6.	JİA’da Hastalık Aktivasyonu Göre Nörokognitif Profil	183
4.3.4.	JİA’da Medikal Tedavi Türüne Göre Nörokognitif Profil.....	187
4.3.5.	JİA’da Ruhsal bozukluk Varlığına Göre Nörokognitif Profil.....	190
4.3.6.	JİA’da Hastalık İzlem Süresi ve Tanı Yaşına Göre Nörokognitif Profil	191
5.	SONUÇLAR.....	193
7.	KISITLILIKLAR.....	198
8.	ÖNERİLER.....	199
9.	KAYNAKÇA.....	200
10.	EKLER.....	282
11.1.	Etik kurul onay formu- EK-1	
11.1.	Aydınlatılmış Onam Formu- EK-2	
11.3.	Sosyodemografik veri formu- EK-3	
11.4.	Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği- EK-4	
11.5.	Yenilenmiş Conners ebeveyn derecelendirme ölçeği (3-17 yaş)- EK-5	
11.6.	JİA hasta kayıt formu- EK-6	

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. ILAR (2011) JİA sınıflandırılması.....	6
Tablo 2. JİA hastalık aktivasyon skoru: JADAS-27	69
Tablo 3. Wallece kriterleri, inaktif hastalık ve klinik remisyon tanımlamaları.....	69
Tablo 4. CNSVS ana ve ara bölüm puanları	78
Tablo 5. Katılımcıların cinsiyete göre dağılımı.....	80
Tablo 6. Katılımcıların yaş ortalamasına göre dağılımı	81
Tablo 7. Katılımcıların doğumsal özelliklerinin karşılaştırılması.....	82
Tablo 8. Katılımcıların doğum kilosu açısından karşılaştırılması.....	83
Tablo 9. Katılımcıların ebeveynlerinin eğitim düzeyinin karşılaştırılması	83
Tablo 10. Katılımcıların ailelerindeki toplam çocuk sayısının karşılaştırılması	84
Tablo 11. Katılımcıların aile yapısının karşılaştırılması	85
Tablo 12. Katılımcıların ebeveynlerinin aylık gelir düzeyinin karşılaştırılması.....	85
Tablo 13. Katılımcıların ailesindeki kronik tıbbi hastalık sıklığının karşılaştırılması	86
Tablo 14. Katılımcıların ailesindeki ruhsal hastalık sıklığının karşılaştırılması	87
Tablo 15. Katılımcıların ders başarı düzeyleri	87
Tablo 16. Katılımcıların akran, kardeş, ev uyumu ve ödev yapabilme becerisi	89
Tablo 17. JİA’lı katılımcıların yaş, tanı yaşı, hastalık izlem süresine ilişkin veriler	90
Tablo 18. JİA’lı katılımcıların hastalık alt gruplarına göre dağılım verileri.....	90
Tablo 19. JİA’lı katılımcıların medikal tedavi türüne göre dağılım verileri	91
Tablo 20. JİA’lı katılımcıların hastalık aktivasyonuna göre dağılım verileri	92
Tablo 21. Katılımcıların CADÖ-YU puanlarının karşılaştırılması	93
Tablo 22. Katılımcıların ÇİYKÖ puanlarının karşılaştırılması.....	94
Tablo 23. JİA’lı katılımcıların hastalık alt gruplarına göre ÇİYKÖ puan dağılımı	95

Tablo 24. JİA'lı katılımcıların hastalık aktivasyonuna göre ÇİYKÖ puan dağılımı	96
Tablo 25. JİA'lı katılımcıların medikal tedavi türüne göre ÇİYKÖ puan dağılımı	96
Tablo 26. JİA'lı katılımcıların ruhsal hastalık varlığına göre ÇİYKÖ puan dağılımı.....	97
Tablo 27. JİA'lı katılımcıların yaşına göre ÇİYKÖ puan dağılımı.....	98
Tablo 28. JİA'lı katılımcıların hastalık izlem süresine göre ÇİYKÖ puan dağılımı.....	98
Tablo 29. JİA'lı katılımcıların ailedeki ruhsal hastalık varlığına göre ÇİYKÖ puan dağılımı	99
Tablo 30. Katılımcıların DSM-5 psikiyatrik tanı sıklığının karşılaştırılması	100
Tablo 31. Katılımcıların DSM-5 psikiyatrik tanı türlerinin karşılaştırılması.....	102
Tablo 32. Şimdiki psikiyatrik tanıların JİA hastalık alt tipine göre dağılımı	104
Tablo 33. Yaşam boyu psikiyatrik tanıların JİA hastalık alt tipine göre dağılımı	104
Tablo 34. Şimdiki psikiyatrik tanıların JİA hastalık aktivasyonuna göre dağılımı.....	105
Tablo 35. Yaşam boyu psikiyatrik tanıların JİA hastalık aktivasyonuna göre dağılımı	106
Tablo 36. Şimdiki psikiyatrik tanı sıklığının JİA medikal tedavi türüne göre dağılımı	106
Tablo 37. Yaşam boyu psikiyatrik tanı sıklığının JİA medikal tedavi türüne göre dağılımı	107
Tablo 38. Şimdiki psikiyatrik tanı sıklığının JİA hasta yaşına göre dağılımı	107
Tablo 39. Yaşam boyu psikiyatrik tanı sıklığının JİA hasta yaşına göre dağılımı.....	108
Tablo 40. Katılımcıların VBM puanları açısından karşılaştırılması	109
Tablo 41. Katılımcıların VIM puanları açısından karşılaştırılması.....	110
Tablo 42. Katılımcıların FTT puanlarına göre dağılımı	111
Tablo 43. Katılımcıların SDC puanlarına göre dağılımı	112
Tablo 44. Katılımcıların ST puanlarına göre dağılımı	113
Tablo 45. Katılımcıların SAT puanlarına göre dağılımı	114
Tablo 46. Katılımcıların CPT puanlarına göre dağılımı.....	115
Tablo 47. Katılımcıların POET puanlarına göre dağılımı	116
Tablo 48. Katılımcıların NVRT puanlarına göre dağılımı	118

Tablo 49. Katılımcıların 4PCPT puanlarına göre dağılımı	119
Tablo 50. Katılımcıların ana -ara bölüm puanları ve test süresi.....	122
Tablo 51. JİA’da hastalık alt gruplarına göre ana -ara bölüm puanları.....	125
Tablo 52. JİA’da hastalık aktivasyonuna göre ana -ara bölüm puanları	128
Tablo 53. JİA’da medikal tedavi türüne göre ana -ara bölüm puanları.....	131
Tablo 54. JİA’da şimdiki ruhsal hastalık varlığına göre ana -ara bölüm puanları	134
Tablo 55. JİA’da hastalık izlem süresi, tanı yaşı göre ana -ara bölüm puanları.....	136
Tablo 56. JİA’lı katılımcılarda CNSVS ile ÇİYKÖ ilişkisinin incelenmesi.....	138



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Çalışmanın hipotezleri	62
Şekil 2.CNSVS puan tablosu	72
Şekil 3.CNSVS etkilenim boyutu	73
Şekil 4.CNSVS test sonuç örneği	73



KISALTMALAR, SEMBOLLER, FORMÜLLER DİZİNİ

AAA: Ailevi Akdeniz Ateşi

AAB: Ayrılık Anksiyetesi Bozukluğu

AB: Anksiyete Bozukluğu

ACR: Amerikan Romatoloji Koleji (American Collage of Rheumatology)

ACC: Anterior Singulat Korteks

ANA: Antinükleer Antikor

Anti-TNF: TNF Antagonist

APA: Amerikan Psikiyatri Birliği (American Psychiatric Association)

ARA: Akut Romatizmal Ateş

AUB: Anksiyeteli Duygudurumla Giden Uyum Bozukluğu

BH4: Tetrahidrobiyopterin

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CADÖ-YU: Conners Aile Derecelendirme Ölçeği-Yenilenmiş Uzun Form

CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

CPRS-R: Conners Parents Rating Scales-Revised Long Form

CHAQ: Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Anketi (Childhood Health Assessment Questionnaire)

CNS: Merkezi Sinir Sistemi (Central Nervous System)

CNSVS: The Central Nervous System Vital Signs

COX: Siklooksijenaz

CPT: Sürekli Performans Testi (The Continuous Performance Test)

CRP: C- Reaktif Protein

ÇDŞG-ŞY-DSM-5: Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5

ÇDÖ: Çocuklar için Depresyon Ölçeği

ÇİYKÖ: Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeği

DAS: Hastalık Aktivasyon Skoru (Disease Activity Score)

DB: Davranım Bozukluğu

DDB: Duygudurum Bozukluğu

DEHB: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DLPFK: Dorsolateral Prefrontal Korteks

DMARDs: Hastalığı Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs)

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı-5

DUB: Depresif Duygudurumla Giden Uyum Bozukluğu

EİA: Entezitle İlişkili Artrit

EN: Enürezis Nokturna

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

EULAR: Avrupa Romatoloji Birliği (European League Against Rheumatism)

FTT: Parmak Vurma Testi (Finger Tapping Test)

GAS: Görsel Analog Skala

GCs: Glukokortikoid

HCs: Healty Controls

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HLA: Human Lökosit Antijen

HPA: Hipotalamo-Pitüiter Aks

HRQOL: Health-Related Quality of Life

IL: İnterlökin

ILAR: Uluslararası Romatoloji Birliği (International League of Associations for Rheumatology)

IQ: Intelligence Quotient

İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı

JADAS-27: Juvenil Arthritis Disease Activity Score-27

JİA: Juvenil İdiyopatik Artrit

JKA: Juvenil Kronik Artrit

JPsa: Juvenil Psöriyatik Artrit

JRA: Juvenil Romatoid Artrit

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

K-SADS-PL-DSM-5: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Aged Children-DSM-5

KOKGB: Karşıt Olma Karşıt Gelme Bozukluğu

LEF: Leflunomid

MDB: Major Depresif Bozukluk

MBP: Miyelin Temel Proteini

MMSE: Mini Mental Test (Mini-Mental State Examination)

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MOG: Oligodendrosit Glikoprotein

MS: Multipl Skleroz

MTX: Metotreksat

NSAİİ: Nonsteroid Anti-inflamatuvar İlaç

NVRT: Mantıklı Yanıt Verme Testi (Non-Verbal Reasoning)

OFC: Orbitofrontal korteks

4-PCPT: 4 Kısımlı Sürekli Performans Testi (4-Part Continuous Performance)

PİY: Primer İmmün Yetmezlik

PFK: Prefrontal Korteks

PedsQL: The Pediatric Quality of Life Inventory

POET: Duyguların Algılanması Testi (Perception of Emotions Test)

RA: Romatoid Artrit

RF: Romatoid Faktör

SAT: Dikkat Değişim Testi (Shifting Attention Test)

SDC: Sembol-Sayı Kodlama Testi (Symbol Digit Coding Test)

sJİA : Sistemik Juvenil İdiyopatik Artrit

SLE: Sistemik Lupus Eritematosus

SPECT: Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi

SSZ: Sülfasalazin

ST: Stroop Testi

Tip I DM: Tip I Diabetes Mellitus

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

TNF-a: Tümör Nekrozis Faktör -Alfa

VBM: Sözel Bellek Testi (Verbal Memory Test)

VIM: Görsel Bellek Testi (Visual Memory Test)

YAB: Yaygın Anksiyete Bozukluğu

YDB: Yıkıcı Davranım Bozukluğu

WAIS-R: Wechsler Yetişkin Zekâ Ölçeği

WHO: World Health Organization

WISC-R: Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği

WKET: Wisconsin Kart Eşleme Test

ÖZET

Juvenil İdiyopatik Artritli çocuk ve ergenlerde kognitif fonksiyonların, psikiyatrik hastalıkların ve yaşam kalitesinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması

Dr. Damla TEZER

Çocukluk çağının en sık görülen kronik romatizmal hastalığı Juvenil İdiyopatik Artrit (JİA), bireylerin fiziksel ve psikolojik sağlığının yanı sıra bilişsel fonksiyonlarını da etkiliyor olabilir. Bilişsel performans bozuklukları, diğer sistemik romatizmal hastalıkları olan hastalarda oldukça iyi bilinmesine rağmen, JİA'nın bilişsel işlevler üzerine etkisi hakkındaki bilgilerimiz yeterli değildir. Bu nedenle, çalışmamızdaki temel amaç; JİA'lı çocuk ve ergenlerin bilişsel performansını sağlıklı kontrol grubuna kıyasla değerlendirerek; bilişsel işlev bozukluğu örüntüsünü ve yürütücü işlevlerdeki olası farkları ortaya koymaktır. Ayrıca; JİA hasta popülasyonunda hastalıkla ilişkili klinik faktörlerin bilişsel performans üzerine muhtemel etkileri de bilinmemektedir. Bu yüzden hastalıkla ilişkili klinik değişkenlerin bilişsel profille olan etkisi, bu hasta popülasyonundaki ruhsal hastalık tanı sıklığı ve yaşam kalitesinin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmamız, 7-18 yaş arası JİA hastalarını ve sağlıklı kontrolleri içeren kesitsel bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Pamukkale Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı-Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda JİA tanısıyla takip edilen 79 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 81 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma kapsamında "Sosyodemografik veri formu, çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği (ÇİYKÖ), Conners aile derecelendirme ölçeği-yenilenmiş uzun form (CADÖ-YU) ve JİA hasta kayıt formu" doldurulmuştur Psikiyatrik tanısal değerlendirme için tüm katılımcılara "Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Dsm-5" uygulanmıştır. Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için ise "CNS-Vital Signs (CNS-VS)" bilgisayar tabanlı test bataryası kullanılmıştır. Çalışmamızın verileri incelendiğinde; katılımcıların yaş, cinsiyet, eğitim durumu, ebeveynlerin eğitim durumu, ailenin gelir düzeyi açısından hasta ve kontrol grubu arasında farklılık saptanmamış ($p>0.05$), böylelikle yürütücü işlevler üzerine etkisi bilinen bu faktörlerin karıştırıcı etkisini dışlanmıştır. JİA'lı katılımcıların tüm bilişsel alanlarda (nörokognitif indeks, toplam bellek, psikomotor hız, reaksiyon süresi, bütüncül dikkat, bilişsel esneklik,

Çalışma belleği, duygusal keskinlik, mantık, test suresi) sağlıklı kontrollerden daha kötü performans gösterdikleri bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca, hastalık ilişkili faktörlerden Poliartiküler JİA ve Entezit ile ilişkili artırt tanılı olma, aktif hastalık sürecinde olma ve Metotreksat tedavisi alma bazı yürütücü işlevlerde daha kötü performans sergileme ile ilişkilidir. JİA'lı ocuk ve ergenlerde yaşam boyu psikiyatrik hastalık tanısı daha fazla, yaşam kalitesi ise daha düşüktür ($p <0.05$). Bilişsel fonksiyonlar ile yaşam kalitesi skorları arasında pozitif bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur ($p <0.05$). Bu alışma, bildiğimiz kadarıyla JİA'nın tüm alt gruplarını içerecek şekilde bu hasta popülasyonundaki ocuk ve ergenlerde nörobilişsel fonksiyonları bilgisayar tabanlı bir nörokognitif test bataryası ile değerlendiren ve bulguları sağlıklı kontrollerin verileriyle kıyaslayan ilk çalışmadır. Çalışmamızda, kronik inflamatuvar bir hastalık olan JİA'nın daha kötü bilişsel performans ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. JİA'lı bireylerde hastalıkla ilgili klinik faktörler, nöropsikolojik test performansını etkiliyor olabilir. Ayrıca alışmamızda JİA grubunda bulguladığımız yaşam boyu yüksek ruhsal hastalık ve düşük yaşam kalitesi, JİA'nın sadece fiziksel bir hastalık olmadığını, bireyin bilişsel, sosyal, emosyonel işlevselliği de olumsuz etkilediğini göstermiştir. Bu nedenle JİA hastalık yönetiminde bilişsel işlev bozukluğu ve olası psikososyal yk göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Juvenil idiyopatik artrit, yürütücü işlevler, yaşam kalitesi, psikiyatrik tanı

SUMMARY

Comparison of healthy controls of cognitive functions, psychiatric diseases and quality of life in Juvenile Idiopathic Arthritis children and adolescents

Dr. Damla TEZER

Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) the most common chronic inflammatory rheumatic disease of childhood, may affect the cognitive functions as well as the physical and psychological health. Although decrease in cognitive performance is well known in patients with other systemic rheumatic diseases, our knowledge about the effect of JIA on cognitive functions is not sufficient. Therefore, the main purpose of our study was to evaluate the cognitive performance of children and adolescents with JIA in comparison to the healthy control group; to reveal the cognitive dysfunction pattern and possible differences in executive functions. Also; the possible effects of disease-related clinical factors on cognitive performance in the JIA patient population are unknown. Therefore, it is aimed to investigate the effect of disease-related clinical factors on cognitive profile, as well to assess the frequency of mental disorders and the quality of life in this patient population. The study was designed as a cross-sectional study, including patients with JIA aged between 7 and 18 years and healthy controls. 79 patients who were diagnosed with JIA and age and sex matched 81 healthy controls (HCs) were included in the study. In our study, "Sociodemographic data form, The Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), Conners parents rating scales-revised long form (CPRS-R) and JIA patient registration form" were filled. "Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL-DSM-5)" was applied to all participants for psychiatric diagnostic evaluation. Cognitive function was assessed by a computer-based neurocognitive test battery "Central Nervous System-Vital Signs (CNS-VS)". The analysis of the study data revealed that; there was no difference between the patient and the control group in terms of age, gender, education level of the participants, education level of the parents and income level of the family ($p < 0.05$). Thus, the confounding effect of these factors, which are known to effect executive functions, is excluded. It was found that participants with JIA performed significantly worse in all cognitive areas (neurocognitive index, total memory, psychomotor speed, reaction

time, complex attention, cognitive flexibility, working memory, emotional acuity, reasoning, test time) than the healthy controls ($p < 0.05$). In addition, being diagnosed with Polyarticular JIA and Enthesitis related arthritis, being in active disease process, and receiving Methotrexate treatment are associated with poor performance in some executive functions. An increased life-long psychiatric illness frequency and a decreased quality of life in JIA cases compared to the healthy controls was found ($p < 0.05$). A positive relationship between cognitive tasks and health-related quality of life (HRQOL) scores was shown ($p < 0.05$). This study, as far as we know, is the first to evaluate the neurocognitive functions with a computer-based neurocognitive test battery in children and adolescents with JIA and to compare the findings with the data of healthy controls.

In our study, JIA, a chronic inflammatory disease, has been shown to be associated with worse cognitive performance. Disease-related clinical factors may be affecting neuropsychological test performance in individuals with JIA. In addition, an increased life-long psychiatric illness frequency and a decreased quality of life in children and adolescents that we reported in JIA group shows that JIA is not only a physical disease, but also it affects the cognitive, social and emotional functionality of the individual. Therefore, cognitive dysfunction and possible psychosocial burden should be taken into consideration when assessing and managing this population.

Keywords: Juvenile idiopathic arthritis, cognitive functions, health-related quality of life, psychiatric problems

1. GİRİŞ

Artrit, çocukluk çağı ve adölesan döneminin en sık karşılaşılan kronik hastalıklardan biri olmasının yanı sıra; kısa ve uzun süreli sekellerin önemli nedenlerinden biridir (1). Kronik artrit pek çok nedeni ve çeşidi mevcuttur, ancak bunlar içinde en yaygın olanı Juvenil İdiopatik Artrit (JİA)'dır (2).

JİA, kronik artritler ile karakterize bir grup hastalığa ait genel bir şemsiye terim olup; bilinen diğer artrit nedenlerinin dışlanması takiben, 16 yaşından önce başlayan ve en az 6 hafta süren kronik, ilerleyici, sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (2). Çocukluk çağında kronik yeti kaybının en önemli nedenidir (2).

JİA, ağırlıklı olarak periferik artrit ile ortaya çıkmakla birlikte aslında birden fazla klinik tablonun bir arada görülebileceği hastalıklar bütünüdür (2,3).

Uluslararası Romatoloji Birliği (International League of Associations for Rheumatology-ILAR) ölçütlerine göre hastalık “Sistemik, Seropozitif Poliartiküler, Seronegatif Poliartiküler, Oligoartiküler (persistan ve uzamış), Juvenil Psöriyatik Artrit (JPsA), Entezitle İlişkili Artrit (EİA) ve diğerleri” olarak yedi alt sınıfa ayrılmıştır (4).

Etyopatogenezi tamamen aydınlatılamayan hastalığın gelişiminde genetik, çevresel, viral ve otoimmün etkenlerin rolü olduğu düşünülmektedir (2).

JİA'nın epidemiyolojisine ilişkin kesin kayıtlar bilinmemektedir. Bununla birlikte, Amerikan Romatizma Derneği verilerine göre her 1000 çocuktan birinde kronik artrit görüldüğü tahmin edilmektedir (5). Ayrıca JİA her yaşta ve cinsiyetten çocuğu etkileyebilmektedir (3).

JİA, tipik olarak normal gelişim ve günlük yaşam fonksiyonu üzerinde hem akut hem de uzun süreli izlemde çeşitli fiziksel sorunlar ve kısıtlılıklara yol açan, çocuğun günlük aktivitelerine sınırlamalar getiren, değişken ve geniş yelpazede etkileri olabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (6).

Çocuklarda ve ergenlerde edinilmiş sakatlığın en önemli nedenlerinden biri olan JİA'da (7), etkilenen bireylerin üçte birinden fazlası yetişkinlikte uzun süreli aktif hastalık ile kronik bir seyir göstermektedir (8,9).

JİA'nın çocukluk çağında başlayıp erişkin yaşlara kadar seyrini sürdürebilen bir hastalık olması, hastalıkta uzun süre ve kombine ilaç kullanım gerekliliği ve hastalığın aktif-durağan dönemlerinin olup tahmin edilemez seyri gibi çeşitli nedenler, JİA hastalarını psikososyal uyum problemleri ve psikiyatrik bozukluk yaşamaya daha yatkın

kılmaktadır (10–16). Kronik romatizmal hastalıklarda hastalık semptomları, fonksiyonel yetersizlikler, genel sağlık durumunun bozulması, tedavinin yan etkileri gibi birçok sorun hastaların yaşamını olumsuz etkilemekte, fonksiyonel ve psikososyal sağlığı içeren genel sağlık durumunda azalmaya neden olabilmektedir (17). Bu yüzden JİA sadece fiziksel bir hastalık değildir. Bu popülasyonda sadece klinik bulgulara, semptomlara ve hastalığın fiziksel değerlendirmesine odaklanmak, hastalığın çocuğun hayatı ve işlevselliği üzerindeki etkisini anlamak için yeterli değildir (18). Bundan dolayı JİA hasta grubunda planlanan çalışmalarda tedavi bir bütün olarak ele alınmalı, hastanın fiziksel, duygusal, psikolojik ve sosyal iyilik halinin sürdürülmesi ve yaşam kalitesinin artırılması hedeflenerek; çalışmalar multi-disipliner bir şekilde yürütülmelidir.

Yürütücü işlevler; hedefe yönelik davranışları gerçekleştirmek, çevresel değişiklikler ve ihtiyaçlar doğrultusunda uyum sağlayabilmek için gerekli bilişsel beceriler olarak tanımlanmakta olup (19), birçok kronik hasta popülasyonunda hastalığa adaptasyonu sağlayan en temel yapıdır (20,21). Romatoid Artrit (RA) gibi kronik romatolojik hastalıklarda etkilenen bireyler için de yeterli bilişsel kapasite hastalık prognozu açısından benzer bir kritik öneme sahiptir (17). Çünkü kronik romatizmal hastalıklarda, hastalık yönetimi ve tedavinin başarılı bir şekilde yürütülebilmesi, öz bakım aktivitelerinin yapılabilmesi, günlük yaşam faaliyetlerinin sürdürülebilmesi, fonksiyonel ve psikososyal iyilik halinin devamı ve yaşam kalitesinin olumlu şekilde sağlanabilmesi ancak yeterli bilişsel kapasite ile mümkündür (22). Literatürde birçok çalışmada; hafif bilişsel bozukluğun bile RA'lı bireylerde artmış fonksiyonel zorluğa, daha az ilaç uyumuna, daha düşük yaşam kalitesine, daha kötü fiziksel, sosyal ve duygusal sağlığa neden olabileceğinin altı çizilmiştir (23,24).

Çocukluk çağıının en sık görülen kronik romatizmal hastalığı olan JİA'da etkilenen çocuklar ve ergenler sosyal ve duygusal sorunların yanı sıra aynı zamanda bilişsel bozukluğa yol açması muhtemel bir hastalıktan muzdariptir (25). Dolayısıyla, diğer kronik romatizmal hastalıklarda olduğu gibi JİA'da da sağlam bilişsel işlevlerin, günlük yaşam aktivitelerinin gerçekleştirilmesi ve hastalık yönetimi becerilerinin sürdürülmesi için kritik bir öneme sahip olduğu; ayrıca bilişsel fonksiyonlardaki bozulmaların kişinin işlevselliğindeki bozulma ve daha kötü yaşam kalitesi ile ilişkili olacağı düşünülmüştür.

Bu bilgilerden yola çıkarak, çalışmamızda; bilgisayar tabanlı bir nörokognitif test bataryası kullanarak JİA tanılı çocuk ve ergenlerle, yaş ve cinsiyet açısından benzer,

kronik hastalık tanısı olmayan sağlıklı çocuk ve ergenleri nörobilişsel test performansı açısından kıyaslamak, böylece JİA hasta popülasyonunda olası bilişsel performans ve yürütücü işlev farklarını ortaya koymak amaçlanmıştır. Çalışmamızdaki diğer bir amacımız ise JİA'nın geniş bir klinik yelpazede görünüm gösteren bir hastalık olması nedeniyle, farklı JİA alt gruplarından katılımcılar dahil edilerek, hastalıkla ilişkili etmenlerin (hastalık alt tipi, hastalık aktivasyonu, tedavide kullanılan anti-romatolojik ilaç grubu, ruhsal tanı varlığı, semptom başlangıç yaşı, hastalık izlem süresi vb.) olası nörobilişsel değişimlere katkısını ortaya koymaktır. Ayrıca, JİA'nın fiziksel ve ruhsal gelişim bakımından önemli sonuçları olan, oluşturduğu komplikasyonları ile yaşam kalitesini bozan, ruhsal hastalık gelişimine zemin hazırlayabilen bir hastalık olması nedeniyle; çalışmamızda JİA'lı çocuk ve ergenlerde ruhsal tanı sıklığı, dağılımı ve yaşam kalitesinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız bilgilerimize göre, JİA tanısı olan çocuk ve ergenlerin yürütücü işlev becerilerinin değerlendirilmesi için ayrıntılı ve yapılandırılmış bilgisayar tabanlı bir yürütücü işlev test bataryası kullanan, tüm JİA alt gruplarını dahil eden ve sağlıklı kontrollerle kıyaslama yapan ilk çalışmadır. Ayrıca bildiğimiz kadarıyla JİA'lı çocuk ve ergenlerin yürütücü işlev fonksiyonlarını, komorbid ruhsal hastalıklarını ve yaşam kalitesini birlikte değerlendiren, bir bütün olarak ele alan kapsamlı bir çalışma bulunmamakta olup; araştırmamızın, bu yönleriyle alanyazına katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamız sonucunda, kronik inflamatuvar bir hastalık olan JİA'da olası bilişsel ve psikososyal etkilenmeye dikkat çekerek, hasta çocukların çok yönlü destek almalarını kolaylaştırmak hedeflenmiştir. Bu çocuklarda bilişsel sorunlar, psikopatoloji ve yaşam kalitesindeki etkilenmelerin erken saptanması ile etkili ruhsal destek ve tedavi sistemlerine erken ulaşım ve başa çıkma becerilerinin, akademik ve psikososyal işlevselliklerinin iyileştirilmesi mümkün olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. JUVENİL İDİYOPATİK ARTRİT (JİA)

2.1.1. JİA Tanımı

Juvenil İdiyopatik Artrit (JİA), kronik eklem iltihabı ile giden, sistemik bulgu ve yakınmaların eşlik ettiği, çocukluk çağıının en sık görülen romatolojik hastalığıdır (3,26). En sık sakatlığa neden olan çocukluk çağı hastalığı olarak da bilinmekte olup atak ve remisyon dönemleri ile karakterizedir. Temel olarak hastalık kliniği heterojen ve önceden tahmin edilemez bir seyre sahiptir (2,27).

JİA dünya çapında 16 yaşın altındaki yaklaşık 1,7 ila 8,4 milyon çocuğu etkilemektedir (3). JİA en güncel şekilde Uluslararası Romatoloji Birliği (International League Against Rheumatism (ILAR)) tarafından “6 haftadan uzun süren, 16 yaşından önce başlayan, bilinen etyolojik neden olmaksızın ortaya çıkan” kronik enflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (1,3,28,29).

Hastalığın ortak bulgusu kronik sinovittir. Eklem, bağ dokularının ve sinoviyal membranların enfeksiyöz olmayan kronik inflamasyonu ile karakterize olup (30), aynı zamanda birden fazla klinik tablonun bir arada görülebileceği hastalıklar bütünüdür (2,3).

Bu hastalık grubunu ilk kez öne süren Dr. George Frederic Still 1897 yılında yayınladığı makalesinde; hastalığın seyrini “sinsi” olarak tanımlamış, “Juvenil Artrit”’in yetişkin “Romatoid Artrit (RA)”’ten immüno-genetik ilişki, klinik seyir, fonksiyonel sonuç ve patolojik açıdan oldukça farklı bir hastalık olduğunu ifade etmiştir (3,31).

2.1.2. JİA ve Sınıflandırılması

Çocukluk çağıının kronik artritleri, sınıflandırma sistemindeki tutarsızlıklar nedeniyle oldukça karmaşık bir alandır. JİA sınıflandırmasında bu zamana kadar çeşitli birlikler farklı sınıflama ve kriterler oluşturmuştur (3).

JİA günümüzde eski tanımı ile Juvenil Romatoid Artrit (JRA) ve Juvenil Kronik Artrit (JKA) yerine kullanılan, her iki tanımı da ortak olarak kapsayan bir terimdir (32). 1972 yılında Amerikan Romatoloji Koleji [American College of Rheumatology (ACR)] (33) tarafından “Juvenil Romatoid Artrit” (JRA), 1977 yılında Avrupa Romatoloji Birliği [European League Against Rheumatism (EULAR)] (34) tarafından “Juvenil Kronik Artrit” ve son olarak 1995 yılında Uluslararası Romatoloji Birliği [International League

of Associations for Rheumatology (ILAR)] tarafından Santiago’da “Juvenil İdiyopatik Artrit” tanımı kullanılarak yeni bir sınıflandırma yapılmıştır. ILAR tanı kriterleri ise 1998’de Durban sınıflama ölçütleri (35) adı altında bir kez daha gözden geçirilmiş, 2001 yılında Edmonton düzenlemesi ile son şeklini almıştır (3,36).

ILAR (2001) tarafından yapılan sınıflandırmaya göre JİA’nın yedi alt tipi bulunmaktadır (**Tablo 1**) (3,36). Bu sınıflandırmalarda hastalık başlangıç tipinin belirlenmesi için en az altı aylık izlem yapılması gerekmektedir (1,9).

• Oligoartiküler tip JİA;

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA alt grubudur. Dört veya daha az eklemden artrit mevcuttur. Hastaların üçte ikisini kızlar oluşturur. Hastalık genellikle 1 ve 4 yaşları arasında başlar (2). Yapılan birçok çalışmada Oligoartiküler JİA alt tipinin en iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (9,37).

• Poliartiküler tip JİA;

JİA hasta popülasyonunun yaklaşık %30-40’ını oluşturmaktadır, bu grupta beş ve/veya daha fazla eklem tutulumu vardır. Hastaların yaklaşık %75’i kızlardan oluşmaktadır. Hastalık 1–3 ve 8–10 yaşları olmak üzere 2 dönemde yoğun olarak görülmektedir. Hastalık “Romatoid faktör (RF)” pozitif veya negatif olmak üzere 2 alt gruba ayrılmaktadır. RF-Pozitif Poliartiküler tip erişkin tip RA’nın çocuklardaki karşılığına denk gelmektedir (2). Yapılan çalışmalarda RF-Pozitif Poliartiküler tip en kötü prognoza sahip JİA alt tipi olarak bulunmuştur (9,37).

• Sistemik tip JİA (sJİA);

JİA’lı hasta popülasyonunun yaklaşık %10-20’sini sJİA alt grubu oluşturmaktadır. Temel olarak aralıklı yüksek ateş ve diğer eklem dışı bulgularla seyretmektedir. Genelde kız ve erkek popülasyonunda görülme oranı eşittir. Etkilenen çocuklar çoğunlukla 4 yaşından küçük olmakla birlikte herhangi bir yaşta da hastalık görülebilir. Eklem tutulumu başlangıçta Oligoartiküler tip olmasına karşın zaman içinde hastalık çoğunlukla Poliartiküler tip JİA’ya dönüşmektedir (2).

• **Entezit ilişkili artrit (EİA);**

EİA çoğunlukla erkek çocuklarında görülmekte olup genelde 10 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır. Bu grupta yer alan çocukların en temel özellikleri RF ve ANA (anti-nükleer antikor) düzeylerinin negatif olması, ayrıca entesopatilerinin ve alt ekstremit artrit veya artraljilerinin varlığıdır. Entesopati, tendonların kemiğe yapışma bölgelerinin inflamasyonu olarak tanımlanmaktadır. EİA'lı bireylerde en çok aşıl tendonu etkilenmektedir (2). Hastaların yaklaşık %60 gibi büyük bir oranında HLA-B27 pozitif olarak saptanmaktadır. Hastalık seyir değişkenlik göstermekle birlikte EİA'da JİA alt tipleri arasında kötü prognozla (38) ilişkilendirilmektedir (39).

• **Psöriyatik artrit (JPsA);**

Psöriyatik artrit tanısı; artrit ve psöriasis birlikteliği ya da artrit ve ebeveyn veya çocuklarda psöriasis aile öyküsüne ek olarak bireyde daktilit ve tırnak değişikliklerinin olması ile konulmaktadır. Genellikle 9–12 yaşları arasında başlamakta olup, kız çocuklarında erkeklere oranla biraz daha sık görülmektedir (2).

• **Sınıflandırılmayan artrit;**

Herhangi bir sınıfa konulamayan ya da birden çok sınıfa giren olgular, sınıflandırılmayan grup olarak tanımlanmıştır (2).

Tablo 1.ILAR (2011) JİA sınıflandırılması

ILAR KRİTERLERİ-JİA SINIFLANDIRILMASI
1. Sistemik (sJİA)
2. Oligoartrit • Persistan (Sürekli) • Ekstended (Uzamış)
3. Poliartrit (Romatoid faktör negatif)
4. Poliartrit (Romatoid faktör pozitif)
5. Psöriyatik artrit (JPsA)
6. Entezit ilişkili artrit (EİA)
7. Sınıflandırılmayan JİA

2.1.3. JİA Epidemiyoloji

JİA'nın görülme sıklığı ve tiplere göre dağılımına ilişkin kesin veriler bilinmesede, hastalık tüm ırklarda ve coğrafi alanlarda tanımlanmıştır (3). Dünya çapında yapılan çalışmalar incelendiğinde insidans ve prevalans değerlerinde önemli farklılıklar dikkat çekmekte; farklı bölgelerde kullanılan farklı sınıflandırma yöntemleri, etnik köken, immüno-genetik yatkınlık, çevresel etkenler ve sosyoekonomik özelliklerin bu farklılıkta etkili olabileceği düşünülmektedir (40–42).

Alanyazında JİA'nın net bir insidans ve prevalans değeri bulunamamıştır. JİA'nın insidans oranlarının 100.000'de yaklaşık 1,6-42,5 vaka, prevalansının ise 100.000'de 3,8-400 vaka arasında olduğu tahmin edilmektedir (43). Kronik artropatiler arasında en yüksek prevalansa sahiptir (44–48). En düşük prevalans hızı 100.000'de 7 vaka ile Polonya'da (49), en yüksek prevalans değeri ise Avustralya'da, 12 yaşındaki okul çağı çocuklarında 100.000'de 401 (50) vaka olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise JİA prevalansı 100.000'de 64 vaka olarak bulunmuştur (51).

JİA hasta popülasyonunda yapılan epidemiyolojik çalışmalardan saptanan önemli verilerden birisi de hastalığın cinsiyet ve alt grup dağılımının; farklı etnik gruplarda ve sosyoekonomik düzeylerde değişiklik göstermesidir (46,52). Gelişmiş ülkelerde yapılan batı toplum temelli çalışmalarda (42,45,53–59) kızların erkeklerden yaklaşık iki kat daha sıklıkta etkilendiği görülmüştür. Öte yandan gelişmekte olan ülkelerde ise gelen raporlarda (47,48,51,60–62); erkekler ve kızların eşit derecede, hatta bazı durumlarda erkeklerin daha sık etkilendiği bildirilmektedir. Ayrıca hastalık alt gruplarından Oligoartiküler ve Poliartiküler JİA kızlarda erkeklerden daha fazla görülmekteyken, EİA ise 10-12 yaşlarında erkek çocuklarında daha sıktır (3).

Avrupa ve Kuzey Amerika'da olduğu gibi gelişmiş ülkelerde tüm JİA hastalarının yaklaşık %50'sini Oligoartiküler tip JİA oluşturmaktayken; RF-Pozitif Poliartiküler JİA en az görülen JİA alt tipi olarak ortaya konulmuştur (42,45,53–58,60,63). Güney Afrika (60), Hindistan (61) ve Zambiya (64) gibi gelişmekte olan ülkelerde yapılan klinik temelli çalışmalarda ise Oligoartiküler tip JİA daha az tanınmakta olup ve EİA ve RF-Negatif Poliartiküler JİA alt tipi daha yaygın olarak bulunmuştur (52).

Farklı alt tiplerin frekansları Oligoartrit için %50 ila %60, RF-Negatif Poliartrit için %11 ila %28, RF-Pozitif Poliartrit için %2 ila %7, sJİA için %10 ila %20, JPsa %2 ila %15, EİA için %1 ila %7 arasında bildirilmiştir (65). Ülkemizde 2015 yılında yapılan

bir çalışmada ise JİA alt gruplarından; en sık Poliartiküler tip JİA (%42) olduğu, bunu sırasıyla Oligoartiküler tip (%37), EİA alt tipinin (%10) takip ettiği bildirilmiştir (66).

2.1.4. JİA Genel Klinik Bulgular

JİA sadece bir eklem hastalığı değildir. Hastalığın inflamatuvar doğada olması, bazen önemli organ tutulumlarına ve sistemik belirtilerin ön plana çıkmasına da neden olabilmektedir. Hastalıktan etkilenen bireyler eklem veya eklem dışı farklı semptom ve bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Hastadan hastaya farklı klinik bulgular ve seyir gözlenmesi de hastalığın bir başka karakteristik özelliğidir (3).

JİA'nın ana kliniği, inflamatuvar kronik artrit olmasıdır. Aktif artritli eklemde enflamasyonun temel belirtileri ise; şişlik, ağrı, ısı artışı ve eklemde fonksiyon kaybıdır. Sinoviya meydana gelen hiperplazi ve lenfosit infiltrasyonu sonucu kalınlaşmakta, bu durum eklem yüzeylerinin ve eklem kıkırdağının hasarına neden olarak eklem deformitelerine yol açmaktadır (3).

Ağrı JİA'lı bireylerde aktif artrit yaygın bir belirtisidir. Eklemde ve hipertrofik sinoviyada hissedilen ağrı veya gerginlik hissi genellikle hafif veya orta şiddette olmaktadır (2). İnflamasyonlu eklem çevresinde kronik dönemde ekstremit hareketlerinin kısıtlanması nedeniyle kaslarda atrofi ve güçsüzlük ortaya çıkabilmekte, uzun dönemde ise eklemde fleksiyon kontraktürleri ile sonuçlanabilmektedir (3,67).

JİA'lı çocuklarda uzun zamanlı dinlenmeden ya da gece uykusundan sonra genelde sabahları oluşan eklem sertliği de görülebilmektedir. JİA'lı bireylerde 15 dakikadan uzun süren sabah sertliğinin varlığı iltihabın ciddi ve önemli olduğuna işaret etmekte olup, genellikle hareketle gün içerisinde giderek azalmaktadır (3). Hastalık sürecinde bazı hastalar bu semptomları sadece kısa bir süre boyunca yaşarken, bazıları ise tüm yaşamları boyunca acı çekebilmektedir (25,68).

JİA hastalarının dörtte biri ciddi yorgunluktan muzdariptir (69,70). JİA'lı çocuklarda en sık karşılaşılan semptom olan yorgunluk; genelde hastalar tarafından aşırı, hoş olmayan ve fiziksel aktiviteyle ilgisiz bir durum olarak tanımlanmaktadır (70–72). Yorgunluk; hafif ve sınırlı artritte oldukça nadir gözlenirken; özellikle hastalığın başlangıç döneminde ve hastalık kontrolü sağlanamadığında Poliartiküler JİA ve sJİA alt tiplerinde oldukça yaygındır (3).

Sistemik tip JİA'da iştahsızlık, kilo kaybı ve büyüme geriliği gibi problemler diğer alt tiplere kıyasla daha fazla gözlenmektedir. Bu durum kronik inflamatuvar mekanizmalar, nonsteroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımına bağlı gastrik irritasyon ya da Metotreksat (MTX) kullanıma bağlı bulantı gibi birçok nedenle ortaya çıkabilmektedir (3).

JİA'dan etkilenen çocuk ve ergenlerde aktif hastalık dönemlerinde lineer büyüme yavaşlamaktadır (73). Sürekli devam eden kronik inflamasyon büyüme plağının erken kapanmasına yol açarak kemiklerde kısalığa neden olabilmektedir. Bu durum ise bireyde büyüme geriliği ile sonuçlanabilmektedir (3,30).

Büyüme geriliğine bu popülasyonda aktif hastalık dışında yetersiz beslenme ve kullanılan uzun süreli glukokortikoid (GCs) tedavisi gibi birçok etken de katkıda bulunmaktadır. Ayrıca kronik dönemde GCs tedavisi JİA'lı çocuk ve ergenlerde pubertenin gecikmesine ve ikincil seks karakterlerinin gelişiminin olumsuz yönde etkilenmesine neden olmaktadır (74).

Yapılan çalışmalarda kronik artritli çocukların total kemik kitlesinin azaldığı (75), hem erken osteoporoz ve hem de yetişkin dönemde kemik kırıkları açısından risk taşıdıkları bulgulanmıştır (76–80).

Hastaların %5 ila %10'unda, daha çok da RF-Pozitif Poliartiküler JİA alt tipinde saptanan subkutan romatoid nodüller çoğunlukla kötü hastalık prognozu ile ilişkilendirilmektedir (3). Özellikle sJİA alt tipinde %70 oranında anterior servikal, aksiller ve inguinal bölgelerde lenfadenopati olduğu saptanmıştır (81).

JİA'da hastalık kliniğinde akciğer tutulumu (82,83), gastrointestinal tutulum (81,84,85), kardiyak tutulum (81,86–88), böbrek tutulumu (3,89) gibi sistemik organ tutulumu da eşlik edebilmektedir (2).

Ayrıca sekonder amiloidoz (27,90), üveit (41), mononöropati, sensorimotor nöropati, tuzaklanma nöropatisi gibi periferik sinir sistemi tutulumu (91,92), ensefalopati, nöbetler ve kafa içi kanamalar gibi merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu ciddi, fakat oldukça nadir görülen komplikasyonlardır (93–95).

2.1.5. JİA Etiyoloji

JİA pek çok alt bileşene ayrılmakla birlikte, etyolojisine dair henüz kesinleşen doğrudan ilişkili bir neden bulunamamıştır. Çalışmalarda etyopatogenezin multi-faktöriyel olduğu ve nedenin JİA alt tiplerine göre farklılık gösterebileceğinin altı çizilmiştir (3).

JİA’da hastalık seyrinde klinik heterojenitenin varlığı (bazı alt tiplerin cinsiyetler arasında dağılımının farklı olması, JİA alt gruplarında farklı başlangıç yaşı, üveit gibi sekonder komplikasyonların bazı hastalık alt gruplarına daha çok eşlik etmesi vb.) etiyolojiden sorumlu faktörlerin çeşitliliğini destekler niteliktedir (3,96).

Hastalığın etyolojisinde; “otoimmünite (bozulmuş immün yanıt tepkileri), poligenik genetik yatkınlık, epigenetik mekanizmalar, enfeksiyonlar, bağırsak mikrobiyomunda değişiklikler, travma ve psikolojik stres” gibi birçok etken suçlanmaktadır (97).

• Otoimmünite;

JİA’nın etyolojisinde üzerinde en çok durulan faktör immünolojik mekanizmalardır. İmmün regülasyonun bozulması, anormal sitokin yanıtların varlığı ve gen polimorfizmi gibi birçok mekanizma JİA etyolojisinde önemli bir role sahiptir (3). JİA’lı hastalarda ANA, RF ve diğer oto-antikörlerin varlığı, T ve B hücre bozuklukları ve HLA-B27, HLA-DR4 polimorfizmleri immünolojik yatkınlıkta en çok söz edilen doku gruplarıdır (3,98).

• Genetik;

JİA’nın genetik geçişli olduğunu destekleyebilecek nitelikte çalışmalar daha çok ikizler üzerinde yapılmıştır (99,100). İlgili yazında tek yumurta ikizlerinde birlikte görülme oranı %44 iken, çift yumurta ikizlerinde bu oran %4 olarak bulunmuştur (101). Yapılan bir genom çalışmasında; JİA patogenezinin sadece %18’inin genetik faktörlere bağlı olabileceği bildirilmiştir (98). Etiyolojide suçlanan HLA sınıf 1 ve 2 genleri, PTPN22 ve PTPN 2 geni ile IL-2RA/CD25 geni RF-Pozitif Poliartritte; HLA-DRB1-0401 geni ve HLA-DRB1-0801 geni Oligoartiküler JİA’da; IL-23R JPsa’da risk faktörü olarak görülmektedir. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda başka duyarlılık lokuslarının da sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (2,97,102–107). Ayrıca kronik artritli çocukların birinci ve ikinci derece akrabaları arasında anlamlı derecede otoimmün hastalık varlığı ve

otoantikör prevalansının yüksek olması (108), yine bazı genetik hastalıklarla (Down sendromu, Turner sendromu, Di George sendromu vb.) JİA ilişkisinin gösterilmesi genetik geçişi destekleyen bulgulardır (109).

• Enfeksiyonlar;

Enfeksiyonlar; çevresel faktörler arasında JİA patogeneğinde en çok suçlanan etmendir. JİA genellikle enfeksiyonla birlikte ya da post-enfeksiyöz dönemde ortaya çıkabilmektedir (3). Özellikle enterik enfeksiyonlar (Salmonella, Shigella, Campylobacter ve Yersinia), perinatal Parvovirüs B19 (110), perinatal İnfluenza A2H2N2 (111), Human Immunodeficiency virüsü (HIV) (112), Kızamık-Kabakulak-Kızamıkçık aşısı sonrası (113), Hepatit B, Epstein-Barr virüsü, Mikoplazma ve Klamidya enfeksiyonları (110,114) sonrası artrit bulgularının görülmesi viral enfeksiyonların etyolojideki rolünü desteklemektedir (42).

• Epigenetik;

Kronik inflamasyonu etkileyen epigenetik mekanizmaların bağışıklık sistemi aracılığı ile hastalık oluşumunu tetikleyebileceği düşünülmekte olup bu alanda çalışmalar oldukça kısıtlıdır (96). Bir çalışmada; anne sütü ile beslenmenin özellikle Oligoartiküler JİA gelişmesi üzerinde koruyucu bir etkisi olduğu, ayrıca JİA tanılı çocukların yaşlılarından daha kısa süre anne sütü ile beslendiği bulunmuştur (115). Ancak anne sütü ile JİA arasındaki bu güçlü ilişki başka bir çalışmada doğrulanamamıştır (116). Yine annenin hamilelik sırasında sigara içmesinin, yaşamın ilk 7 yılında, kızlarda artrit gelişimi için bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (117). Bütün bunlar JİA patogeneğinde epigenetik mekanizmaların da rol oynayabileceğini göstermektedir (3).

• Mikrobiota;

Bağışıklık sistemi ve mikrobiyom arasındaki hassas etkileşimi ve insan mikrobiyomunun genel olarak otoimmünite oluşumunda rol oynayabileceğini gösteren son kanıtlar göz önüne alındığında, bağışıklık sistemi ile mikrobiyomun etkileşiminin, JİA'nın gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir. JİA hastalarında mikrobiyomun kompozisyonunu araştıran kesitsel çalışmalarda, JİA'lı bireylerde bağırsak mikrobiyomunun hastalık sırasında bozulduğu, intestinal geçirgenliğin arttığı bulunmuştur (118). Ayrıca JİA'nın anaerobik bakteri florasındaki değişikliklerin bir sonucu

olabileceği (119), erken dönemde ve tekrarlayan şekilde antibiyotiklere maruz kalmanın genel olarak bağırsak mikrobiyomunu bozarak; otoimmün bir hastalık olan JİA'a yol açtığı düşünülmektedir (120,121). Ancak JİA'da gözlemlenen mikrobiyal farklılığın hastalığın nedeni mi yoksa etkisi mi olduğu sorusu halen devam etmektedir (120–122).

- **Travma;**

Çocuklarda eklem travmalarının eklemde inflamasyonu tetiklediği ve bunun kronik inflamasyona dönüşerek JİA etyolojisinde yer aldığı düşünülmektedir (3). Düşme sonrası görülen Oligoartiküler JİA, hasara bağlı ortaya çıkan otoantikorların aktivasyonuna bağlanmaktadır. HLA-B27 ve HLA-DR4 immünolojik yatkınlıkta en çok söz edilen doku gruplarıdır. Nitekim JİA'nın bazı eklemlerde (Örn. diz eklemi) sık görülmesi bunu destekler niteliktedir (123,124).

- **Psikolojik stres;**

Kronik artritli çocukların ailelerinde yüksek düzeyde psikolojik stresin yaygın olduğu, ailede var olan psikolojik stresörün ise çocuğun kronik hastalığına olan uyumunu bozabileceği oldukça iyi bilinmektedir. (125,126). Majör yaşam olayları ve kronik minör stresörler gibi birçok etkenin JİA üzerine olan etkileri; hem hastalığın başlaması hem de JİA hastalık seyrinde bozulmalara neden olmasıyla ilişkilendirilmektedir (127). Artrit başlangıcından önce genelde stresli yaşam olaylarının varlığı (127,128), çocuğun uygunsuz immün yanıt vermesi ve nöroendokrin gen polimorfizmi göstermesi (129) stresin artrit oluşumunda rolü olabileceğine dair ipuçları vermiştir.

2.1.6. JİA ve Patogenez

JİA'da hastalığın etyolojisi gibi patogenezi de tam olarak bilinmemektedir. JİA genetik olarak duyarlı bir bireyde, bir veya daha fazla çevresel tetikleyiciye (enfeksiyonlar, travma, beslenme ve stres vb.) maruz kalınması sonucu doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemin aktivasyonunun önemli rol oynadığı kronik bir inflamasyondur (3,47,130).

Hastalığın patogenezinde temel olarak immün yanıtta bozulma, anormal sitokin üretimi ve ayrıca immün yanıtı neden olan genlerdeki polimorfizmin rol oynayabileceği düşünülmektedir (2).

Hastalığın ortak bulgusu kronik sinovit varlığıdır. Potansiyel tetik nokta; T lenfositler ve salgılanan sitokinlerin eklem hasarına neden olmasıdır. Hücrel bağışıklığın temelindeki düzenleyici T hücreleri, özellikle Th-1 (IFN-gama salgılayan T hücreleri) ve Th-17 (interlökin-17 salgılayan T hücreleri) hücreleri arasındaki dengesizlik, JİA'nın çoğu alt tipinin ortak özelliği olarak saptanmıştır. Th-17 tarafından salgılanan IL-17, pro-enflamatuar sitokinleri; interlökin-1 (IL-1), interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) ve matriks metaloproteinazları indüklemektedir (131). Akut faz belirteçleri [C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)] artmakta ve eklemlerin akut inflamasyonu ile birlikte sinoviyal sıvıda bir artış olmaktadır. (132,133).

İmmün komplekslerin oluşması sonucunda kinin, kompleman, pıhtılaşma, fibrinolitik yollar aktive olmakta ve böylelikle prostoglandin, lökotrien ile proteolitik enzimlerin biyosentezi gerçekleşmektedir. Böylelikle sinoviyum, lenfosit infiltrasyonu ile kalınlaşmakta ve inflamasyon doku proteaz ve kollajenazların yapımı ve salınımına neden olmaktadır. Sonuçta tüm bu olaylar sinoviyal inflamasyona neden olarak eklem ve doku hasarına yol açmaktadır (3,134–136).

2.1.7. JİA ve Tedavi Yaklaşımları

Hastalığın hızlı ve etkin biçimde tedavi edilmesi, hastalıkta görülen eklemlerdeki enflamatuar bozuklukların hastanın günlük yaşamını ve üretkenliğini belirgin biçimde kısıtlaması nedeniyle gereklidir. Tedavi edilmez ise ciddi fiziksel kısıtlılıklar ve yaşamsal etkilenmeler söz konusu olabilir (27). Bu nedenle, hastalık sürecinde, farmakolojik tedavi, fiziksel rehabilitasyon, cerrahi tedavi, çocuklara ve onların ailelerine yönelik psiko-eğitimsel destek ve müdahaleleri içeren karmaşık ve çok disiplinli bir yaklaşım gerekmektedir (137,138).

Tedavideki temel amaç; kronik inflamasyonu baskılamak, hastalık belirtilerinin azalması ya da belirtilerin bulunmadığı bir durum sağlamak, eklem hasarı gelişmesini önlemek, normal büyüme ve gelişmeyi sağlamak olmalıdır (3).

Tedavide non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), glukokortikoidler (GCs) (eklem içi steroid enjeksiyonu, sistemik steroidler), biyolojik olmayan hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar [(DMARDs; Metotreksat (MTX), Sülfasalazin (SSZ),

Leflunomid (Lef.)), biyolojik ajanlar (Etanercept, İnfiliksımab, Adalimumab, Anakinra, Kanakinumab vb.) kullanılmaktadır (3).

•Non-steroid antienflamatuar ilaçlar (NSAİİ);

JİA'nın birinci basamak tedavisini oluşturmaktadır. Bu ilaçlar düşük dozlarda analjezik etki göstermekteyken, yüksek dozlarda siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek anti-inflamatuar özelliğe sahiptir. Oligoartiküler tip JİA'da tek başına remisyon sağlarken, diğer alt grupların tedavi sürecinde ek medikal ajanlara mutlaka ihtiyaç duyulmaktadır. Yan etkileri gastrit, gastrointestinal sistemde kanama, daha az sıklıkta ise hepatik, renal ve santral sinir sistemine (SSS) ait yan etkilerden oluşmaktadır. Yüksek doz NSAİİ alan hastaların tedavi sürecinde gaitada gizli kan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından 3-6 aylık aralıklarla düzenli takip edilmesi uygundur (3).

•Glukokortikoidler (GCs);

Güçlü anti-inflamatuar özelliklerinden dolayı glukokortikoidler (GCs) hem sistemik hem de intra-artiküler tedavide kullanılmaktadır. Sekiz haftalık oral NSAİİ kullanımından sonra halen devam eden inflamasyonda, kötü prognoz gösteren ve yüksek hastalık aktivasyon skorları gösteren hastalarda intra-artiküler GCs tedavi seçeneği mevcuttur (139). GCs'ler, özellikle sJİA hastalarında tedavinin temel taşı iken, aşırı ağrı ve fonksiyonel kısıtlanması olan Poliartiküler JİA hastalarında DMARDs'ların etkisi başlayan kadar geçen sürede köprü tedavisi olarak da kullanımı mevcuttur (3). Ancak uzun süreli, yüksek doz GCs kullanımından; büyüme geriliği, osteoporoz, hiperglisemi, immünsüpresyon, hipertansiyon, glokom, katarakt, peptik ülser, cushingoid görünüm, adrenal süpresyon gibi yan etkileri nedeni ile kaçınılması gerekmektedir (140).

•Metotreksat (MTX);

MTX, folik asit analogu olup oral veya subkutan enjeksiyon formları mevcuttur. Dihidrofolik asit redüktaz enzimini yarışmalı bir şekilde inhibe eden immünsüpresif bir ajandır. Ayrıca T ve B lenfosit proliferasyonu, antikör sentezi, lökotrien yapımı ve IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa aktivitesini de baskılamaktadır. Özellikle sekiz hafta boyunca NSAİİ tedavisine cevap alınamamış, çok sayıda eklem tutulumu olan ve ileri derecede eklem fonksiyon bozukluğu tespit edilen hastalarda öncelikli olarak tercih edilmektedir. En çok görülen yan etkileri stomatit, diare, abdominal ağrı, transaminaz yüksekliği olup,

nadiren de olsa kemik iliği depresyonu ve megaloblastik anemiye neden olabilmektedir. MTX kullanan hastalarda 4 hafta aralıkla mutlaka rutin bir şekilde karaciğer enzim fonksiyonlarına bakılması ve tam kan sayımı yapılması gerekmektedir (139,141).

•Biyolojik ajanlar;

Genelde hastalık modifiye edici ilaçlarla yanıt alınamayan ya da yetersiz yanıt alınan hastalar biyolojik ilaç tedavisi için aday kabul edilmektedir. Özellikle altı aylık MTX kullanımına rağmen inflamasyonun devam ettiği olgularda veya yüksek hastalık aktiviteli ve kötü prognozlu olgularda biyolojik ajanlarla tedavi yapılması uygundur (3). Biyolojik ilaçlar JİA tedavisinde, özellikle kronik sekel sıklığının azalması ve tam remisyon elde edilmesi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır. En sık kullanılan biyolojik ajanlar TNF-alfa inhibitörleri (Etanercept, İnfiliksimab ve Adalimumab), IL-1 inhibitörleri (Anakinra, Kanakinumab, Rilonasept), IL-6 inhibitörleri (Tosilizumab) ve Rituksimab'dır. Etanercept pediatrik kullanım için onaylanan ilk anti-TNF ajanı olarak bilinmektedir (3). Biyolojik ajanların kullanımı öncesinde yan etkiler açısından dikkatli olunması ve gerekli tedbirlerin alınması gerekmektedir (Örn. İnfiliksimab tedavisi öncesi tüberküloz taramasının yapılması, Rituksimab öncesi Meningokok ve Pnömonokok aşılarının tamamlanması vb.) (142).

•Fizik tedavi;

Hastalık sürecinde inflamasyon baskılanır baskılanmaz, mutlaka uygun fizik tedavi başlanmalı, uygun eklem hareket açıklığını sağlayacak egzersizler fizik tedavi uzmanı denetiminde sürdürülmelidir. Çünkü eklem etrafında oluşan fleksiyon kontraktürleri erken dönemde fizik tedaviye oldukça duyarlı olup; medikal ve fizik tedavinin etkinliği sayesinde JİA tedavisinde cerrahi tedavinin yeri oldukça azalmaktadır (3).

2.1.8. JİA ve Hastalık Prognozu

JİA, tekrarlayan akut inflamasyon atakları ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalık olup prognozu oldukça değişkendir. Bazı çocuklar daha seyrek inflamasyon atakları yaşar ve semptomları hızlıca iyileşirken; hastaların büyük çoğunluğu daha sık hastalık atakları ve önemli sakatlık zorlukları yaşamaktadır (143).

Hastalık seyrinin farklı olmasından dolayı birçok çocuk JİA ile yaşama uyum sağlamada dikkate değer bir esneklik gösterirken, bir kısmı ise kronik süreçte semptomların yoğunluğuna duyarlı görünmekte ve belirgin sıkıntıların fiziksel, duygusal ve davranışsal belirtilerini göstermektedir (144).

Ancak JİA'nın toplam yükünün doğru bir şekilde belirlenmesi oldukça zordur. Hastalık seyri ile ilgili literatür incelendiğinde JRA/ JCA/ JİA'nın sonuçları ile ilgili uzun vadeli takip çalışmalarının oldukça az olduğu, hemen hemen hepsinin geriye dönük, kesitsel nitelikte yapıldığı ve çalışmalarda değişen sınıflandırma kriterleri ve değerlendirme araçlarının kullanıldığı, bundan dolayı farklı remisyon ve sakatlık oranlarının bildirildiği görülmüştür (12,14,18,37,145–148).

Çocuk yaşta hastalıktan etkilenen bu bireyler pediatrik tedaviden yetişkin romatolojisine geçiş yapmakta ve yetişkin romatizmal hastalıkları terminolojisi kullanılarak yeniden tanı almaktadır. Ancak bu hastaların erişkin romatizmal hastalıkların sınıflandırma kriterlerine göre yeniden nasıl tanı aldığının dair yayınlanmış bir veri bulunmamaktadır (149). İşte literatürdeki bu zorluklar nedeniyle hastalık başlangıcından sonra erken ve uzun dönem hastalık sonuçlarıyla ilgili belirsizlikler halen devam etmektedir (39).

Uzun süreli izlem çalışmaları incelendiğinde eski tarihli bir çalışmada (150); yaklaşık 16 yıllık takipten sonra JİA'lı hasta popülasyonunda %30 gibi düşük bir remisyon oranı bildirilmiştir. Öte yandan yapılan farklı çalışmalarda (90,151); hastaların 15 ve 10 yıl sonraki takiplerinde yaklaşık %60'ının remisyonda olduğu bulunmuştur (37). Yakın zamanlı yapılan çalışmalarda ise hastalık tedavisinde DMARDs ve biyolojik ajanlar gibi birçok yeni tedavi stratejilerine rağmen JİA'lı çocukların yarısından fazlasında yetişkin dönemde hastalığın hala aktif olduğu gösterilmiştir (13,152–154).

Hastalık prognozunu belirleyen önemli faktörlerden birisi de hastalık alt tipleridir. Genelde alt gruplar arasında hastalık seyri farklılık göstermektedir. Oligoartiküler JİA alt tipinin yarısından fazlasının hafif derecede sakatlık çektiği veya hiç sekelinin olmadığı, bundan dolayı en iyi prognozla ilişkilendirildiği; öte yandan RF-Pozitif Poliartiküler tip ve EİA'nın ise en kötü prognoza sahip olduğu söylenebilir (9,37,39). Bu sonuçlar yine birçok çalışmada doğrulanmıştır (151,155).

Morbidite riskinin en fazla sJİA ve RF-Pozitif Poliartiküler JİA alt grubunda olduğu tespit edilmiştir (26).

JİA popölasyonunda mortalite oranları %1 ila %4 arasında değişmekte olup; erken dönemde enfeksiyon, geç dönemde ise amiloidoza bağlı renal yetmezlik en önemli mortalite nedenleri arasındadır (156).

Hastalığın 5-7 yaşından önce veya ergenlik döneminde (157) başlaması, Poliartiküler başlangıçlı tip, kız cinsiyet, altı aydan uzun süren aktif hastalık varlığı, aktif hastalığın 5 yıldan uzun sürmesi, persistan sabah tutukluğunun eşlik etmesi, hastalığın başlangıcında tutulan eklem sayısının fazla olması, kalça ve el bileği tutulumu, trombositoz, ANA ve RF pozitifliği, erken dönemde ilerleyici radyolojik değişikliklerin varlığı, yüksek antikor ve akut faz reaktanlarının seviyeleri prognozun kötü olacağını gösteren işaretlerdir (26).

Son önerilere göre, hastalık remisyonuna mümkün olduğunca erken dönemde ulaşmak (158) hastalık prognozu için oldukça önem taşımakta böylelikle uzun vadeli sonuçları iyileştirebilmektedir (142,159,160).

2.2. JİA VE PSİKOSOSYAL İZDÜŞÜMÜ

Kronik hastalıklar, uzun süre devam eden ve kişinin yaşamsal işlevselliğini etkileyen bozukluklardır. Kronik hastalık tanısı olan çocuklar yaşadıkları psikososyal stres ve fonksiyonel bağımlılıkları nedeniyle yeterli başa çıkma becerilerine sahip olmayabilirler. Bireyler, psikososyal uyum problemleri açısından risk altındadır (161).

Kronik hastalıklardan etkilenen bireyler tarafından deneyimlenen kontrol kaybı, bağımsızlığın engellendiği düşüncesi, akranlarından ayrılma, okuldan uzak kalma, ders başarısının düşmesi ve bedenindeki değişiklikler gibi birçok zorluk yaşanan çatışmaların temelini oluşturmaktadır (162).

Çocukluk çağının en yaygın kronik romatizmal hastalığı olan JİA'da ise (163) bireyler ağrı, sakatlık, yorgunluk, hareket kısıtlılığı, sabah katılığı, büyüme geriliği ve göz sorunları gibi birçok fiziksel zorlukla karşı karşıya kalmaktadır (164–166). Bununla birlikte JİA, günlük yaşamda önemli psikolojik ve sosyal sonuçları da olan bir hastalıktır. Literatürde sıkça belirtildiği gibi kronik artrit tanısı olan çocuklar yoğun bir psikososyal yük altındadır (167–169). Hastalığın hem başlamasında hem de alevlenmesinde stres ve psikososyal etkenlerin önemli bir rolü vardır (127,128). Bireyler sadece fiziksel zorluklarla değil, aynı zamanda hastalığın prognozunu ve tedavi sürecini etkileyebilecek olumsuz psikososyal sonuçlarla da mücadele etmektedir (170).

Kronik çocukluk çağı hastalıklarında yapılan çalışmalarda bu popülasyonda psikososyal problem oluşturma açısından etkilenen bireyin yaşı, hastalık başlangıç zamanı, hastalığa neden olan genetik/çevresel faktörlerin birlikteliği, hastalığın tipi ve süresi, hastalığın fiziksel deformite ve engellenme oluşturmaları, uygulanan tedavi şeklinin ağırlığı, tanının geç konulması, hastalık seyrinin kötü olması, bireyin içinde bulunduğu koşullar ve kişilik özellikleri gibi birçok faktörün etkili olduğu belirtilmektedir (171).

JİA'da benzer şekilde ortaya çıkan psikososyal zorlukların altında yatan birçok neden bulunmaktadır. Hastalıktan etkilenen bireylerin ailelerine daha fazla bağımlı oldukları, yaşıtılarından izole bir hayat sürdürdükleri bilinmektedir. Eklem sertlikleri, kronik, tekrarlayan ağrı ve özürlülük neticesinde fiziksel hareketlilik düzeyleri daha da fazla kısıtlanmaktadır. Şiddetli ağrı, fiziksel kısıtlılık ve ümitsizlik duyguları gibi birçok zorluk, sağlıklı topluma kıyasla daha fazla psikososyal işlev bozukluğunu da beraberinde getirmektedir. Bu sorunlar bir kısır döngüye dönüşerek etkilenen bireylerin fiziksel

aktivite düzeyini daha da azaltmakta ve psikososyal sorunlara katkıda bulunmaktadır (172).

JİA'da fiziksel sakatlık ve fonksiyonel yetersizlik öne çıkan belirtiler olsa da olguların psikososyal işlevselliğini bozan başka faktörler de mevcuttur. Hastalığın sekonder etkileri nedeniyle büyüme süreçleri etkilenmekte ve yaşam kaliteleri bozulabilmektedir (161,173). JİA'lı çocuklar, genellikle toplum tarafından fark edilme korkusu ve değişmiş beden imajı nedeniyle akranları tarafından dışlanma, damgalanma ve kabul görmeme endişesi gibi birçok sosyal ve psikolojik sonuçlar ile de mücadele etmektedir (167–169).

JİA, diğer kronik hastalıklardan farklı olarak sessizlik dönemlerinde öngörülemeyen atak dönemlerinin varlığı ile karakterizedir (3). Tahmin edilemez hastalık seyri bireylerin hastalığın prognozu hakkında geleceğe yönelik belirsizlik duyguları yaşamasına neden olmaktadır (167,168,174). Ani-öngörülemeyen ataklar ile kontrol kaybı ve yaşanan sürekli bir atak tehdidi hem çocuğun hem de ailenin işlevselliğini bozabilmektedir. Atak beklentisi geleceğe yönelik planlar yapılmasını engellemekte, bu durum hastalıktan etkilenen bireylerde kaygı, umutsuzluk, çaresizlik duygularına ve birçok psikolojik soruna öncü olabilmektedir. Kronik artritten etkilenen bu çocuklar atak dönemlerinde günlük aktivitelerini bile gerçekleştirememekte; boş zaman, ev ve okul faaliyetlerinden uzaklaşmaktadır (169,175,176). Bu durum kişinin ruhsal dünyasını olumsuz yönde etkilemekte, durumun öngörülemezliği bireyleri psikopatolojiye daha duyarlı hale getirmektedir (169,175,176).

JİA'lı çocuk ve ergenler kronik hastalık sürecinde; serbest zamanlarını kısıtlayan hekim ziyaretleri, sık hastane yatışları, anti-romatizmal ilaçlarla uzun süreli parenteral tedavi, tekrarlanan ağrılı enjeksiyonlar, iğne korkusu, bulantı ve kusma gibi yan etkiler (177) ve çok sayıda komplike tıbbi müdahaleyle karşılaşmaktadır. Özellikle sık hastaneye yatış ile tedavi ve girişim ihtiyacı olması hastalığın getirdiği psikolojik yükü artırmaktadır. Ağrılar, ilaç yan etkileri ve uyulması gereken kurallar yaşam kalitesinin düşmesine neden olur. Etkilenen birey, alıştığı güvenli ev ortamından ve arkadaşlarından ayrı kalması nedeniyle kaygı, üzüntü ve öfke deneyimlemektedir. Böylelikle tedavi sürecinin uzun vadeli sonuçlarına karşı savunmasız kalmakta (178); üstelik bütün bu zorluklarla çok küçük yaşlardan itibaren mücadele etmektedir (169,175,176). Bireylerin

yaşadığı tüm bu zorluklar neticesinde sosyal etkinliklere katılımları azalmakta ve okul devamsızlığı deneyimlenmektedir (26,161,176).

Ayrıca hastalık süresinin uzun olması ve psikiyatrik komplikasyonların eşlik etmesi çocuk ve aile açısından mali yükü artırmakta; aile faaliyetleri ve harcamaları üzerinde sınırlamalar getirebilmektedir (168,174). Sonuç olarak JİA hastalık süreci; hem etkilenen bireyler hem de aileleri üzerinde psikolojik, sosyal, akademik ve mesleki açıdan olumsuz sonuçlara yol açan büyük sağlık problemlerinden biri haline gelmektedir (125).

Öte yandan günlük aktivitelerdeki sakatlık derecesi (179), ergen yaş (137), aile desteğinin kalitesi (180,181) gibi faktörler de bireylerin yaşadığı psikososyal işlev bozukluğuna katkıda bulunabilmektedir.

JİA'dan etkilenen çocuklar kronik hastalık sürecini ve tedavinin doğasını, erişkinlerden farklı olarak tam olarak anlayamamaları nedeniyle, hastalığın ağırlı ve kaygı verici semptomlarıyla tek başlarına baş etmek zorunda kalmaktadırlar (182).

Vandvik ve ark. (1989) tarafından yapılan eski bir çalışmada; hastalığın erken döneminde JİA'lı çocuk ve ergenlerin yaklaşık yarısında en az bir psikiyatrik tanı, %64'ünde ise hafif düzeyde bile olsa psikososyal işlev bozukluğu saptanmıştır (125). Ruh sağlığı alanında yapılan çalışmalarda JİA'lı çocuk ve ergenlerin sağlıklı akranlarına kıyasla daha fazla psikiyatrik bozukluk deneyimledikleri (183–187), hem içyönelim hem de dışyönelim semptomları açısından risk taşıdıkları, benlik saygılarının azaldığı ve daha fazla genel uyum sorunu yaşadıkları gösterilmiştir (188,189).

Alanyazın incelendiğinde JİA hasta popülasyonunda psikososyal işlev bozukluğu bildiren birçok çalışmanın aksine kronik romatizmal hastalıklar ile çocuk psikopatolojisi arasında doğrudan bir ilişki bulunamayacağını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (6,190). Bu çalışmalarda JİA'lı çocukların depresyon, anksiyete (191,192) ve benlik kavramı (181,191,193) sorunları açısından normal sağlıklı toplumdan farklı olmadığı bulunmuştur. Bu popülasyonda beklenilenin aksine kronik hastalık süreciyle ilgili aşırı bir zorluk görülmediği öne sürülmüştür. Uzun vadede yapılan bazı izlem çalışmalarında yine JİA'lı hastalar ve ailelerinde bozulmuş psikososyal işlevsellik saptanmamıştır (194,195).

Aşağıda, JİA'nın psikososyal sağlık üzerindeki sonuçları “JİA ve Aile-Akran-Okul İlişkileri, JİA ve Yaşam Kalitesi, JİA ve Ruh Sağlığı” başlıkları altında ele alınmıştır.

2.2.1. JİA ve Aile, Okul ve Akran İlişkileri

2.2.1.1. Aile ilişkileri

Kronik hastalıkların çocuklarda olduğu kadar aileler üzerinde de önemli psikososyal sonuçları vardır. Aile sistemi teorisine göre aile; üyelerinin hepsinin veya her bir bireyinin sağlık ve işlevsellik ile ilgili değişimlerinden etkilenebilmektedir. Ailedeki bir üyenin akut veya kronik hastalığı aile içindeki iletişimin, rollerin ve ailenin homeostatik dengesinin değişime neden olmaktadır. (196,197).

Kronik çocukluk çağı hastalıklarında olduğu gibi; JİA, sadece çocuğu değil başta primer bakım veren ebeveynler olmak üzere, tüm aileyi olumsuz etkileyebilmektedir. (125,194). JİA gibi uzun dönem sekelleri olan kronik hastalıkla yaşamak çocuk için olduğu kadar ebeveynler için de zor bir süreçtir. Ebeveyn ve çocuk ruh sağlığı birbirine oldukça sıkı bir şekilde bağlı olup süregelen bir karşılıklı etkileşim içerisinde (198–200). Aile üyelerinin emosyonel tepkileri ve başa çıkma yöntemleri çocuk ve ergenin davranışları üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Literatürde yapılan birçok çalışmada; hem gelişmekte olan bireyin fiziksel bağımlılığı hem de çocuğu etkileyen kronik sağlık durumunun aile ortamına etkisi nedeniyle (3), ebeveyn işlevselliğinin bu popülasyonda mutlaka değerlendirilmesi gerektiğinin altı çizilmiştir (126).

JİA gibi kronik hastalıkla yaşamak çocuk için olduğu kadar bakım ve tedavi sürecinin en temelinde yer alan ve bu sürecin yönetilmesinde önemli sorumlulukları bulunan ebeveynler için de oldukça zordur. JİA'lı aileler hastalık sürecinde; çocuğun bakım sorumluluğu, sık hastane başvuruları, çok yönlü tedavi, bilinmeyen hastalık seyri, tıbbi giderlerin oluşturduğu ekonomik yükler ve çocuklarının geleceği ile ilgili belirsizlikler gibi birçok stresörle mücadele etmektedir. JİA tanısı olan bir çocuğa özellikle aktif hastalık dönemi ve fiziksel sakatlık sorunları oluştuğunda bakım verme; aileye fiziksel ve zihinsel anlamda büyük bir yük oluşturmaktadır. Ebeveynlerin çocuklarının sosyal ve okul rutinleri için tedavi gereksinimlerini karşılama konusunda da uyum yapmaları gerekmektedir (7). Ailelerin çocuklarının aldıkları tüm ilaçları denetlemesi ve çocuklarının tedaviye uyum sağlaması için yönlendirmesi gerekmektedir. Aynı zamanda ebeveynler çocuklarının kronik hastalık teşhisi, hastalıkla ilgili tıbbi riskler ve bazı durumlarda çocuklarının yaşam beklentilerinin kısılması gibi birçok yıkıcı haberlerle de yüzleşmektedir. Aile bireylerinin gelecekle ilgili umutlarının azalması, suçluluk duyguları ve hasta çocuklarına yönelik aşırı korumacı yaklaşımlarda bulunması

gibi sorunlar da görülebilmekte ve tüm bunlar, aile üyelerinin ciddi düzeyde stres yaşamasına neden olmaktadır. Ayrıca ebeveynlerin, sıklıkla çocuklarının fiziksel problemleri ve kronik hastalık sürecinden dolayı, günlük olaylar üzerinde hakimiyetinin azaldığı; böylelikle yoğun yetersizlik duyguları hissedebilecekleri ve çocukları üzerinde genel kontrol eksikliği gibi problemler yaşayabilecekleri bildirilmiştir (201,202).

Her ne kadar bazı aileler bu tür stres faktörleri karşısında direnç gösterebilse de zorlu tedavi rejimleri ve artan sorumluluklar ailenin işleyişini olumsuz etkileyebilmektedir (201,202). Artrit tanısı olan çocuk ve ergenlerde komorbid psikiyatrik rahatsızlıkların yüksek oranda görülmesinin yanı sıra bu çocukların ebeveynlerinde de benzer şekilde bazı ruhsal sorunların olabileceği bildirilmektedir. Ebeveynlerdeki ruhsal hastalıkların, JİA tanısı olan çocukların ruhsal sağlığını ve tedavisini olumsuz yönde etkilemesi açısından incelenmesi önemlidir. JİA hastalık sürecinin aileler üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda; bakım verenlerin %12'sinin depresif belirtilere, %7'sinin ise anksiyete belirtilerine sahip olduğu gözlenmiştir (203). Başka bir çalışmada benzer şekilde JİA'dan etkilenen çocukların annelerinin %17'sinin ve kardeşlerinin üçte birinin psikolojik destek aradığı, annelerin dörtte birinin antidepresan kullandığı tespit edilmiştir (189). Sonuç olarak JİA hasta popülasyonunun ailelerinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla psikososyal stres riskinin arttığı (189,204) ve aile içerisinde uyum sorunlarının sıkça bildirildiği gözlenmiştir (125,194,205,206).

Aile içerisinde sağlıklı kardeşler en fazla etkilenen, ancak yeterince önem gösterilmeyen gruptur. Kronik hastalığı olan bir kardeşe sahip olmak, sağlıklı kardeşlerin psikolojik sağlığı ve iyilik hali için bir risk oluşturmaktadır. Sağlıklı kardeşler, tüm hastalık aşamalarında hastalıktan etkilenen kardeşinin üzüntüsünü yaşamaktadır. Kronik hastalık sürecinde ailenin tüm ilgisi hasta çocuk üzerinde olduğundan dolayı sağlıklı kardeşler genelde ikinci plana atılmakta ve yaşlarının ötesinde sorumluluk almak zorunda kalmaktadır. Yine sağlıklı kardeşler, kronik hastalık konusunda bilgi eksikliği, benzer hastalıklara karşı kendilerini savunmasız hissetmeleri ve kardeşlerinin yaşamı konusundaki endişeleri nedeniyle kardeşleri hakkında karışık, öfkeli, sinirli, üzüntülü ve yalıtılmış hissedebilmektedir. Bu durum ise JİA hasta popülasyonunda kardeş ilişkilerini ve uyumunu bozabilmektedir (207).

JİA hastalık yönetiminde ebeveyn değişkenleri önemli bir rol oynamaktadır. Aile içi dinamiklerin değişmesi çocuğun hastalığa olan uyumunu etkileyebilmekte ve kronik

artritli çocukların ailelerinde var olan yüksek düzeyde psikolojik stres çocuğun kronik hastalığına olan uyumunu bozabilmektedir (125,126). Ailenin kronik hastalığına gösterdiği uyum; çocuğun hastalığa karşı geliştireceği tepkileri belirleyen önemli faktörlerden biridir. JİA'lı çocuk ve ergenlerin hastalığın şiddetinden daha çok, ailenin kronik zorluklarından etkilendiği ortaya konmuştur (195).

Haverman ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada, JİA tanısı olan çocukların ebeveynlerinin sağlıklı çocukların ebeveynlerine kıyasla çocuklarını daha savunmasız olarak algıladıkları görülmüştür. Aynı çalışmada ebeveynin savunmasızlık algısı arttıkça, JİA'lı çocukların depresif belirtilerinin kötüleştiği ve yine çocukların daha endişeli olduğu tespit edilmiştir (208). Zelkowitz ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada, ebeveyn değişkenlerinin (ebeveyn stresi / ebeveyn yetersizliği) JİA'lı çocuklardaki psikopatoloji üzerine etkisi incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda ebeveyn stresinin JİA'lı çocuklarda hem içeyönelim hem de dışayönelim problemleri ile, ebeveyn yetersizliğinin ise sadece dışayönelim problemleri ile anlamlı bir ilişki gösterdiği bulunmuştur. Ebeveynin stresi arttıkça JİA'lı bireyin ağrısının, fiziksel işlev bozukluğunun, hassas eklem sayısının ve hastalık aktivite skorlarının yükseldiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada ebeveynleri tarafından daha az bakım sağlanan ve denetlenen çocukların JİA hastalık sürecine uyumunun azalacağı ve saldırgan davranışlara eğiliminin artacağı da gösterilmiştir. Ayrıca JİA'lı çocukların artrit kaynaklı süreğen ağrıları, fiziksel sakatlıkları ve hastalık aktiviteleri nedeniyle ebeveynlerin çocuklarına kaliteli bakım sunmakta güçlük yaşayabileceklerini, sonuç olarak bu durumun da ebeveyn yetersizliğine neden olabileceği ileri sürülmüştür (209). Ebeveynler ile yapılan çalışmalarda; daha fazla stres gösteren ve stres karşısında rahatlayamayan ebeveynlerin JİA tanılı çocuklarının depresif belirtilere daha duyarlı olduğu görülmüştür (208,209). Sonuç olarak ebeveynin gösterdiği aşırı koruyucu, endişeli, kontrol edici, yönlendirici tutumlar bireyin hastalığa uyumu bozmakta ve özgüven duygusunu sarsmaktadır (209).

Bunun tersi yönde, ebeveynlerin sağlıklı sosyal işlevlerinin ve rahatlatıcı ebeveyn tutumlarının JİA'lı çocuklarda depresif belirtilerin gelişimine karşı koruyucu olacağı ve aynı zamanda bireyin hastalıkla başa çıkmasını kolaylaştıracağı ortaya konulmuştur (210). Romatizmal hastalığı olan çocuklarda yapılan bir çalışmada sosyal desteğin daha iyi olduğu grupta uyum problemleri ve depresyon düzeyinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (211). Sonuç olarak çocuğun hastalığına yüklediği anlam, ailesinin ve yakın

çevresinin verdiği destekle ilişkilidir. İyi bir destek alan birey; hastalığın fiziksel ve ruhsal durumu ile baş etmekte zorlanmayacaktır (6,180).

2.2.1.2. Okul yaşamı

Çocukluk çağında ortaya çıkan birçok kronik hastalığın (Epilepsi, Tip 1 Diyabet, Ailevi Akdeniz Ateşi vb.) önemli psikososyal sonuçlarından biri de okul yaşamıdır (212–214).

Kronik hastalıklarda okul yaşamı; hem çocuğun en önemli sosyal çevresini oluşturması nedeni ile, hem de akademik yönden oldukça önemlidir. Arkadaşlarından uzun süre ayrı kalmak, çevresi tarafından damgalanmak, okulda statü kaybetmek, hastalığın ve tedavinin etkileri nedeni ile dış görünüşünde önemli değişiklikler olması bireyin psikolojik olarak zedelenmesine neden olmaktadır (212–214).

JİA gibi kronik romatizmal hastalığı olan çocuk ve ergenler benzer şekilde boş zaman, ev ve okul faaliyetlerini kısıtlayan önemli fonksiyonel sınırlamalarla karşı karşıyadır (164). Bu yüzden JİA'lı çocuk ve ergenlerin okul uyumu literatürde birçok çalışmada incelenmiştir. Çalışmalarda JİA'lı olguların, sağlıklı akranlarına göre okulda daha fazla güçlük yaşadığı bildirilmiştir (26,161,176,215).

JİA'da okul uyumsuzluğu; kronik ağrı, fiziksel sıkıntılar, yorgunluk, hastalığın öngörülemezliği, hastalık algısı ve ailesel etkenler gibi çok faktörlüdür (164–166). Hastalar rutin kontroller ve aktif hastalık döneminde sık hastaneye yatma gibi sorunlar nedeniyle okuldan/derslerden uzun süre ayrı kalmakta, bundan dolayı akranlarına kıyasla daha fazla akademik başarısızlık gösterebilmektedir (164–166). Bireyler uzun yıllar devam eden tedavi sürecinde ilaçların yan etkileri ve halsizlik, isteksizlik gibi hastalık sürecinde sık gözlenen klinik semptomlarla baş etmek zorundadır. Bu popülasyonda uyku bozukları sık görülmekte olup kötü bir gece uykusundan sonra öğrenciler yorgunluk deneyimlemektedir. Sonuç olarak bireyler derslere konsantre olma ve öğrenme konusunda daha fazla güçlük çekmekte ve akademik çalışmaya ayak uydurma mücadelesi vermektedir (216).

Hastaların özellikle el eklemlerinin etkilenmesi sonucunda kalem tutmak veya yazı yazmak acı verici olacaktır. Bu durum çocukların sınıf çalışmasını zamanında tamamlayabilmesini engellemektedir (216). Bireyler kronik ağrı, fiziksel sıkıntılar nedeniyle ağır bir okul çantası taşımak ve uzun mesafeler yürümek gibi birçok basit

günlük faaliyette bile zorlanmaktadır. Ayrıca beden eğitimi derslerinde aile ve hekim tarafından getirilen fiziksel sınırlamalar nedeniyle bireylerin belirli spor aktivitelerine katılımı azalmakta, akranları tarafından anlaşılammalarına neden olmaktadır (217).

Romatizmal hastalıklarda ortaya çıkan fiziksel sakatlık ruhsal etkilenmeyi oluşturan en önemli değişkendir. Bu etkinin büyüklüğü kişinin kendilik algısı ve diğer bireyler ile iletişimiyle yakından ilişkilidir. Artritli bireyin kendini farklı olarak nitelendirebileceği fiziksel bir yetersizliğinin olması; onun bir gruba dahil olmasını engellemektedir. Birçoğu sosyal ilişkilerden uzak durarak hastalığa bağlı yetersizlikleri saklamaya ve bu yetersizliklerle baş etmeye çalışmaktadır. Bu nedenle artritli çocuk; benlik saygısının normal gelişimi için gerekli deneyimlerden uzak kalmakta olup bir gruba ait olma duyguları azalmakta, yalnızlık ve izolasyon duyguları artmaktadır (218). JİA'da hastalık sürecinde fiziksel aktivitelerin kısıtlanması ve kronik dönemde oluşan fiziksel sakatlık bireyin bazı oyunları oynamasını ve arkadaşlarıyla yapacağı etkinliklere katılmasını engelleyebilmektedir (219). Varni ve ark. (1996) aktif hastalığın ve düzenli olarak bir rehabilitasyon merkezine gitmenin getirdiği zorluklar nedeniyle, JİA tanısına sahip küçük yaşta çocukların anaokuluna devam edemediklerini ve bu çocukların oyun/boş zaman gibi aktivitelerden vazgeçmek zorunda kaldıklarını gözlemlemiştir (215). Aynı çalışmada bu yaş grubunda fiziksel aktivitenin ana iletişim araçlarından biri olduğunun altı çizilerek (220), küçük yaşta JİA'dan etkilenen bireylerin akranlarından ayrı kalması sonucu girişimcilik duygusunu geliştiremediği ve dolayısıyla bireylerin erişkinlikte pasif ve bağımlı kişilik özelliklerine sahip olabileceği ileri sürülmüştür (215).

Yine bu popülasyonda eşlik eden ruhsal tanı çocuğun okula uyumunu bozabilmekte ve akademik başarısızlığa neden olabilmektedir. Bir çalışmada JİA hasta popülasyonunda yüksek depresyon puanları ile okul devamsızlığı arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (221). Bireylerin okul uyumunun depresif belirtilerden etkilenebildiği, yüksek depresyon skorlarına sahip JİA hastaların %88'inin okul devamsızlığı ve %69'unun ise kötü çalışma alışkanlıkları deneyimlediği bildirilmektedir (222).

Aile açısından bakıldığında JİA tanısı olan çocukların ebeveynlerinin; hastalığın atak dönemlerinde çocuklarına okulda yeterli müdahale edilemeyeceği endişesiyle okula göndermek istemedikleri ve hastalığın tekrarlaması ile ilgili kaygılardan dolayı çocuğun okuldaki aktivitelerini sınırlandırabildikleri ortaya konulmuştur (26,161,176).

Gelişimin erken evrelerinde bağışıklık sisteminin aktivasyonu, genetik ve otoimmün bilinmeyen mekanizmalar nedeniyle bu popülasyonda DEHB riskinin arttığı (223–225); sonuç olarak bireylerin normal toplumdan daha fazla dikkat ve öğrenme problemleri yaşadıkları gösterilmiştir. İşte bütün bu zorluklar kronik artritli çocukların okula olan uyumunu güçleştirmektedir (26,161,176).

•Eğitim düzeyi;

JİA'lı genç yetişkinler üzerinde yapılan çalışmalarda, çocukluk ve ergenlik döneminde bildirilen yüksek okul devamsızlığı oranlarına rağmen ilginç bir şekilde hastaların %80'inden fazlasının zorunlu eğitim düzeyinin ötesinde çalışmalarını tamamladıkları görülmüştür. JİA'lı genç yetişkinlerin eğitim düzeylerinin normal topluma kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (9,226).

•İstihdam;

Literatür incelendiğinde istihdam oranlarının JİA'lı yetişkin hasta popülasyonunda yaş uyumlu bir karşılaştırma grubuna göre önemli ölçüde düşük olduğu görülmüştür (227). Çalışmalarda sağlıklı kontrollerden yaklaşık 3 kat daha fazla işsizlik oranlarının olduğu (9) ve işsizliğin genel nüfusa kıyasla arttığı bildirilmiştir (226,227). Ayrıca istihdam oranlarındaki bu düşüklüğü sadece sakatlık ve fiziksel zorluklarla açıklamanın yeterli olmayacağı, küçüklükten itibaren JİA'dan etkilenen bireylerin yetişkin yaşamına uyum sağlamakta zorluk yaşayabileceği, psikososyal faktörlerin de bu duruma katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (9).

2.2.1.3. Akran ilişkileri

Diğer kronik çocukluk çağı hastalıklarında olduğu gibi (228,229), JİA'dan etkilenen çocuklar ve ergenlerin karşılaştığı sorunlardan biri de akran uyumu konusunda yaşadıkları güçlüklerdir (26,161,233,176,191,192,194,210,230–232).

Çalışmalar, kronik artritli çocuk ve ergenlerin daha fazla yalnızlık hissettiği ve akran ilişkilerinde zorluklar yaşadığını gösterir niteliktedir (6,192). JİA'da akran ilişkilerindeki güçlükler çok faktörlüdür (191,192,233). JİA'lı bireyler akranları arasındaki popülerliğin ve akranları ile yapacağı etkinliklerin azalmasından korkmaktadır. Artritli çocuklara karşı yapılan olumsuz tutumların; “acıma, alay etme,

uzak durma ya da aşırı koruyucu davranma” biçiminde ortaya çıkabildiği gözlenmiştir. Özellikle yaşlıların yapabildikleri ama kendilerinin yapamadıkları eylemlerden dolayı artritli çocuklar kendilerini kısıtlanmış hissetmekte; artan yalnızlık ve soyutlanma duygusu bireylerde düşük benlik algısına, kendine güven duygusunun gelişmemesine ve anksiyeteye neden olabilmektedir (191,192,233).

JİA’lı çocukların arkadaşlarının acıma duygusuyla kendisine yaklaştığını düşünmesi ve hastalıktan dolayı damgalanmış-dışlanmış-yetersiz hissetmesi akranlarına yönelik artmış düşmanlık göstermelerine neden olmaktadır. Kendilerini diğer çocuklarla kıyaslama yoluna gitmekte ve gözlemledikleri eksikliklerden ya da sorunlardan dolayı yas yaşayabilmektedirler. Sağlıklı akranlar da JİA’lı çocukların farklılığını kolayca fark edip, farklı olana karşı acımasız davranabilmektedir (191,192,233).

Kronik hastalık sürecinde serbest zamanlarını kısıtlayan hekim ziyaretleri ve kullandıkları tedavi ve yan etkileri nedeniyle JİA’lı bireylerin sosyal etkinliklere katılımları azalmakta (26,161,176) bu durum da akran uyum sorununa katkıda bulunmaktadır (192,194,210,230–232). Yapılan çalışmalarda JİA’lı çocuk ve adölesanların fiziksel aktivitelerinin akranlarına göre az olduğu (172), günlük yaşam aktivitelerini tamamlamakta zorlandıkları, böylelikle bireylerin kendilerini sağlıklı akranlarından farklı hissettikleri, bu durumun ruh hallerini etkileyebildiği ortaya konulmuştur (234,235).

Literatürde bazı çalışmalarda JİA’dan etkilenen bireylerin akranlarıyla birlikte olma ve sosyal etkinliklere katılımının azaldığı gösterilmiş olsa da (210,232), JİA hastalık sürecinin akran uyumunu, akranlara birlikte olma yeteneğini, arkadaşlarla buluşma sıklığını ve onlarla geçirilen zamanı olumsuz etkilemediğini öne süren çalışmalar da mevcuttur (193,231). Yine benzer şekilde JİA’lı çocukların ve sınıf arkadaşlarının akran ilişkilerini karşılaştıran gözlemsel bir çalışmada, JİA’lı bireylerin “sosyal kabul, sosyalleşme, saldırganlık ve sosyal izolasyon” açısından sağlıklı akranlarından farklı olmadığı ve akran uyum sorunları yaşamadığı ortaya konmuştur (193).

2.2.2. JİA ve Yaşam Kalitesi

Yaşam kalitesi; fiziksel, duygusal, psikolojik, sosyal ve davranışla ilgili refah ve işleyişi kapsayan, aynı zamanda bireyin çevre, kültür perspektiflerini de dikkate alan,

kişisel değer sisteminden de etkilenen karmaşık ve çok boyutlu bir kavramdır (236–238). Bir başka ifadeyle bireyin içinde yaşadığı kültürel yapısı, amaçları, beklentileri, standartları ve endişeleri açısından yaşamdaki durumu ile ilgili algısı olarak tanımlanmakta olup; bireyin yaşamdan ve kişisel iyilik halinden sağladığı doyumun bir bütün şeklinde ifade edilmesidir. Yaşam kalitesi bireyin fiziksel sağlığı, psikolojik durumu, bağımsızlık derecesi, ilişkileri, kişinin inançları ve çevresel özelliklerinden etkilenebilmektedir (239).

Dünya Sağlık Örgütü kronik hastalığı “normalden sapma veya bozulma gösteren, kalıcı yetersizlik ve sakatlık bırakabilen, geriye dönüşü olmayan, patolojik değişiklikler sonucu oluşan, hastanın rehabilitasyonu için özel eğitim gerektiren, uzun süre bakım, gözetim ve denetim gerektireceği beklenen durum” şeklinde tanımlamaktadır (240). Hastalığın türü ne olursa olsun etkilenen bireyler yaşam boyu bu hastalıkla birlikte yaşamak zorunda kalmaktadır. Kronik hastalıklarda etkilenen bireylerin tüm yaşam alışkanlıkları değişmektedir. Bireylerin günlük yaşam aktivitelerini yapamamasına, güçsüzlük, hastalık semptomları hastaların fiziksel, ruhsal ve sosyal iyilik halinde bozulmalara ve çoğu zaman yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesine neden olmaktadır (241).

JİA diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi hem fiziksel hem de psikososyal işlevleri bozabilmekte hem geçici hem de kalıcı sakatlığa neden olarak bireyin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. JİA’nın genç yaşta başlaması, kronik bir hastalık olması, ataklarla seyretmesi, klinik gidişin öngörülemezliği ve fiziksel sakatlık potansiyelinin yüksek olması nedeniyle yaşam kalitesi üzerine önemli etkileri mevcuttur. Ayrıca toplumsal damgalanma ve eşlik eden psikiyatrik durumlar etkilenen çocuk ve ergenin yaşam kalitesi üzerinde ciddi düzeyde bozucu bir etkiye sahiptir. (63,202,242–248). İlgili yazında birçok çalışmada JİA’dan etkilenen bireylerin sağlıklı kontrollere kıyasla yaşam kalitesi skorlarının önemli ölçüde daha kötü olduğu bildirilmiştir (18,63,243,246,248–252).

Yapılan çalışmalarda JİA tanılı çocuk ve ergen popülasyonunun Fas’da %48,9’unda (253), Mısır’da %55’sinde (222), İsveç’de %55’inde (254), Hollanda’da %47-57’sinde (248), Tayland’da %45,4’ünde (255) düşük yaşam kalitesi puanları saptanmıştır.

JİA hasta popülasyonunda yapılan yaşam kalitesi çalışmalarının çoğu kesitsel (18,63,243,251) nitelikte olup boylamsal çalışmalar oldukça nadirdir (141,256,257). JİA'lı çocukların yaşam kalitesine ilişkin uzunlamasına takip çalışmaları incelendiğinde (246,256,258); Oen ve ark. (2018) yeni tanı konmuş 1249 JİA hastasının yaşam kalitesini araştırdıkları çalışmalarında, JİA'lı bireylerin ölçek skorlarında 7. ayda ve 37. ayda anlamlı bir iyileşme olduğunu saptamışlardır (258). Ayrıca bu çalışmanın sonucunda JİA'lı bireylerdeki yaşam kalitesindeki iyileşmenin, hastalık aktivitesinin iyileşmesinden birkaç yıl sonra; yani hastalığın diğer sonuç ölçütlerine göre daha geç iyileştiği görülmüştür (258). Benzer şekilde, Listing ve ark. (2018) yaptıkları çalışmada JİA hasta popülasyonunda yaşam kalitesinde iyileşmenin en çok ilk 6 ayda belirgin olduğu bilgisini doğrulamıştır (259).

JİA'lı çocuklarda yapılan yaşam kalitesi çalışmalarında; çocuklar tarafından bildirilen raporlarda fiziksel sağlık puanı, dört alt ölçek puanından en düşük olanı olarak saptanmıştır (253,255,260). Kas atrofisi ve uzun dönemde oluşan eklem kontraktürü de dahil olmak üzere hastalık sürecine eşlik eden fiziksel sakatlık kaçınılmaz olarak bu çocuklarda fiziksel sağlık ile ilgili yaşam kalitesini etkilemektedir (245,261). Yine bazı çalışmalarda çocuk raporunda sosyal işlevselliğin en az etkilenen alan olduğu; bunun, yaşam kalitesi ölçeğinde bildirilen en yüksek alt ölçek puanına sahip olduğu gösterilmiştir (253–255,260). 2005 yılında yapılan bir çalışmada JİA ve sağlıklı olgular arasında yaşam kalitesinin fiziksel alt boyutunun önemli ölçüde farklı olmasına rağmen sosyal işlevselliğin sağlıklı kontrollerle benzer olduğu bulunmuştur (262).

JİA'lı çocukların ebeveynleri tarafından bildirilen yaşam kalitesi ölçeğinde en düşük puanlı alt ölçek bazı çalışmalarda okul işlevselliği (173,255) bazı çalışmalarda ise duygusal işlevsellik (260) olarak saptanmıştır. Öte yandan birkaç çalışmada ebeveyn raporunda JİA hastalarının fiziksel sağlık alt boyutunun psikososyal sağlık alt boyutuna göre daha fazla etkilendiği ortaya konmuştur (246,252,259).

Genelde çocukların yaşam kalitesi algısı ile annelerin çocuklarının yaşam kalitesine ilişkin algıları uyum göstermektedir (263–265). Ancak bazı çalışmalarda JİA'lı bireyler ve ebeveynleri tarafından bildirilen yaşam kalitesi raporları arasında tutarsızlıklar tanımlanmıştır (266,267).

Charuvaniy ve ark.-(2019) tarafından yapılan çalışmada yaşam kalitesini, tüm alt ölçeklerde ebeveynlerin JİA'lı çocuklardan daha düşük puanladıkları görülmüştür (255).

Bu sonucun nedenleri arasında; ebeveynlerin çocuklarının hastalıkları hakkındaki endişelerini ve duygularını yansıtmış olabileceği (255), yine iyimserlik ve esnekliklerinden ötürü JİA'lı çocukların yaşam kalitelerini ebeveynlerinden daha olumlu bir şekilde puanlayabilecekleri düşünülmüştür (268).

Çocuklukta JİA tanısı konulan yetişkin bireylerde yapılan çalışmalarda; JİA'lı yetişkinlerin sağlıklı toplumdan daha düşük bir yaşam kalitesine sahip oldukları gösterilmiştir (18,152,246,251). Tollisen ve ark. (2018) tarafından yapılan 30 yıllık izlem çalışmasında yetişkin JİA hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük fiziksel yaşam kalitesine sahip olduğu bildirilmiştir (246). Yakın zamanlı yapılan 17 yıllık prospektif çalışmanın sonuç raporuna göre; JİA tanılı yetişkin bireylerin özellikle sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde bozulma yaşadıkları tespit edilmiştir (152).

2.2.2.1. Yaşam kalitesini etkileyen faktörler

Hastalık alt tipi, hastalık aktivitesi, süresi, fiziksel sakatlık seviyeleri, ağrı, uyku kalitesi, özürlülük, okul yokluğu, ilaç yükü, bireyin tedavi alıp almaması, aile desteği, eşlik eden psikiyatrik hastalığın varlığı ve sosyoekonomik durum gibi faktörler JİA'lı hasta popülasyonda sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini etkileyen risk etmeleri arasındadır (10,172,271–275,173,208,222,242,243,259,269,270).

• Hastalık alt tipi ve yaşam kalitesi

JİA'da hastalık seyrinin ve uzun dönem sakatlık sonuçlarının alt tipler arasında farklılık göstermesi nedeniyle, hastalık alt gruplarının yaşam kalitesi üzerine etkisi birçok çalışmada incelenmiştir (152,172,246,251,259). 2018 yılında sonuç raporları yayınlanan bir izlem çalışmasında özellikle sJİA ve RF-Negatif Poliartiküler tip JİA'da diğer alt tiplere kıyasla başlangıç yaşam kalitesi puanlarında anlamlı düşük skorlar olduğu gözlenmiştir (259). Ancak aynı çalışmada 3 yıl sonra tüm JİA alt kategorileri arasında yaşam kalitesi puanlarında anlamlı bir farklılık olmadığı da saptanmıştır (259). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada literatürden farklı olarak Psöriyatik tip JİA hastalarının diğer alt tiplere göre yaşam kalitesi puanlarının daha düşük olduğunu gözlenmiştir (251). Literatürde tüm bu sonuçların aksine, ülkemizde tarakci ve ark.-(2011) tarafından yapılan bir çalışmada ebeveynler tarafından doldurulan (çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği,

ÇİYKÖ-ebeveyn raporu) yaşam kalitesi ölçeği toplam skorlarında JİA hastalık alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (172).

• **Hastalık aktivasyonu ve yaşam kalitesi**

Alanyazında birçok çalışmada JİA hastalık aktivitesinin yaşam kalitesi üzerine etkisi incelenmiştir (253,259,269). Çalışmalarda aktif hastalık ve eklem ağrısının, en düşük fiziksel sağlık puanı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (275), düşük yaşam kalitesi puanları ile hastalık aktivitesi, fiziksel sakatlık derecesi ve ağrı arasında anlamlı bir ilişki tanımlanmıştır (208,246,247). Tam tersi inaktif hastalığı olan JİA'lı bireylerde daha iyi yaşam kalitesi skorları mevcuttur (246,269). JİA'da optimal tedavi yönetiminin, programlanmış egzersizin ve erken tıbbi müdahalenin bireylerin hastalık aktivitesinde azalma sağlayarak yaşam kalitesi skorlarını iyileştirmesi mümkündür (276,277). Listing ve ark.-(2018) tarafından yapılan uzunlamasına bir takip çalışmasında; 36 aylık uygun romatolojik tedaviden sonra JİA'lı hastaların yaşam kalitesi değerlerinin sağlıklı yaşlıtlarına yaklaştığı, uygun tedavi stratejileri ile JİA'lı hastaların çoğunda normal bir yaşam kalitesi elde etmenin mümkün olabileceği gösterilmiştir (259). Tedavide sık kullanılan MTX veya biyolojik ajanlarla erken dönemde yapılan doğru müdahaleler bireyin sadece fiziksel refahını değil, aynı zamanda yaşam kalitesi ve psikososyal sağlığını da iyileştirebilmektedir (278–280). Nitekim 2008 yılında yapılan bir çalışmada toplam 521 JİA tanılı çocuğun başlangıçta sağlıklı çocuklardan daha düşük yaşam kalitesi puanları sergiledikleri, ancak standart doz MTX ile 6 aylık tedaviden sonra, JİA'lı bireylerin tüm yaşam kalitesi puanlarında, özellikle fiziksel sağlık alt puanında anlamlı bir iyileşme gösterdiği tespit edilmiştir (280). Bütün bunlar, iyi bir yaşam kalitesi sağlamak için hastalık aktivitesini kontrol etmenin önemini vurgulamaktadır (281). Öte yandan literatürde bazı çalışmalarda hastalık aktivitesinin yaşam kalitesi üzerinde anlamlı bir etkisi bulunamamıştır (222,253).

• **Kronik ağrı ve yaşam kalitesi**

JİA'da merkezi bir şikâyet olarak kronik ağrı çocuklarda yaygın bir stres etkeni olup, sıklıkla yaşam kalitesi üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir. Ağrı, çalışmalarda fiziksel, okul, sosyal ve duygusal işlevsellikteki bozulmayla ilişkilendirilmiştir (282–291). Stres ve ağrı günlük yaşam ve refah üzerinde ciddi bir etki yapmakta (292), psikolojik stres bağışıklık yanıtındaki dengesizliğe katkıda bulunup JİA hastalarında

sistemik inflamatuvar aktiviteyi kötüleştirmektedir (293,294). Ayrıca ağrının varlığı daha fazla depresyon ve anksiyeteye, davranış sorunlarına ve benlik saygısında azalmaya neden olarak (215) yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (293,294).

• **Ruhsal hastalık ve yaşam kalitesi**

Ruhsal sağlık durumu, JİA hastalarının yaşam kalitesi üzerinde belirleyici etkenlerden biridir (172,173,222,271). Literatürde depresyon belirtileri olan JİA'lı bireylerin genel yaşam kalitesi skorlarının düştüğü (172,173,222,271), hastaların depresif skorları yükseldikçe yaşam kalitesinin genel olarak daha da kötüleşebileceği bildirilmiştir (172,173,222,271). Ayrıca JİA'lı bireyde depresyon semptomlarının yaşam kalitesi ölçümlerinde duygusal ve sosyal işlevsellikle ters orantılı olduğu da gösterilmiştir (173). Literatürde kaygı ile ilgili yapılan çalışmalarda ise; kendi yaşamlarını olumsuz algılayan ve düşük yaşam kalitesine sahip JİA'lı çocukların kaygı puanları yükselmektedir (173). Öte yandan Stevanovic ve ark.-(2013) kaygı ve yaşam kalitesi arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulamamıştır (271).

• **Tedavi ve yaşam kalitesi**

JİA'lı bireylerde hastalık yönetiminde kullanılan DMARDs ve biyolojik ajan gibi tedavi yöntemleri birçok zorluğu da beraberinde getirmektedir. JİA'lı bireyler ilk tanı sırasında genç yaşta olmaları nedeniyle anti-romatizmal ilaçlarla uzun süreli parenteral tedaviye maruz kalmakta ve ilaçların intravenöz veya subkutan olarak her ay, haftalık veya her gün uygulanması gerekliliği, tekrarlanan ağrılı enjeksiyonlar, iğne korkusu, bulantı ve kusma (177) gibi yan etkilerle sıklıkla karşı karşıya gelmektedirler. Bütün bu nedenler bireyi tedavi sürecinin uzun vadeli sonuçlarına karşı savunmasız bırakmakta ve algılanan hastalık yükünü artırmaktadır (178). Mulligan ve ark. (2013) tedavi sürecinin yaşam kalitesi üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında; en az 6 ay MTX tedavisi alan 171 JİA'lı çocuğun üçte birinden fazlasının enjeksiyon ve kan testi korkusu yaşadığını tespit etmiştir (295). Bu çalışmada kan testi kaygısı, psikososyal yaşam kalitesinde daha düşük puanlar için bağımsız bir belirleyici olarak saptanmıştır (295). Tüm bu sonuçlara göre; iğne korkusu, MTX tedavisinin yan etkisi ve sık tekrarlanan kan örneklemesi gibi prosedürel sonuçların kombinasyonu JİA'lı bireylerin tedavi yükünün artmasına ve yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesine katkıda bulunabilmektedir (178).

• **Uyku bozuklukları ve yaşam kalitesi**

Artritli çocuklarda sık ekstremitte hareketleri, horlama, uykuya dalma zorluğu, sık gece uyanışları ve gündüz uykululuk gibi uyku bozuklukları ile oldukça sıktır (296–299). Yapılan çalışmalarda JİA tanılı çocukların kontrollerden daha fazla gece uyanışı ve gündüz uykululuk hali yaşadıkları ve gündüz uyku hali derecesinin; kötü yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (300). Özellikle düşük uyku kalitesi (301) artritli bireyin okuldaki yaşam kalitesini belirleyen en önemli unsurdur (301,302). Ayrıca uyku problemleri, hem içeyönelim hem de dışayönelim problemlerine katkıda bulunarak JİA'lı bireylerde yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilmektedir (303–306). Sonuç olarak düşük uyku kalitesinin, bireylerde ağrı yakınmalarına, ruhsal durum dalgalanmalarına ve hastalık aktivitesinin artmasına yol açarak yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi mümkündür (303–306).

• **Ebeveyn psikopatolojisi ve yaşam kalitesi**

JİA hastalarının yaşam kalitesi aynı zamanda ebeveyn psikopatolojisi ile yakından ilişkilidir. Ebeveyn anksiyetesi ve ebeveynde eşlik eden ruhsal hastalık varlığı JİA'dan etkilenen bireyin aşırı korunmasına ve aktivitelerinin sınırlandırılmasına, böylelikle hem çocuğun hem de ailenin yaşam kalitesinin azalmasına neden olmaktadır (125,126,189,203,208).

2.2.3. JİA ve Ruh Sağlığı

JİA'lı çocuk ve gençler kronik hastalık sürecinin ciddi ve yıkıcı sonuçları olabilmesi nedeniyle psikolojik sorunlar için risk altındadır (179,183,311–316,184–187,307–310).

JİA gibi kronik bir hastalık bireyin yaşamında önemli bir stres faktörü olabilmekte ve bu durumla baş etme konusundaki yetersizlik psikolojik zorlanmaları da beraberinde getirmektedir. Kronik hastalık takibinde hastalığın fiziksel etkilerini bilmek kadar psikolojik etkilerini bilmek de hastaların tedavi uyumu ve gerekli hayat tarzı değişikliklerini sağlamak için önemlidir. Fiziksel hastalığa eşlik eden psikiyatrik eş tanılar çocuk ve ergenin tedaviye uyumunu, yaşam kalitesini, hastalık seyrini, morbidite ve mortaliteyi olumsuz yönde etkilemektedir. Sonuç olarak JİA'da oluşan olumsuz psikolojik sonuçların, bireylerde daha ciddi fiziksel özürlülüğe neden olması, hastalık prognozunu kötüleştirilmesi ve tedavi yönetimini zorlaştırması açısından bu popülasyonda ruh sağlığını anlamak oldukça önemlidir (317).

Kronik artrit ile ilişkili stres faktörlerini ve yüklerini tanıyarak, hastalığın çocukların psikolojik uyumu üzerindeki etkisini değerlendirmek için geçmişte çok sayıda çalışma yapılmıştır (309). Ancak çalışmalarda ruhsal sağlık sorunları için semptom ya da hastalık bazında değişken oranlar bildirilmiştir. Bu durum, semptom yaygınlığındaki geniş aralığa, popülasyonlardaki farklılığa, hastalık tanımındaki ve ölçütlerindeki farklılıklara bağlanmıştır (309).

Literatürde bazı yazarlar, kronik artritli çocukların sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla ruh sağlığı sorunları göstereceğini (örneğin, davranışsal ve duygusal sorunlar, düşük benlik saygısı) bildirirken (206,230,318), bazı yazarlar ise JİA'lı bireylerin ruh sağlığı bakımından sağlıklı kontrollerle benzer olduğunu ileri sürmüştür (6,181,193,198,319–321).

Son 10 yılda JİA'lı çocuk ve ergenlerde ruh sağlığı alanında yapılan çalışmalarda; hastaların %7 ila %64 gibi değişen oranlarda yaşam boyu en az bir psikiyatrik hastalık deneyimledikleri tespit edilmiştir (183,184,314–316,185–187,309–313)

JİA'lı bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla daha fazla genel psikolojik uyum sorunları (174,188,232), içeyönelim (188,322) ve dışayönelim (193,231,319,323) problemleri gözlenmekte, sosyal kabul görme, atletik yeterlilik ve fiziksel görünüm açısından benlik saygıları azalmaktadır (206,324).

2016 yılında yapılan bir çalışmada JİA grubunun %70'inde, kontrol grubunun ise %18'inde içeyönelim sorunları olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada JİA grubunun sağlıklı kontrollere kıyasla dışayönelim problemlerinde de daha yüksek puanlar aldığı gözlenmiştir. Bu çalışmaya göre JİA'lı çocuklar ve gençler genel topluma göre hem dışayönelim hem de içeyönelim bozuklukları açısından artmış risk altındadırlar (314).

Son yıllarda yapılan bir sistematik meta analizde ise JİA hastalarının, dışsallaştırma problemlerine kıyasla, içselleştirme problemleri açısından daha yüksek risk altında olduğunun altı çizilmiştir (273). Bu durumun altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak; kronik hastalıkla ilişkili fiziksel sınırlamaların bireylerin davranışlarını kısıtlaması (örn. kavgaya girmek gibi), yapılan çoğu çalışmada örneklemin ergenleri içermesi ve artritli çocukların çoğunluğunun kız olması bu popülasyonda daha fazla içeyönelim sorununa katkıda bulunmuş olabilmektedir (273).

Psikiyatrik tanıların tek tek gözden geçirildiği bir çalışmada JİA hasta popülasyonunda depresyon %15, somatoform bozukluk %12,5, uyum bozukluğu %5 ve karışık anksiyete ve depresyon %2,5 oranında saptanmıştır (170).

Rangel ve ark-(2003) tarafından yapılan çalışmada JİA'lı çocuklarda en sık görülen ruhsal tanıların depresyon ve anksiyete bozukluğu olduğu bildirilmiştir (185).

Yetişkin JİA (18-73 yaş) hastalarında yapılan çalışmalar (152,251,325) incelendiğinde; iki çalışmada (152,251); JİA'lı yetişkinlerin %30-40'ında anksiyete veya depresyon belirtileri olduğu bulunmuştur. Diğer çalışmada ise (325) bu sonuçların tam aksine JİA'lı yetişkinlerin sadece %4,9'unun yaşam boyu depresyon tanısına sahip olduğu, hatta bu grubun sağlıklı kontrollerden daha düşük depresyon oranları gösterebileceği tespit edilmiştir.

Alanyazında yer alan dört ayrı çalışmada JİA'dan etkilenen çocuk ve ergenler; inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), primer immün yetmezlik (PİY) ve kanser dahil olmak üzere diğer kronik çocukluk çağı hastalıkları ile ruh sağlığı bakımından karşılaştırılmıştır (310–313). Bu çalışmaların sonuçları incelendiğinde genel olarak JİA hastalarının diğer kronik hastalıklara benzer şekilde depresyon / anksiyete semptomları gösterdikleri bulunmuştur (310–313). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise JİA popülasyonunun %63'ünün, PİY'lerin %70'inin ve sağlıklı çocukların %23'ünün en az bir psikiyatrik bozukluk tanısına sahip olduğunu ortaya konulmuştur (310).

2.2.3.1. JİA’da sık gözlenen psikiyatrik tanılar

➤ Duygudurum bozuklukları (DDB);

JİA’da eşlik eden depresif belirtiler dikkate alınması gereken önemli bir psikiyatrik sorundur JİA’lı çocuk ve ergenlerin hayat kaliteleri üzerine negatif etkilerinin dışında depresyonun, hastalığın tedavisi ve komplikasyonları üzerinde de etkileri mevcuttur. Depresif belirtiler hastanın yaşam kalitesi, kendine bakımı, tedaviye uyumu ve hastalık şiddetini etkileyebilmekte ve daha kötü hastalık aktivitesine yol açabilmektedir. Yine tam tersi daha kötü hastalık aktivitesinin depresif semptomlara yol açması da aynı derecede mümkündür (326). Çünkü romatizmal hastalığı olan depresif bireyler depresyonu olmayanlara göre hastalıklarını daha olumsuz algılamakta, daha fazla olumsuz başa çıkma mekanizmaları kullanmaktadır (327). Bireyler ruhsal hastalıklarının bir sonucu olarak tedavi yönetimine bağlı kalmayıp, daha kötü hastalık aktivitesine neden olmaktadır (326). Duygudurum ve duygulanım hastaların ağrı algılarını ve eklem hareketlerini etkilemektedir (328).

JİA ve depresyon ilişkisini araştıran ulusal ve uluslararası çok sayıda çalışmada JİA hastalarının daha kötü depresif belirtilere sahip olduğu ortaya konmuştur (173,310,313,314).

Çok yeni bir sistematik bir metanalizde depresyon prevalansını JİA pediatri popülasyonunda %7 ila %64 aralığında bildirilmiştir (326). 2020’de yayınlanan bir çalışmada JİA hastalarında depresyon prevalansı %72 gibi oldukça yüksek saptanmıştır (329).

Depresyonun prevalansındaki bu geniş aralık; tıbbi tanının şiddeti, hastalığın hangi aşamasında psikiyatrik değerlendirme yapıldığı, değerlendirme yapılan ölçümlerin çeşitliliği, ağrı, sakatlığın derecesi (315,330) ve var olan mizaç özelliklerine göre değişebilmektedir (331).

İncelenen çalışmaların çoğu, yaş veya cinsiyete göre depresif belirtilerin farklılığını analiz etmese de, genel olarak JİA’lı bireylerde; daha yaşlı bireylerin, ergenlerin ve kadınların daha yüksek depresif puanlar sergilediği düşünülmektedir (332–335).

Duygudurum bozuklukları (DDB) tanısı açısından ayrı ayrı incelendiğinde Reda ve ark (2011) hastaların %93’ünde Distimik Bozukluk, %3’ünde Majör Depresif Bozukluk (MDB) olduğunu saptamıştır (336). Yine Türkiye’de yapılan bir çalışmada JİA vakalarının %28’inde MDB tanısı bildirilmiştir (310).

Bunun yanında literatürde JİA hasta popülasyonunda klinik olarak anlamlı olarak artmış depresif bozukluk bildirmeyen çalışmalar da mevcuttur (172,189,312,337). JİA'lı gençlerin sağlıklı yaşıtlarından daha kötü psikolojik sağlığa sahip olduğu hipotezi çürütülmüş ve JİA'lı ergenlerin, sağlıklı ergenlerle aynı düzeyde depresif belirtiler, kaygı, dayanıklılık ve refah düzeylerine sahip oldukları ortaya konmuştur (338). Ülkemizde yapılan bir çalışmada JİA hastaları ile sağlıklı kontroller arasında depresyon ve anksiyete belirtileri açısından anlamlı bir fark bulunamamış; ancak bu çalışmada alınan örnekleme eşlik eden psikiyatrik tanıları olan JİA hastaları dışlanmıştır (172).

➤ **Anksiyete bozuklukları (AB);**

JİA hasta popülasyonunda; ölüm, kendi kendine yetebilme gücünün kaybı, beden görünümünün bozulması, ağrı, acı çekme endişeleri, kilo azlığı, atletik yetersizlik, fiziksel görünümünden etkilenen olumsuz benlik algısı ve başkalarına ihtiyacın devam edeceği bağımlı bir geleceğin korkusu gibi birçok etken anksiyetenin temelini oluşturmaktadır (324,339,340).

JİA'lı gençlerde klinik olarak anlamlı anksiyete semptomlarının prevalansı %7 ila %64 arasında değişmektedir (173,309–311,314,317,341–344). Literatürde çoğu çalışmada anksiyeteden daha yüksek depresyon oranları bildirilse de (326) anksiyete prevalansını depresyondan daha yüksek saptayan birkaç çalışmada mevcuttur (173,311,342).

Bomba ve ark.'nın (2013), JİA'lı bireylerdeki farklı anksiyete türlerini (yaygın, sosyal, ayrılık ve okul kaygısı vb.) araştırdıkları çalışmada her alt ölekte JİA'lı gençlerin sağlıklı kontrollerden daha kötü puan aldığı tespit edilmiştir (173).

Az sayıda çalışma, anksiyete belirtilerinin prevalansını yaşa veya cinsiyete göre analiz edilmiştir. Russo ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışmada; 6-10 yaşları arasındaki JİA'lı çocukların, anksiyete anketinde JİA'lı ergenlerden biraz daha yüksek puan aldıkları bulunmuş olup, fark istatistiksel anlamlılık düzeyinde saptanmamıştır (189). Raab ve ark.-(2013) tarafından yapılan bir çalışmada, JİA'lı yetişkin hastaların %2'sinin bir anksiyete bozukluğuna sahip olduğu tespit edilmiştir (345).

Literatürdeki çoğu çalışmada, JİA olan gençler arasında daha yüksek anksiyete oranları bulunmuş olmasına rağmen, iki çalışmada JİA'lı çocuk ve ergenler ile sağlıklı

kontroller arasında anksiyete belirtileri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptamamıştır (172,310).

Ülkemizde yapılan bu 2 çalışmada ayrı ayrı incelendiğinde; Ocakoğlu ve ark. (2018) JİA hastalarının anksiyete ölçeğinde daha kötü puan aldığını ve sağlıklı kontrollere kıyasla anksiyete bozuklukları tanısı koyma olasılığının daha yüksek olduğunu, ancak farkın küçük bir örneklem büyüklüğü nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını ifade etmiştir (310). Başka bir istisna olan tarakci ve ark. (2011) ise JİA hasta popülasyonunu anksiyete belirtileri açısından sağlıklı toplumdaki farklı bulmamış bu durumun nedeni olarak eşlik eden psikiyatrik hastalığı olanları JİA hastalarının çalışmadan dışlanması olabileceği düşünülmüştür (172).

➤ **Yıkıcı davranım bozuklukları (YDB);**

JİA'lı çocuk ve ergenler dışayönelim semptomları (DEHB, KOKGB, DB, agresyon vb.) açısından birçok çalışmada araştırılmış, ancak görüş birliği sağlanamamıştır (6,174,348,349,188,193,231,314,319,323,346,347). Bazı çalışmalarda JİA hasta popülasyonunda dışayönelim riskinin arttığına (188,314) dair bulgular bildirilmesine rağmen, bazı çalışmalarda bu ilişki doğrulanamamıştır (218,350).

Memari ve ark. (2016) tarafından, 6-18 yaş aralığında, 51 JİA hastası ve 75 sağlıklı kontrolün katıldığı örneklemde tüm katılımcılar ruhsal tanı yönünden karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, JİA grubunda kural yıkıcı davranışlar ve agresif tutum sıklığının, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu, JİA'lı bireylerin dışayönelim semptomları bakımından da yüksek risk taşıdığı ortaya konmuştur (314).

Daltroy ve ark. (1992), küçük yaş JİA hastalarının anne babalarının doldurduğu ölçeklerde; hastalığın şiddeti ve hastalık aktivitesi ile JİA'lı çocuktaki davranış sorunları arasında anlamlı ilişki olduğunu tespit etmiştir (188).

Teresa ve ark. (2014); 6-11 yaş arası aktif ve inaktif hastalığa sahip JİA tanısı olan çocukları uyku bozuklukları ve davranış problemleri açısından karşılaştırmıştır. Aktif hastalığa sahip JİA hasta grubunda uyku bozukluklarının ve davranış problemlerinin yüksek olduğu gözlenmiştir. JİA'lı bireydeki uyku bozukluklarının davranış problemlerini de öngörebileceği ileri sürülmüştür (351).

Öte yandan bazı çalışmalarda JİA hasta popülasyonunda aktif hastalık ile davranım problemleri arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (352).

2.2.3.2. JİA'da psikiyatrik hastalıklar için risk faktörleri

Yazımın bu kısmında literatürde JİA'lı çocuk ve ergenlerde ruh sağlığı üzerine etkili olduğu düşünülen parametreler tek tek ele alınmıştır.

• Hastalık alt tipi ve psikiyatrik hastalıklar

Hastalık seyrinin JİA alt tipleri arasında farklılık göstermesi nedeniyle JİA alt tipinin ruh sağlığı üzerine etkisi birçok çalışmada araştırılmıştır (309). Hanns ve ark.(2018) tarafından yapılan çalışmada, Poliartiküler JİA hastalarının hem Oligoartiküler hem de EİA alt tipine kıyasla daha yüksek depresif skorlara sahip olduğu tespit edilmiştir (244). Benzer şekilde, yetişkin JİA popülasyonunda yapılan daha eski bir çalışmada, RF-Negatif Poliartiküler JİA olan bireylerin diğer alt tiplere kıyasla daha yüksek depresif semptom oranlarına sahip olduğu bildirilmiştir (353). Poliartiküler JİA hastalarının diğer alt tiplere kıyasla depresyon için daha yüksek bir risk altında olması mümkündür. Çünkü Poliartiküler JİA tanılı bireyler genellikle daha fazla aktif eklem sayısı ve genel fonksiyonu bozabilecek ve daha düşük yaşam kalitesine yol açabilecek daha yüksek hastalık aktivitesinden muzdariptirler (157,326). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Poliartiküler, Oligoartiküler, sJİA ve EİA alt tipleri arasında depresif puanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (332).

• Hastalık aktivasyonu ve psikiyatrik hastalıklar;

Literatür incelendiğinde, hastalık aktivitesi ve ruh sağlığı belirtileri arasındaki ilişkinin yönü hala yeterince açık değildir (326). Yapılan bir çalışmada hem depresyon hem de anksiyete yakınmaları olan JİA'lı ergenlerin daha yüksek ağrı, sakatlık ve aktif eklem sayılarına sahip olduğu bulunmuştur (203). Hanns ve ark. (2018), JİA'lı bireylerde hem aktif eklem sayısı hem de sakat eklem sayısı arttıkça bireyin ilk yılında daha yüksek depresif puanlarla korele olduğunu, ancak bu kuvvetli ilişkinin dört yıl sonra yapılan takiplerde artık anlamlı olmadığını belirtmiştir (335). Benzer şekilde, başka bir çalışmada da depresyon skorları ile hekimin global ağrı skorları (GAS), hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı, sınırlı eklem sayısı ve hastalık aktivite skoru (JADAS-27) arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olduğu bulunmuştur (332). Çalışmaların çoğu hastalık aktivite belirteçleri ile depresyon belirtileri arasında ilişki olduğunu söylemesine (203,317,329,332,335,353) rağmen, bu sonuçlarla uyumsuz olarak, ülkemizde tarakci ve

ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada depresyon-anksiyete semptomları ile aktif eklem sayısı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (172).

• **Hastalık süresi ve psikiyatrik hastalıklar;**

Yapılan çalışmalarda hastalık süresinin anksiyete ve depresyon riskini nasıl etkileyebileceği hala belirsizdir. Hastalık süresi ile anksiyete veya depresyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda karışık bulgular tespit edilmiştir (273,326). Butler ve ark.(2018), hastalık sürecine ilk uyumdan sonra semptomların düzeleceğini ve 6 aylık takipte semptomlarda hafif bir azalma olacağını öne sürmüştür (342). Yine başka bir çalışmada daha düşük anksiyete ve depresyon semptomları olan ergenlerin daha uzun hastalık süresine sahip oldukları görülmüştür (203). Öte yandan El-Najjar ve ark. (2014) ise hastalık süresi arttıkça daha yüksek ve daha kötü depresyon belirtileri olacağını ileri sürmüştür (332). Daha uzun hastalık sürelerinin artmış hasar ve depresyon belirtileri geliştirme riskini artırabilecek işlev değişiklikleri ile ilişkili olması mümkündür (326). Bu sonuçların aksine literatürde hastalık süresi ile depresif belirtiler arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulmayan çalışmalar da mevcuttur (172,329).

• **Hastalık yükü ve psikiyatrik hastalıklar;**

Bu konuyla ilgili, çocukluk çağı sağlık değerlendirme anketi (CHAQ- (Childhood Health Assessment Questionnaire) yoluyla yapılan çalışmalarda, hastanın bildirdiği kötü fiziksel fonksiyon skoru ile bireyin depresyon skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (332,333). Öte yandan, tarakci ve ark. (2011) bireyin ölçülen fonksiyonel yetenek düzeyi ile anksiyete-depresyon belirtileri arasında anlamlı bir ilişki saptamamıştır (172).

• **Kronik ağrı ve psikiyatrik hastalıklar;**

Literatürde birçok çalışma, ruh sağlığı belirtileri ve ağrı arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Bazı çalışmalarda ağrı ve anksiyete / depresyon belirtileri arasında anlamlı bir ilişki bulunurken (203,321,332,333,335,343), bazı çalışmalarda ise ağrı ve depresyon veya anksiyete arasındaki ilişki doğrulanamamıştır (172,190,354). Genel olarak, literatürün çoğu ağrı ve psikolojik belirtiler arasında bir ilişkiye işaret etmektedir. (309). Ağrı deneyimi, bir hastalığa özgü stresle başa çıkma stratejilerinden etkilenebilir. Bir çalışmada JIA grubunda daha yüksek başlangıç depresyon skorunun bir ve dört yıl

sonra yapılan ölçümlerde daha kötü ağrıyı öngörebileceği ileri sürülmüştür (335). Yine başka bir çalışmada günlük ruh halinin günlük ağrı ölçümleriyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (321).

• **Uyku bozuklukları ve psikiyatrik hastalıklar;**

Uyku bozukluğu ve ruhsal hastalık varlığı çift yönlü bir etkileşim içeresindedir. Bu durum bir kısır döngü yaratabilmektedir. JİA'da kronik ağrı uykuya bozabilmekte, uyku bozuklukları da bireyin ağrısını kötüleştirmektedir. Böylelikle daha kötü ağrı bireyin depresif yakınmalarının artmasına, depresyon ise bireyin uykusunun daha çok bozulmasına neden olabilmektedir. Sonuçta kötü uyku kalitesi ağrıyı şiddetlendirebilmekte ve depresyonu daha da kötüleştirebilmektedir (321). Hrelac ve ark. (2010), JİA'lı çocukların %80'inin gece uyanması olduğunu ve parasomnilerin anksiyete ve depresyon belirtileri ile anlamlı bir ilişkili gösterdiğini bildirmişlerdir (270). Ayrıca JİA'lı bireylerde uyku bozukluklarının dışayönelim davranış problemlerini de öngördüğü ortaya konulmuştur (351). Kötü uyku kalitesi, bireylerde ertesi gün ağrı skorlarının yükselmesine neden olmaktadır, olumlu ruh hali arttıkça zayıf uyku kalitesi ile yüksek ağrı arasındaki ilişki zayıflamaktadır (321).

• **Tedavi ve psikiyatrik hastalıklar;**

JİA tedavisinin psikiyatrik hastalıklar üzerine etkisini inceleyen oldukça kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur (326). Bazı yazarlar, ilaçların aktif hastalığı önleyerek daha kötü ruh sağlığı belirtilerinin önüne geçilebildiğini görüşünü desteklese de, birçok yazar kronik hastalık sürecinde uzun yıllar devam eden parenteral tedavi, ilaçların istenmeyen yan etkileri ve kan testi ile izlem gibi birçok prosedürel sonuçların kombinasyonunun JİA'lı çocuk ve ergenlerde psikolojik bir yük kaynağı oluşturduğunu savunmaktadır (326).

Kortikosteroid; JİA tedavisi sırasında en çok kullanılan ajanlardan biri olan steroid kullanımı sırasında ortaya çıkabilen psikiyatrik belirtiler daha önceden kestirilememekte ve herhangi bir anda ortaya çıkabilmektedir. Steroid tedavisi sonrası en sık öfori tablosu görülmekte olup tedavinin uzaması ile depresif tablolar da gözlenebilmektedir (355).

Metotreksat; Hastalığın yönetiminde temel dayanak noktası olan MTX (142,356,357) sıklıkla JİA'lı bireylerde bulantı ve davranışsal sıkıntı gibi psikolojik yan etkilere neden olabilmektedir (358). En sık gelişen yan etkilerden biri olan mide bulantısı

nedeniyle tedavi erken sonlandırılabilir (359,360). Bir çalışmada, MTX ile indüklenen bulantı yakınması olan çocukların MTX kullanan diğer çocuklardan daha sık içselleştirme / katastrofikleştirme baş etme stratejisi kullandığı, anksiyete skorlarının yükseldiği ortaya konmuştur (361). Ayrıca subkutan enjeksiyonla MTX tedavisi alan çocuklardaki anksiyete, oral MTX alan çocuklara göre daha sıktır (295,358).

Biyolojik Ajan; JİA'lı hastalarda artrit için kullanılan temel ilaçlardan biri de biyolojik ajanlar olup (3); bu grup içerisinde yer alan TNF-inhibitörleri ile yapılan çalışmalar incelendiğinde bu bireylerin nispeten daha az depresyon ve anksiyete deneyimledikleri bildirilmiştir (362–364). 2009 yılında yapılan bir çalışmada anti-TNF tedavisi alan yetişkin RA hastalarının %48'inde başlangıçta depresyon olmasına rağmen, bir yıllık anti-TNF tedavisinden sonra, bu oranın %15'e düştüğü gözlenmiştir. Aynı çalışmada anti-TNF tedavisi alan hastaların sadece %6'sında yeni başlangıçlı depresyon geliştiği görülmüştür. Bütün bu sonuçlardan anti-TNF tedavisinin ruh halini olumsuz etkilemeyeceği sonucuna varılmıştır (365). Yine başka bir çalışmada, JİA'da depresyon gibi psikiyatrik durumların etolojisinde sistemik ve beyin inflamasyonunun (366) sorumlu tutulmasından yola çıkılarak anti-tümör nekroz faktörü (anti-TNF-TNF antagonist: İnfliximab) tedavisinin tedaviye dirençli depresyonda etkinliği araştırılmıştır. Çalışmanın sonunda anti-TNF tedavisinin genel JİA popülasyonunda plaseboya kıyasla depresyon skorlarını iyileştirmediği, ancak yüksek bazal inflamatuvar biyobelirteçleri olan JİA'lı hastalarda depresyon semptomlarında plaseboya kıyasla anlamlı bir azalma sağladığı ve depresif belirtileri iyileştirebileceği gözlenmiştir (367).

2.2.3.3. JİA'da ruh sağlığı patofizyolojisi

Bu bireylerde psikopatoloji gelişiminde, kronik hastalıkların yol açtığı psikososyal streslerle ilişkili olmanın yanında altta yatan beyin disfonksiyonu da dahil olmak üzere spesifik JİA ile ilişkili faktörlerin rol oynayabileceği gösterilmiştir (309). Bu parametreler ele alındığında;

• Kan beyin bariyeri disfonksiyonu;

Birçok psikiyatrik bozukluğun [(şizofreni, bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), MDB] etiyolojisini aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalarda;

humoral ve hücrel bağışıklık sisteminde anormallikler ve kan-beyin bariyeri disfonksiyonu olduğu görüşmüştür. JİA gibi kronik inflamatuvar hastalık sürecinde de benzer şekilde doğal inflamasyonun arttığı; artan proinflamatuvar sitokinlerin glial ve kan beyin bariyeri disfonksiyonundan sorumlu olduğu ve bütün bu sonuçların ruhsal hastalıklara zemin hazırlayacağı düşünülmektedir (368,369).

• **Nörotransmitter ve ikincil mesajcılar;**

JİA'da kronik inflamasyon sonrası ortaya çıkan kan beyin bariyeri disfonksiyonu Hipotalamo-Pitüiter Aks (HPA)'nın harekete geçmesine neden olmahtai thyriptophan-kynunerine yolağı etkilenmektedir. Böylelikle hem serotonin sentezi hem de NMDA reseptör aktivasyonunda aksaklıklar ortaya çıkmakta; monoaminerjik ve glutamaterjik anormallikler oluşabilmektedir (370,371). 2011 yılında yapılan bir çalışmada yaşlı bireylerde kronik düşük dereceli inflamasyon ile beyin nörotransmitter metabolizmasının değiştiğı ve zihinsel iyilik halinin bozulduğu ortaya konmuştur (372). Korte-Bouws ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada; aktif hastalığa sahip JİA'lı çocuklarda inflamasyonun, dopamin ve serotonin yolaklarında yer alan enzimlerin aktivasyonuna neden olarak nörotransmitterlerin sentezinde rol oynayan ko-faktör Tetrahidrobiyopterin (BH4) düzeyini azalttığı gösterilmiştir. Sonuç olarak bu azalmanın da beyindeki birçok nörotransmitterin seviyesini düşürdüğü; akut inflamasyonun yorgunluk, biliş, kaygı ve depresyon üzerinde bu mekanizmalar vasıtasıyla etkili olabileceğı öne sürülmüştür (25).

• **Kronik inflamasyon;**

Yakın zamanda RA'lı hasta popölasyonunda yapılan bir çalışmada; inflamasyon ve depresyon arasındaki ilişkinin proinflamatuvar sitokinlerin monoaminerjik nörotransmisyon, nörotrofik faktörler ve sinaptik plastisite ölçümleri üzerindeki olumsuz etkilerinden kaynaklanabileceğı gösterilmiştir (373). TNF-a, IL-1, ve IL-6 gibi sitokinlerin yüksek kan seviyeleri ile karakterize edilen bir proinflamatuvar yanıt, (374), monoamin nörotransmitter sistemlerini hastalık davranışını indüklemek için etkilemektedir (375,376). Yapılan çalışmalara göre, depresyon ve yorgunluğun sıklıkla artmış proinflamatuvar sitokin seviyeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (377,378). Artmış proinflamatuvar sitokinler nedeniyle ortaya çıkan bu anormalliklerin anti-inflamatuvar ajanlarla ortadan kaldırılabilceğı düşünülmektedir. Nitekim İnfliximab tedavisi sonrası

yüksek bazal inflamatuvar biyobelirteçleri olan hastalarda uyku kalitesinin ve depresif belirtilerin iyileşmesi bunu destekler niteliktedir (365).

• **Otoimmünite;**

Bağışıklık sistemi disfonksiyonu ve otoimmünitenin birçok psikiyatrik bozuklukla olan bağlantısı ve etiyolojideki rolü birçok çalışmada kanıtlanmıştır (379). Akut Romatizmal Ateşin (ARA) geç dönemde sekeli olarak ortaya çıkan Sydenham Koresi (SK), doku antijenlerine benzeyen Streptokok antijenlerinin otoimmün yanıtı tetiklemesini bir sonucu olduğu düşünülmüş olup, pek çok olguda SK sırasında tik bozukluğu, OKB, DEHB semptomları birlikte bulunabilmektedir. Böylelikle hastalık etiyolojisinde yer alan otoantikorların SSS'ne olan etkisinin bir sonucu olabileceği düşünülmüştür (380).

• **Genetik yatkınlık;**

Literatür tarandığında prenatal dönemde anne karnında kronik inflamasyona maruz kalmanın (381), erken çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonların ve çocukluk çağıının kronik inflamatuvar hastalıklarının DEHB riskini artırdığı görülmektedir (223). Gelişimin erken evrelerinde bağışıklık sisteminin aktivasyonu nörogenez, nöronal göç, sinaps oluşumu ve plastisite üzerindeki etkileriyle (382,383), santral sinir sistemini etkilemekte; DEHB gibi nörogelişimsel bozuklukların oluşmasına katkıda bulunabilmektedir (384). Ayrıca birçok çalışmada otoimmün hastalıkları olan bireylerde normal toplumdan yaklaşık iki kat fazla DEHB görülmesi, otoimmün hastalıklar ile DEHB arasında-anlamlı ilişki olabileceğini göstermektedir (223–225). Çalışmalarda otoimmün hastalıklar ile DEHB birlikteliğinde etiyolojiden sorumlu ortak MHC genleri olabileceği (385,386), bunlardan özellikle HLA-DR4, HLA-DRB1 ve kompleman C4B genlerinin hem çeşitli otoimmün hastalıklar için hem de DEHB için ortak risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (387).

• **Beyin görüntüleme çalışmaları;**

Reda ve ark. (2011) tarafından yürütülen bir beyin görüntüleme çalışmasında, JİA hastalarında serebral perfüzyon eksikliği olduğu ve perfüzyon eksikliği paternlerinin, depresyon ve / veya anksiyete tanısı konmuş hastalarda gözlenen perfüzyon paternlerine benzerlik gösterdiği bulunmuştur (336). JİA'lı çocukların nöro-görüntülemesinde sağlıklı

çocuklara kıyasla sağ frontal-sağ parietal lobların perfüzyonunda azalma ve sol parietal-sol oksipital lobların perfüzyonunda önemli bir artış olduğu gözlenmiştir (336). Ayrıca JİA hasta popülasyonunda farklılar izlenen bu beyin bölgelerinin ruh hali düzenlemesi, dikkat süresi ve kaygı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (336).



2.3. YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER

2.3.1. Yürütücü İşlevler Tanımı

Yürütücü işlevler; dikkati bir yönden başka yöne doğru çevirebilme, tepki ketleme, bilişsel esneklik/kurulum değiştirme, inhibisyon, dürtü kontrolü, üretkenlik, soyutlama, planlama, organizasyon, çalışma belleği, sözel akıcılık, önceden kazanılan bilgi ve becerileri koşulların uygun olduğu ortamlarda kullanma, davranışları ve duyguları amacı doğrultusunda düzenleme, uzak belleği aktive etme, strateji oluşturma ve değiştirebilmeyi içeren bilinen üst düzey bilişsel işlevleri tanımlamak için kullanılan bir şemsiye terimdir (388–391).

Pennington ve Ozonoff (1996) ise yürütücü işlevlerin “1-kurulumu koruma ve değiştirebilme, 2-planlama, 3-bağlamsal (contextual) bellek, 4-ketleme (inhibition) yani bozucu etkiye (interference) karşı koyabilme, 5-olayları bütünleştirebilme, 6- akıcılık ve çalışma belleği (working memory)” olmak üzere 6 alt boyutta ölçülebileceğini ileri sürmüştür (392).

Yürütücü işlevler Barkley (1997) tarafından ise; inhibisyon= bireyin kendi eylemlerini denetlemesi, kurulumu değiştirme (set shifting): gerektiğinde problemi çözebilmek için başka bir alana yönlenebilme becerisi, akıcılık (fluency): bir probleme çeşitli çözümler bulabilme becerisi, planlama: bir sorunu çözebilmek için gerekli adımları planlama, işleyen bellek (working memory): Bir işi yaparken gereken bilgileri kullanabilmek olmak üzere 5 alt boyutta tanımlanmıştır (393).

2.3.2. Yürütücü İşlevler ve Gelişim Süreci

Yürütücü işlevlerin yapılan deneysel çalışmalarda çok erken dönemlerde (7,5-12 aylık bebeklik dönemi) gelişmeye başladığı (394), fakat tam olarak gelişim göstererek olgunlaşması için uzun yılların gerekli olduğu bilinmektedir. Yaşa bağlı olarak yürütücü işlevlerin gelişimi, Prefrontal korteks (PFK) bölgesindeki olgunlaşma süreci ile doğru orantılıdır (395).

Bazı araştırmacılar yürütücü işlevlerin erken ergenliğe kadar ortaya çıkmadığını öne sürmelerine rağmen, bazı veriler okul öncesi dönemde bile çocuklarda bilişin değerlendirilebileceğini göstermektedir (396). Başlangıçta gelişimsel nöropsikoloji,

frontal lobların bebeklik döneminde ve erken çocukluk döneminde fonksiyonel olarak işlevsiz olduğu görüşünden bahsederken, son çalışmalar erken çocukluk ve bebeklik döneminde dahi frontal lob aktivitelerinin olabileceği ileri sürülmüştür (397–399).

Yürütücü işlevlerin gelişimsel modeline göre, yürütücü işlevler; “dikkat kontrolü, bilişsel esneklik, hedef belirleme, bilgi işleme” şeklinde birbiriyle ilişkili dört farklı yürütücü alandan oluşur. Dikkat kontrolü, bebeklik döneminde ortaya çıkar ve erken çocukluk döneminde hızla gelişir. Ancak, bilişsel esneklik, hedef belirleme ve bilgi işleme ise 7-9 yaşlarında gelişmeye başlayıp ve 12 yaşlarında olgunluğa ulaşmaktadır (400). Yalçın ve ark. (2007) yaptığı bir çalışmada yürütücü işlev testlerinden Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) performansının, çocuklarda 11 yaşından itibaren yetişkin profiline benzemeye başladığını gözlemlemiştir. Aynı çalışmada 11 yaşından itibaren çocukların, perseveratif tepki ve yineleyici hata sayısının azaldığı, alışlagelen davranış örüntüsünü bastırabildikleri, yönetici işlevlerin etkinliğinin arttığı tespit edilmiştir (401).

2.3.3. Yürütücü İşlevlerin Değerlendirilmesi

Yürütücü işlevleri ayırtılabilmek, beyin fonksiyonları ile davranışlar arasındaki ilişkiyi ve hastalıkların bilişsel işlevler üzerindeki olumsuz etkileri gösterebilmek amacı ile standardize edilmiş çok sayıda nöropsikolojik test bulunmaktadır. Günümüzde, geleneksel kâğıt-kalem testleri kullanılmakla birlikte bilgisayar tabanlı kullanılan nöropsikolojik test bataryaları da bulunmaktadır. Uluslararası literatürde, 400’e yakın nöropsikolojik test bulunmakta olup, kullanımı oldukça yaygın olan geleneksel nöropsikolojik testlerin bazıları aşağıdaki gibidir.

Dikkat testleri -Sürekli Performans Testi, Sayı Dizisi Testi, İz Sürme Testi-A, Stroop Testi, Go/No-Go Taskı,

Sözel öğrenme ve Bellek testleri-Sayı Dizisi Öğrenme Testi (SDÖT), Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, Kaliforniya Sözel Öğrenme Testi, Görsel İşitsel Sayı Dizileri Testi,

Yürütücü işlevler testleri-İz Sürme Testi-B, Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET), Stroop testi, Raven Standart Progresif Matrisleri, Sayı Dizisi Testi

Tepki kitleme testleri-Stop Sinyal Taskı, Go/No-Go Taskı, Stroop interferans testlerinden oluşmaktadır.

2.3.4. Yürütücü İşlevlerden Sorumlu Merkezler

Bireylerin, bilişsel, emosyonel ve sosyal davranışlarının düzenlenmesinde görev alan yürütücü işlevler, Prefrontal korteksin farklı bölümleri tarafından yerine getirilmektedir. PFK fonksiyonları dikkatin sürdürülmesi, planlama, organizasyon, çalışma belleği, muhakeme, dürtü kontrolü, kendi davranışını düzenleme ve yönetme, problem çözme yeteneği, deneyim ve hatalardan öğrenme, duyguları tanıma, limbik sistem kontrolü, empati gibi becerileri içermektedir (402).

Prefrontal korteks üç bölüme ayrılır. Bunlar; dorsolateral, anterior singulat (ventromedial) ve orbitofrontaldır. Prefrontal korteks frontostriyatal, frontopariyetal, frontoserebellar yollar vasıtasıyla bütün kaynaklardan gelen bilgileri alıp bütünleştirir ve talamusla, bazal gangliyonlarla ve birden fazla devreyle ilişki kurmaktadır (403,404).

Dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK); motor planlama, bilişsel set değiştirme, dikkati yönlendirme ve çalışma belleğiyle davranışı monitorize edebilme işlevlerini yürüten merkezdir. Yürütücü işlevlerin özelliği olan çalışma belleği bilginin algı, biliş ve duygu yönleriyle zihinde tutulabilmesini sağlayarak davranışı yönlendirmektedir (405,406).

Orbitofrontal korteks (OFK); karar verme, ödül-ceza, dürtü ve limbik sistem kontrolü ve empati becerilerini, sosyal, duygusal bilgilerin değerlendirmesini, bir durumu baskılamayı ya da etkin kılmayı, sosyal katılım davranışı sergilemeyi, karar verme becerilerini yürüten merkezdir (405).

Ventromedial frontal korteks (VMPFK); karışık sosyal davranışlarda duygu yönü olan yaşantılarla karar verme aşamasında ilişki kurulmasını sağlamaktadır. Zihin kuramı (bireyin inançlarını ve isteklerini anlayabilme yetisi), kendini yönetebilme becerisi gibi işlevleri de gerçekleştirmektedir (402)

2.4. KRONİK HASTALIKLARDA YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER

Literatürde birçok çalışmada hem kronik hastalıkların hem de inflamasyonun (407) bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Tip I diabetes mellitus (Tip I DM) ve kronik böbrek hastalığı (KBH) gibi kronik hastalığa sahip çocuklarda yapılan birçok çalışmada yürütücü işlev bozukluğu olduğu tespit edilmiştir (408–410).

2.4.1. Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlev Bozukluğu

Kronik romatizmal hastalıkların yürütücü işlevler üzerine olan etkisi konusunda yapılan çalışmalarda karışık bulgular tespit edilmiştir. Bazı çalışmalarda RA gibi kronik enflamatuvar romatizmal hastalıkları olan bireylerde bilişsel bozukluk prevalansında ve Alzheimer demans oranlarında artış olduğu tespit edilirken (24,411–415), bazı çalışmalarda RA-demans arasındaki ilişki doğrulanamamıştır (416).

Boylamsal ve toplum temelli-bir çalışmada, RA öyküsü olanların 21 yıllık bir süre boyunca bilişsel bozukluk geliştirmiş olma olasılığının diğer eklem hastalıkları olanlardan daha yüksek olduğu bulunmuştur (412).

RA’da ölçülebilir bilişsel bozukluk prevalansı %30 ila %71 arasında değişmekte ve bu popülasyonda bilişsel disfonksiyon oldukça sık gözlenmektedir (24,417).

Kronik artrit ve nörokognitif etkileri üzerine yapılan yayınlar incelendiğinde literatürde JİA’lı çocuk ve ergenlerde yürütücü işlevleriinceleyen sadece iki çalışma (144,418) mevcut olup JİA’nın bilişsel işlevler üzerine etkisi hakkındaki bilgilerimiz yeterli değildir.

Feldmann ve ark.-(2005) tarafından, sistemik tip JİA (sJİA) tanılı hastalar sağlıklı kontrollerle bilişsel işlevler ve sosyal uyum açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya 6 ila 24 yaş arası, ortalama hastalık süresi 6,2 yıl olan sJİA tanılı 31 çocuk ve ergen ve 31 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Bu çalışmada sJİA’lı çocuk ve ergenlerin WISC -R (Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği) ve WAIS -R (Wechsler Yetişkin Zekâ Ölçeği) testinin sözel, performans ve tam ölçekli puanları içinde normal performans gösterdikleri, hastaların ortalama test skorlarının sağlıklı kontrol grubuyla benzer olduğu görülmüştür. Çalışmada motor hız performansı JİA hasta grubunda daha iyi iken, sağlıklı kontroller daha yüksek sekanslama hızı göstermiştir. Bellek testleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında sağlıklı kontrollere kıyasla sJİA’lı hastalarda bellek fonksiyonlarının bozulmadığı, hastaların kontrollerden daha fazla tekrarlamaya ihtiyaç duymadıkları

saptanmıştır. Yine hasta bireylerin sayı kombinasyon testi ve işitsel sözel öğrenme testinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur (418). Sonuç olarak 2005 yılında yapılan bu çalışmada; sJİA'nın, külfetli bir kronik hastalık olmasına rağmen, hastalıktan etkilenen bireylerin normal bilgi işleme hızına sahip olduğu, hafıza ve dikkat alanlarının sağlıklı popülasyonla benzer ve normal sınırlar içerisinde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalığın bilişsel bozukluk veya artmış sosyal ve duygusal problemlerle ilişkili olmadığı, sJİA olan genç hastaların bilişsel performansının ve sosyal uyumunun hastalık aktivitesi ve süresinden etkilenmediği de ortaya konulmuştur (418).

JİA hasta popülasyonunda bilişsel değerlendirme yapan bir diğer çalışma ise 2010 yılında Teresa ve ark. tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada JİA tanısına sahip (6-11 yaş) 37 aktif hastalık ve 32 inaktif hastalık evresinde olan okul çağı çocuğunda gündüz uykuluk hali ve nörodavranışsal test performansı (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)) karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuç raporunda ise uyku bozukluğu indekslerinin, hastalık aktivitesinden bağımsız nörokognitif test performansını etkileyebileceği tespit edilmiştir. Uyku bozukluğu indeksleri özellikle dikkat ve reaksiyon zamanı gibi bilişsel alanlarda daha kötü performans ile ilişkilendirilmiştir. Aktif ve inaktif evrede olan bütün katılımcıların toplam IQ (Intelligence Quotient) skorlarının normal sınırlarda olduğu ve iki grup arasında nörokognitif performans testlerinde anlamlı farklılık gözlenmediği, aktif hastalığın nörobilişsel performansı etkilemediği ileri sürülmüştür (144). Aynı ekip 2011 yılında 70 JİA tanılı çocuğu, 46 sağlıklı kontrolle gündüz uykuluk hali ve nörodavranışsal test performansı yönünden karşılaştırmış, çalışmanın sonucunda iki grup arasında nörokognitif test performansı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmediğini ortaya koymuştur (419).

2.4.2. Romatizmal Hastalıklarda Etkilenen Nörobilişsel Alanlar

Bilişsel işlevler; yönelim, dikkat / konsantrasyon, yargılama / problem çözme, bellek ve sözel ve görsel / mekânsal işlevler dahil olmak üzere bir dizi nöropsikolojik alanı kapsamaktadır (389).

İncelenen çalışmalarda RA hastalarının bilişsel değerlendirmesinde genel bilişsel işlev bozukluğu göstermesine rağmen bu hasta popülasyonunda bazı bilişsel alanların diğerlerinden daha fazla düzeyde etkilendiği gözlenmiştir (420).

Bartolini ve ark. (2002), RA hastalarında bilişsel işlev bozukluğunun oldukça yaygın gözlemlendiğini, katılımcıların %38'inde bölünmüş / sürekli dikkat ve zihinsel esneklik ile %71'inde görsel-uzamsal ve planlama alanlarında diğer alanlardan daha fazla etkilenebilirlik görüldüğünü saptamıştır (23).

Appenzeller ve ark. (2004) ise; RA hastalarının % 30'unda ve sağlıklı kontrollerin %7,5'inde bilişsel bozukluk olduğunu gözlemlemiştir; hastaların özellikle sözel akıcılık, mantıksal hafıza ve epizodik belleği değerlendiren yürütücü işlev alanlarında daha kötü performans sergilediklerini bulmuştur (417).

Shin ve ark. (2012) ise RA'lı hastaların %8'inde anlamsal akıcılık testinde, %29'unun görsel-uzamsal öğrenme / hafıza testinde, %28'inin tasarımla akıcılığı testinde, %21'inin iz yapma testi alanlarında bozukluk tespit etmiştir. Deneklerin özellikle %29'unun uzaysal öğrenme / bellek ve %18'inin sözel öğrenme / belleği değerlendiren alanlarda daha fazla etkilenebilirlik olduğunu ortaya koymuştur (24).

Aktif ve inaktif hastalığa sahip RA tanılı bireylerde bilişsel fonksiyonların değerlendirildiği bir çalışmada inaktif hastalığa sahip RA'lı hastalarda sözel akıcılık, mantıksal bellek ve kısa süreli bellekte daha kötü sonuçlar varken, aktif hastalığı olanlarda tüm alanlarda daha kötü biliş skorlarının olduğu gösterilmiştir (421).

Ülkemizde de yapılan bir çalışmada RA'lı erişkinlerin sözel hafıza (422), kavrama, örüntü analizi, nicel akıl yürütme ve bellek alanlarında daha düşük performans gösterdikleri bildirilmiştir (413,423,424).

2017 yılında yapılan bir çalışmada en sık etkilenen bilişsel alt alanlar sözel öğrenme, bellek (% 82,5) ve seçici dikkat (% 85) olarak tespit edilmiştir (425).

Sonuç olarak RA hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla; bilişsel işlev testlerinde, özellikle bellek, dikkat ve sözel işlev alanlarında daha düşük performans gösterdiği (413), ayrıca görsel-mekansal öğrenme, karar verme süresi ve basit reaksiyon süresi gibi farklı bilişsel alanlarda da etkilenebilirlik olabildiği, ancak akıl yürütme, anlama ve zekâ (IQ) açısından RA'lı bireylerin genel popülasyondan farklı olmadığı düşünülmektedir. Bu hasta popülasyonunda en çok etkilenen alanların entelektüel yeteneklerden ziyade işleme ve hız ile ilgili alanlar olduğu ortaya konulmuştur (426).

2.4.3. Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlev Bozukluğunun Nedenleri

RA'lı hastalarda bilişsel eksiklik varlığına ilişkin sağlam kanıtlar gösterilmesine rağmen, bu durumun altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemektedir (427).

RA'da bilişsel bozukluğun etyopatogenezinde, nadir de olsa santral sinir sistemi (SSS) tutulumu, beyin değişiklikleri (nöbetler, menenjit, ensefalopati ve fokal nörolojik semptomlar), çoklu beyin mikroinfarktları, beyaz madde anormallikleri, leptomeningeal tutulum, karotis-vertebrobasiler arterlerin darlığı (94,95,436–439,428–435) ve ateroskleroz (440,441) gibi risk faktörleri mevcuttur. Yine MSS proteinlerine karşı periferik otoantikor seviyelerinde artış (442) ve artmış immün reaksiyon tepkileri de (22,443–445) suçlanan mekanizmalar arasındadır.

Ayrıca hastalığın kliniğinde yer alan kronik ağrı (422,446–448), yorgunluk (449), uyku bozukluğu (450), hastalık aktivasyonu (23,417,451), eşlik eden ruhsal patoloji (452–455), nöral dokuyu etkileyen kronik sistemik inflamasyon (22,424,438,456,457), özellikle GCs (24,458) ve MTX (459) dahil olmak üzere kullanılan ilaçların yan etkileri de bilişsel performansı etkilemektedir.

Mevcut bu sonuçlar, hastalık sürecinin bilişsel işlev üzerindeki etkilerine birçok nedenin aracılık edilebileceğini ve bu popülasyondaki yürütücü işlev bozukluğunun multi-faktöriyel sebeplerden kaynaklanabileceğini göstermektedir (427).

Aşağıda; JİA penceresinden bakıldığında bilişsel profilleri hakkında kısıtlı sayıda çalışma olmasına rağmen kronik romatizmal hastalıklarda bilişsel profil üzerinde etkili olduğu düşünülen parametreler tek tek ele alınmıştır;

• **Santral sinir sistemi tutulumu ve yürütücü işlevler;**

JİA hasta popülasyonunda kısıtlı sayıda olan vaka bildirimlerinden birinde, 5 yaşında kız RF-Pozitif Poliartiküler JİA olgusunda vaskülit sekonder serebral enfarktüs tablosu tanımlanmıştır. Yine Poliartiküler JİA tanılı 16 yaşında bir kız çocuğunda ön ve orta serebral arterlerde vaskülit kliniği olduğu tespit edilmiştir. JİA'lı çocuklarda serebral tutulum nadir olmasına rağmen; yine de santral sinir sistemi (SSS) tutulumunun bireylerde bilişsel profil üzerinde etkilenmeye neden olacağı düşünülmektedir (460,461).

• **Sistemik, klinik bulgular ve yürütücü işlevler;**

JİA hasta popülasyonunda özellikle sJİA alt tipinde; sadece vaka raporlarına dayanarak yapılan, küçük çaplı çalışmalar hastalık aktivitesinin SSS üzerinde karşılaştırılabilir bir etkisi olduğunu düşündürmektedir (460). Ayrıca kronik inflamatuvar süreçler, metabolik düzensizlik, yüksek ateş ve bulaşıcı komplikasyonlar gibi hastalık kliniğinde sık gözlenen karmaşık faktörlerin bilişsel süreçler üzerinde etkilenmeye neden olabileceği ileri sürülmüştür (1,352,462,463).

• **Genetik yatkınlık ve yürütücü işlevler;**

JİA'lı çocuk ve ergenlerde prenatal ve erken çocukluk döneminde kronik inflamasyona maruz kalmanın DEHB riskini arttırması (381) bilgisinden yola çıkılarak; bireylerdeki olası bilişsel etkilenmenin sadece hastalıkla ilişkili klinik süreçler veya tedavinin etkilerine ikincil olmadığı, genetik yatkınlığın da bu hasta popülasyonunda bilişsel fonksiyonlarda bozulmaya katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (464).

• **Hastalık aktivasyonu ve yürütücü işlevler;**

Literatürde birçok çalışma; RA hastalık aktivitesi veya hastalık şiddeti ile ilişkili birkaç faktörün bilişsel işlev bozukluğuna neden olabileceğini bildirmektedir (413). CRP, interlökin-6 gibi artmış enflamatuvar belirteçler, genel popülasyon dahil olmak üzere diğer romatizmal hastalık durumlarında da meydana gelen bilişsel bozulmaya katkıda bulunmaktadır (451,465–467). RA'da bilişsel işlevlerin hastalık aktivitesinden etkilenebildiği (451), hastalık aktivasyonunun şiddeti yükseldikçe bireylerde konsantrasyonda düşme eğilimi olabileceği gösterilmiştir (468). Öte yandan bazı çalışmalarda RA'da hastalık aktivitesi veya şiddeti ile bilişsel bozulma arasındaki ilişki doğrulanamamıştır (417,425,469,470).

• **Kronik ağrı ve yürütücü işlevler;**

Araştırmalar, ağrıyla ilişkili olumsuz duyguların, stresin ve ağrı yoğunluğunun bilişsel işleyişi etkilediğini bildirmektedir (413). Anterior cingulate korteks (ACC), sinir sisteminde; ağrıya bağlı stresin algılanması, dikkat kaynaklarının yönetimi gibi birçok fonksiyona aracılık etmektedir (471). Ağrı ve biliş arasındaki bu yakın ilişki muhtemelen ağrı ve bilişsel fonksiyonları içeren beyin bölgeleri arasındaki örtüşme nedeniyle (472). Hart ve ark. (2000) tarafından kronik ağrı hastalarında yürütülen kapsamlı bir incelemede (473); kronik ağrının özellikle sürekli dikkat, işleme hızı, çoklu görev

yeteneği (474), çalışma belleği (475–479) ve sözel akıcılık (480) gibi yürütücü işlev alanlarını daha çok etkilediği ortaya konmuştur. Öte yandan çalışmalarda yürütücü işlevlerden zihinsel esneklik, seçici dikkat ile kronik ağrı arasında daha az tutarlı ilişki gösterilmiştir (475,478,481). Öte yandan, Shin ve ark. (2012) yaptıkları çalışmada; kronik ağrıyı bilişsel bozulmanın önemli bir belirleyicisi olarak bulmamıştır (24).

• **Ruhsal hastalık ve yürütücü işlevler;**

İlgili yazında eşlik eden depresyon ve anksiyetenin bilhassa yaşlı hastalarda bilişsel işlevleri etkileyebileceği ortaya konmuştur (482). Depresyonun konsantrasyon (483) ve yürütücü işlev (484) ile ilgili sorunlara yol açabildiği, bilişsel bozukluğun depresyonun bir özelliği olabildiği (485) ifade edilmektedir. Depresyon sadece kronik hastalığı olan bireylerde değil yaygın olarak bütün popülasyonlarda bilişsel gerileme için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir (486). ‘‘Kanser, epilepsi, multipl skleroz’’ gibi birçok kronik hastalıkta (487–492) algılanan bilişsel şikâyetler ile depresif semptomlar arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. 2019 yılında yapılan MS, RA, İBH gibi kronik inflamatuvar hastalık tanısı olan bireylerin katıldığı geniş örneklemli bir çalışmada, tüm katılımcıların, sağlıklı topluma göre işlem hızı, sözel öğrenme ve gecikmiş hatırlama belleği alanlarında daha yüksek işlev kaybı gösterdiği, daha yüksek anksiyete belirtilerinin daha düşük işlem hızı, daha düşük sözel öğrenme ve daha düşük çalışma belleği performansı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (493). RA hasta popülasyonunda yapılan bazı çalışmalarda (425) psikolojik faktörlerin bilişsel işlev bozukluğuna neden olabileceği ortaya konulsa da, bazı çalışmalarda (469) psikolojik faktörler ile bilişsel etkilenim arasındaki ilişki doğrulanamamıştır. Yakın zamanda RA’lı hastalarda Yoon ve ark.-(2017) tarafından yapılan bir çalışmada depresyon, yorgunluk ve uyku kalitesi gibi psikolojik faktörlerin bilişsel işlev bozukluğu ile anlamlı bir ilişki gösterdiği bulunmuştur (425). Öte yandan Shin ve ark. (2012) depresyonu bilişsel bozulmanın önemli bir belirleyicisi olarak bulamamıştır (24).

• **Uyku problemi -yorgunluk ve yürütücü işlevler;**

Yorgunluk ve uyku problemleri JİA’da oldukça sık karşılaşılan sorunların başında gelmektedir (172,494). RA’lı hasta popülasyonunda yapılan çalışmalarda düşük uyku kalitesinin düşük yaşam kalitesi ve bilişsel işlev bozukluğu için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur (425,495). Ayrıca algılanan yorgunluk seviyesi ile bilişsel işlev

bozukluğunun ilişkili olduğu gösterilmiştir (496). Literatürde bu sonuçların aksine diğer hastalık faktörlerinden bağımsız olarak tek başına tekrarlanan yorgunluk (425,468) ve düşük uyku kalitesinin (468) bilişsel fonksiyonları etkilemeyeceği ileri sürülmüştür.

• **Tedavi ve yürütücü işlevler;**

Romatolojik hastalığın kendisinin yanı sıra tedavide kullanılan immün düzenleyici ilaçlar da santral sinir sistemini (SSS) etkilemekte, böylelikle bireylerde bilişsel, davranışsal ve duygusal sorunlar ortaya çıkmasına neden olabilmektedir (413). Tedavi sürecinin ve kullanılan ilaçların RA hastalarının bilişsel kusurlarında rol oynayıp oynamadığı birçok çalışmada araştırılmış ancak net bir fikir birliğine varılamamıştır (413). Birçok çalışmada RA hasta popülasyonunda MTX ve GCs gibi ilaçların kullanımı bilişsel bozukluk ile ilişkilendirilmiştir (497–500). Ancak yine bu ilaçların kullanımı sayesinde hastalık aktivitesi baskılanmakta, inflamasyon kontrol altında tutulmakta ve hastalık yönetimi iyi bir şekilde yürütülebilmektedir (413). İnflamasyonun RA’da bilişsel bozulmanın esas sebeplerinden biri olması ve kullanılan bu ajanlar sayesinde hastalık kontrolünün sağlanması nedeniyle bazı yazarlar bu ilaçların bilişsel bozukluğa neden olmayacağını, hatta hastalardaki bilişsel bozukluğun önlenmesi açısından yararlı olabileceğini söylemektedir (421,501). Yine bazı çalışmalarda tedavide kullanılan ajanlar ile bilişsel profil arasında hiçbir bir ilişki bulunamamıştır (468). Anti-romatolojik ilaçlarla ilgili yapılan bilişsel profil çalışmaları incelendiğinde;

Glukokortikoid (GCs); RA hastalarının bilişsel kusurlarında bir risk faktörü de GCs tedavisi olabilmektedir. Öğrenme ve hafıza ile ilgili beyin yapıları olan hipokampus, amigdala ve frontal lobların kortikosteroid reseptörleri olduğu bilinmektedir (502). Ayrıca endojen Cushing sendromu olan bireylerde bilişsel bozukluk tespit edilmesi (503), erken yaşamda GCs’ye aşırı maruz kalmanın bilişsel ve duygusal işlevlerde ömür boyu değişikliklere neden olması (504), diğer yandan tip 2 diyabetli bireylerde yüksek kortizol düzeyleri sonucunda beyinde hipokampal ve ön frontal hacimlerinin azalması (505), kortikosteroidlerin bilişsel bozulma ile ilişkili olduğunu gösteren kanıtlardır (506). RA’lı hasta popülasyonunda herhangi bir oral GCs kullanımı olan deneklerin, kullanmayanlara kıyasla bilişsel bozukluk riskinin yaklaşık üç kat arttığı (24), tek bir doz veya kısa süreli GCs kullanımının bile, hafıza problemleriyle anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu ortaya konmuştur (507). Literatürde bu sonuçların tam aksine Said ve ark. (2019) tarafından

yapılan çalışmada; RA hastalarında kontrollerden daha fazla bilişsel bozukluk tespit edilmiş, ancak bu sorun kümülatif kortikosteroid dozları ile korele bulunamamıştır (508). **Metotreksat (MTX);** RA tedavisinde kullanılan temel ilaçlardan biri olan MTX (509,510) olumsuz yan etkileri için kapsamlı bir şekilde test edilmiş olsa da (511–513) bilişsel işlevler ve duygudurum değişikliği üzerindeki etkileri tam anlamıyla bilinmemektedir. MTX uzun süreli kullanıldığında nörotoksositeye yol açabilen immünosüpresif bir ajandır (514). Bazı çalışmalarda MTX'in bilişsel bozukluk, ruh hali değişiklikleri ve konfüzyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (500). 2013 yılında yapılan bir çalışmada ise; RA hasta popülasyonunda MTX tedavisi öncesi (0. Saat) ve sonrası (24. Saat) bilişsel işlevlerde geçici değişiklikler olup olmadığı araştırılmıştır (498). Bu çalışmada yüksek dozlarda MTX tedavisi alan hastaların düşük doz MTX alan hastalara kıyasla bilişsel testlerde daha düşük performans sergiledikleri görülmüştür. Aynı çalışmada düşük veya yüksek doz MTX alan her iki RA'lı grup sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında kognitif profilin, sağlıklı toplumdan farklı olmadığı, normal sınırlar içerisinde olduğu ortaya konulmuştur (498).

• **Kardiyovasküler hastalıklar ve yürütücü işlevler;**

RA hastalarının, RA olmayan hastalara kıyasla kardiyovasküler hastalıkla ilişkili morbidite /mortalite olasılığı yüksektir (515,516). Çalışmalarda; çok sayıda kardiyovasküler hastalık için risk faktörü barındıran RA'lı bireylerin bilişsel disfonksiyon olasılığının daha yüksek olduğu (24), kardiyovasküler hastalık ile ilişkili risk faktörlerinin, bilişsel azalmaya katkıda bulunabileceği ifade edilmiştir (517–519). Öte yandan yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada RA'lı hastalarda bilişsel işlevlerdeki bozulmanın karotiddeki aterosklerotik değişikliklerle ilişkili olmadığı ileri sürülmüştür (451).

• **Diğer faktörler ve yürütücü işlevler;**

Literatürde hem hareketsizlik-obezite gibi potansiyel olarak değiştirilebilir yaşam tarzı ilişkili faktörlerin, hem de düşük eğitim-düşük gelir düzeylerinin genel popülasyonda bilişsel düşüklük için risk faktörleri arasında yer aldığı bildirilmiştir (492,520–524). Benzer şekilde RA'da yapılan çalışmalarda, hem düşük eğitim hem de düşük gelir düzeyinin bu popülasyonda bilişsel bozulmanın bağımsız belirleyicileri olduğu ortaya konulmuştur (24). Shadick ve ark. (2019) tarafından 10 yıllık izlem

çalışmasında RA tanılı katılımcıların bilişsel işlevlerinin egzersiz ve yaşam tarzı faktörleriyle olan ilişkisi incelenmiştir (468). Bu çalışmada 10 yıl boyunca takiplerde bu hasta popülasyonunda hafıza güçlüğü sıklığının zamanla arttığı, fiziksel aktivitenin ise bireyleri konsantrasyon güçlüğü şikayetlerinin gelişmesine karşı koruduğu bulunmuştur (468).

2.4.4. Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlev Bozukluğunun Patofizyolojisi

• Kronik inflamasyon;

Aşırı ve uzun süreli inflamasyonun hücresel ve beyin fonksiyonları üzerinde zararlı etkileri olduğu, kronik inflamatuvar süreçlerin yürütücü işlev bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir (525–527). Simen ve ark.-(2011) yaşa bağlı inflamatuvar değişikliklerin yaşlanma ile birlikte yürütücü işlev bozukluğuna neden olabileceğini öne sürmektedir. O'Shea ve ark. (2013) ise yenidoğan döneminde inflamasyonla ilişkili proteinlerin yüksek seviyelerinin 2 yaşında bireylerdeki bozulmuş bilişsel fonksiyonları yordayabileceğini ileri sürmüştür (526,528). Demansı olmayan yaşlı bireylerde CRP ve fibrinojenin yüksek seviyelerinin daha kötü epizodik bellek ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (529). Bilişsel bozukluğu olan RA hastalarında artmış TNF- α , IL-2, IL-4 IL-6 ve BDNF seviyelerinin olduğu, bu sitokinlerin bilişsel işlevlerle negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (22). Hayvan çalışmalarında sistemik inflamasyonun yaşlı sıçanlarda dikkat ve bilişsel esnekliği bozduğu (530), hipokampusün deneysel sepsis sırasında en savunmasız beyin bölgesi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu beyin bölgelerinde proinflamatuvar sitokin reseptörlerinin olduğu, periferik inflamasyonun derin glial aktivasyona, nitrik oksit oluşumuna ve apoptoz için kritik olan Bax ve Bcl-2 protein regülasyonunda değişikliklere yol açtığı tespit edilmiştir (531).

• Nörotransmitter ve ikincil mesajcılar;

JİA'lı hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda proinflamatuvar sitokinlerin, nörotransmitter metabolizmasında görev alan indoleamin-2,3-dioksijenaz (İDO) ve guanosinetriphosfat-siklohidrolaz-1 (GTP-CH1) gibi enzimlerin aktivitesini arttırdığı ve böylelikle hastalık aktivasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (25). Korte ve ark. (2019) bu hipotezden yola çıkarak yaptıkları çalışmada; JİA hastalarında kronik inflamasyonun hem GTP-CH1 hem de İDO yolları üzerindeki etkisini incelemiştir.

Çalışmaya katılan 24 JİA hastasından alınan serum örneklerinden, nörotransmitter (triptofan, kynurenin, tirozin, neopterin ve fenilalanin) konsantrasyonları ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonunda yüksek hastalık aktivitesi olan JİA hastalarında hem GTP-CH1 hem de İDO yolu üzerindeki enzimlerin aktivitelerinin arttığı, bu durumun nörotransmitter sentezinde rol alan ko-faktör BH4'ün azalmasına yol açtığı ve sonuç olarak beyin nörotransmitter seviyelerinin düşerek, bu hasta popülasyonunda yer alan bilişsel ve psikiyatrik bozukluklara katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür (25).

• **Kan beyin bariyeri disfonksiyonu;**

Literatür tarandığında; RA'nın bir hayvan modeli olan kollajen kaynaklı artrit modeli oluşturulan farelerde; serebrovasküler geçirgenliğin arttığı kan beyin bariyerinin kronik inflamasyon sonucu bozulduğu tespit edilmiştir (532). Kan beyin bariyerindeki bu bozulmaya özellikle RA hastalarının sinoviyal sıvısı ve plazmasında yükselen S100 ailesinin bir üyesi olan S100A4'ün aracılık ettiği bulunmuştur (533). Yine S100 ailesinin bir üyesi olan ve genellikle kan beyin bariyeri disfonksiyonu ve bilişsel bozukluğun biyo-belirleyicisi olarak kabul edilen S100B'nin, antijen odaklı bir anti-S100B otoantikor üretimini tetiklediği, bu otoantikoron da kan beyin bariyerindeki bozulmaya aracılık ettiği kabul edilmiştir (534,535). Ayrıca S100β'nin beyin dokularıyla sınırlı kalan moleküllerin salınmasına yol açabildiği (536), nöropsikiyatrik Sistemik Lupus Eritematozus (NPSLE), Alzheimer hastalığı (AD) ve demans gibi hastalıklarda bilişsel performans ile ilişkilendirildiği bilinmektedir (537–539).

• **Otoimmünite;**

RA hasta popülasyonunda bilişsel disfonksiyonun altında yatan mekanizmalar yeterince anlaşılmamış olsa da; SLE ve Sjogren sendromu (SS) olan hastalarda yapılan önceki çalışmalarda, miyelin temel proteini (MBP), oligodendrosit glikoprotein (MOG) gibi CNS proteinlerine karşı oluşan otoantikorların yüksek seviyelerinin kötü bilişsel fonksiyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir (540,541). Gerçekten de, bilişsel hasar ile karakterize birçok hastalıkta anti-MBP ve anti-MOG seviyeleri belirgin şekilde artmaktadır (542,543). RA'da bilişsel bozukluk patofizyolojisini açıklamaya çalışan bir grup; bilişsel bozukluğu olan 20 aktif RA hastasının plazma-anti-MBP IgG, anti-MOG IgG ve S100β protein seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu, ayrıca Anti-MOG, S100β seviyelerinin “mantıksal bellek” testiyle negatif

korelasyon gösterdiğini bulmuştur (442). Sonuç olarak yapılan birçok çalışmada bilişsel bozulma ile bağışıklık reaksiyonunun korele olduğu gösterilmiştir (22).

• **Beyin görüntüleme çalışmaları;**

RA hastalarında patofizyolojiyi açıklamak için yapılan bir MRI çalışmasında, yüksek inflamasyon düzeylerinin alt parietal lobül (IPL), medial prefrontal korteks ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. IPL’ de azalmış gri maddenin, yorgunluk, ağrı ve bilişsel işlev bozukluğuna sebep olabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur (544). Yine bilişsel performansın nöro-görüntüleme ile ilişkisini araştıran başka bir çalışmada RA hastalarında özellikle dikkat gerektiren görevlerde, planlama yeteneklerinde, bilişsel esneklikte ve kortikal fonksiyonla ilgili tanımlanmış bilişsel performansta bozulma olduğu bulunmuştur. Bu bozulmanın, beyinde tespit edilen frontal ve parietal lobların hipo-perfüzyonu ve manyetik rezonans görüntülemeye artmış beyaz cevher değişiklikleri ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (23). Wang You ve ark. (2018) RA hasta popülasyonunda beyin kortikal kalınlık ve kortikal yüzey alanı değişikliklerini araştırmış ve bu değişikliklerin bilişsel bozukluk ile ilişkisini incelemiştir. Bu çalışmada, kontrol grubuna kıyasla RA grubunda yapılan nöro-görüntülemeye inferior frontal girusun, sol superior frontal girus, sağ precentral girus ve sağ prekal girus kalınlığının önemli ölçüde azaldığı, para-hipokampal girus ve postentral girusta kortikal yüzey alanının belirgin şekilde düştüğü gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada RA grubunda, bilişsel testlerden görsel-uzamsal/yürütme, dikkat, dil, gecikmeli hatırlama ve oryantasyon toplam puanlarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak azaldığı ortaya konmuştur (545). Son on yıl içinde yapılan çalışmalarda RA’lı hastalarda sözel akıcılık, anlama, zihinsel kontrol, kısa süreli bellek ve çalışan bellek sorunlarının daha belirgin düzeyde etkilendiği ve bu alanlardaki bozukluğun yapılan beyin görüntüleme çalışmalarında tespit edilen demiyelinizasyon ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (420). 2012 yılında yapılan bir çalışmada bu bulguları destekler nitelikte bilişsel işlev bozukluğu olan RA’lı katılımcıların beyin dokusunda artmış S100 β düzeyleri ve demiyelinizasyon tespit edilmiştir (424). Demiyelinizasyon bölgelerinde yapısal miyelin proteinlerine verilen hasar, nöral fonksiyonlar üzerinde derin etkilere yol açabilmekte ve oluşan beyaz madde hasarı sonucunda bilişsel profil etkilenmektedir (546).

2.4.5. Romatizmal Hastalıklarda Bilişsel İşlevleri Anlamanın Önemi

Sağlam yürütücü işlevler birçok kronik hasta grubunda hastalığa adaptasyonu sağlayan en temel yapıdır (20,21). Çalışmalarda kronik hasta popülasyonunda yürütücü işlevsellikteki düşüşlerin bireylerdeki acı çekmeyi şiddetlendirebileceği ve daha kötü fiziksel, sosyal ve duygusal sağlığa yol açabileceği kanıtlanmıştır (23,24,448).

Bilişsel işlev bozukluğu diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi RA'da da fonksiyonel sakatlık için kritik bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (23,469,547). Günlük yaşam faaliyetlerini gerçekleştirmek RA gibi kronik hastalıkları olan kişiler için oldukça önemlidir (17). Birçok çalışmada RA hastalarında dikkat ve zihinsel esneklikte işlev bozukluğu tespit edilmiş ve bu parametrelerin özellikle günlük aktiviteleri gerçekleştirmede ve tedaviye uyumu sürdürmekte gerekli bileşenler olduğunun altı çizilmiştir (23,442,548). Hafif bilişsel bozukluğun bile RA'lı bireylerde artmış fonksiyonel zorluğa, daha az ilaç uyumuna ve daha düşük yaşam kalitesine neden olabileceği ortaya konulmuştur (23,24).

Kronik hastalıkları olan bireylerin zorluklarından biri olan eşlik eden ruhsal sıkıntıların tedavisinde etkili psikolojik müdahalelerin yapılabilmesi için, çoğu zaman hastaların düşünce ve davranışlarında değişiklik yaratmak gerekmektedir. Bu da yine sağlam bilişsel kapasite ile mümkündür (549,550).

3. AMAÇ ve HİPOTEZ

3.1.AMAÇ

Çalışmamızın birincil amacı;

• JİA'lı çocuk ve ergenlerin bilişsel işlevlerini bilgisayar programı üzerinden bir nörokognitif test bataryası kullanarak sağlıklı kontrollerle kıyaslamak, böylelikle JİA'lı bireylerin nöropsikolojik test performansını, olası nörobilişsel işlevlerdeki farklılıkları ve spesifik bir bilişsel bozukluk modeli gösterip göstermediklerini ortaya koymaktır.

Diğer amaçlarımız;

• JİA'nın geniş bir yelpazede, klinik heterojenite gösteren hastalık olmasından dolayı hastalıkla ilişkili klinik farklılıkların (hastalık alt tipi, hastalık aktivasyonu, hastalık süresi, kullanılan medikal tedavi, tanı yaşı, ruhsal hastalık varlığı vb.) bilişsel performans üzerine olası etkilerini araştırmak, bu faktörlerin nörobilişsel işlevlerdeki farklılıklara katkısını ortaya koymak,

• JİA'lı çocuk ve ergenlerde eşlik eden ruhsal bozuklukların sıklığını ve dağılımı incelemek,

• JİA'lı çocuk ve ergenlerde hem çocuk hem de ebeveyn bakış açısıyla yaşam kalitesini değerlendirmek,

• Son olarak JİA'lı çocuk ve ergenlerin sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi ile değişkenlerin nörokognitif işlevlerle olan ilişkisini değerlendirmektir.

3.2.HİPOTEZ

JİA'da gözlenen bedensel belirtilerin, fiziksel kısıtlılıkların, hastalığın tahmin edilemez ve kontrol edilemez seyrine karşı ortaya çıkan çaresizliğin ve kronik bir hastalığa sahip olmanın getirdiği diğer emosyonel ve psikososyal faktörlerin, olası etkileri sonucunda yürütücü fonksiyonların, ruh sağlığının ve yaşam kalitesinin olumsuz etkilenebileceğinden yola çıkılarak şu hipotezler kurulmuştur: Çalışmamızın ana hipotezleri aşağıda listelenmiştir;

Şekil 1.Çalışmanın hipotezleri



4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

4.1.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı-çocuk romatoloji polikliniği ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı-çocuk psikiyatri polikliniğinde gerçekleştirilmiştir.

4.1.2. Çalışmanın Süresi

Bu çalışma Mayıs 2019 ile Kasım 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

4.1.3. Çalışmanın Etik Kurul Onayı

Çalışmaya başlamadan önce Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 07.05.2019 tarih ve 60116787-020/33151 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. (EK-1).

4.1.4. Çalışmanın Deseni

Çalışmamız, 7-18 yaş arası JİA hastalarını ve sağlıklı kontrolleri içeren kesitsel randomize çalışma şeklinde tasarlanmıştır.

Hastalar ve kontrollerin tamamı ile yüz yüze görüşülmüş, çalışmada kullanılan soru formu ve ölçekler de yüz yüze görüşme yoluyla görüşmeci tarafından değerlendirilmiştir. Çalışma kapsamında "Sosyodemografik veri formu, çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği (ÇİYKÖ), Connors aile derecelendirme ölçeği-yenilenmiş uzun form (CADÖ-YU) ve JİA hasta kayıt formu" doldurulmuştur. Psikiyatrik tanısal değerlendirme için tüm katılımcılara "Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Dsm-5" uygulanmıştır. Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için ise "CNS-Vital Signs (CNS-VS)" bilgisayar tabanlı test bataryası kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan ve bilgilendirilmiş onamla çalışmayı kabul eden hasta ve kontrol grubundaki bireyler-olgulardan ve ailelerden aydınlatılmış onam (EK-2) alındıktan sonra psikometrik ölçümler ve psikiyatrik görüşme uygulanmıştır.

4.2. ÇALIŞMA ÖRNEKLEMİ

JİA tanılı çocuk ve ergenlerde yürütücü işlevler, psikiyatrik bozukluk sıklığı, dağılımı ve yaşam kalitesini araştırdığımız bu çalışmada; örneklemimiz JİA tanılı 79 olgu ve 81 sağlıklı kontrolden oluşmuştur.

4.2.1. Hasta Grubunun Oluşturulması

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Romatoloji polikliniğinde düzenli aralıklarla takip edilen JİA tanısına sahip 7-18 yaş aralığında sistemde kayıtlı bütün hastaların tıbbi kayıtları geriye dönük olarak incelenmiştir. Hastaların dosya kayıtlarında var olan iletişim bilgilerinden sistemde tüm kayıtlı hastalar aranarak, çalışma şartlarını ve formları doldurmayı kabul eden JİA tanılı 79 olgu ve ailesi çalışmaya dahil edilmiştir. Örneklem seçilmesi aşamasında uygun olgular ve ailelere çalışma ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmiştir.

Sistemde kayıtlı Pamukkale Üniversitesi Çocuk Romatoloji polikliniğinde 2009-2020 yılları arasında takipli Uluslararası Romatoloji Dernekleri Birliği'nin (ILAR)(28) klinik kriterlerine göre bir pediatrik romatolog tarafından JİA teşhisi konulmuş, düzenli aralıklarla takip edilen 162 JİA tanılı olgu (0-22 yaş) bulunmaktaydı. Ancak bu hastalardan 17 olgunun 7 yaşın altında olup henüz okuma yazma bilmemesi, 21 olgunun 18 yaşını doldurmuş olması, 16 olgunun JİA dışında ek kronik hastalık tanısına sahip olması, 16 olgunun da sistemde kayıtlı telefon bilgilerinin yanlış olması ve takiplerine devam etmemesi nedeniyle iletişim sağlanamadığı için JİA tanılı 70 çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilememiştir. 7-18 yaş aralığında ve JİA dışında başka kronik hastalığı olmayan 92 hasta telefon ile aranarak ulaşıldı, çalışma şartlarını ve formları doldurmayı kabul eden 92 JİA tanılı çocuk-ergen ve ailesi değerlendirildi. Yapılan klinik ve psikiyatrik değerlendirmede JİA'lı katılımcıların 6 bireyde zihinsel yetersizlik (3'ünde hafif düzey zihinsel yetersizlik, 3'ünde sınırdaki zihinsel yetersizlik) ve 2 bireyde iletişim bozukluğu saptanmıştır. 5 birey de nörokognitif test bataryasına koopere olamamış ve test geçerliliği sağlanamamıştır. Bu nedenlerle toplam 13 olgu daha çalışma dışı bırakılarak 79 JİA tanılı çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilmiştir.

• **Hasta grubu için dahil edilme ölçütleri;**

- JİA hastalık tanısına sahip olmak,
- 7-18 yaş arasında olmak,
- Okuma yazma biliyor olmak,
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak,
- Çalışmanın amacı ve yapılmış işlemler açıklandıktan sonra, çocuk/ergen tarafından sözlü, ebeveyni tarafından yazılı onam alınması,

• **Hasta grubu için dışlanma ölçütleri;**

- JİA hastalık tanısı dışında herhangi bir ek kronik ya da inflamatuvar hastalık varlığı,
- Herhangi bir nörolojik hastalık ya da kafa travması tanısı varlığı,
- Okuma yazma bilmiyor olmak,
- Zihinsel yetersizlik tanısına sahip olmak,
- Görme ve işitme engelli olmak,

4.2.2. Kontrol Grubunun Oluşturulması

Kontrol grubuna, aynı periyotta non-spesifik belirtilerle Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı genel izlem polikliniğine başvuran ve kronik hastalık tanısı ile takibi olmayan, yaş, cinsiyet ve eğitim yıllarına göre JİA katılımcılarıyla olabildiğince eşleşen, çalışma dahil ve dışlama kriterlerine uyan, çalışma şartlarını ve formları doldurmayı kabul eden 88 sağlıklı kontrol alındı.

Ancak yapılan değerlendirme sonrası kontrol grubundaki katılımcılardan 3'ünde zihinsel yetersizlik (1 bireyde hafif düzey zihinsel yetersizlik, 2 bireyde sınır zihinsel yetersizlik) saptanmıştır. 4 birey de nörokognitif test bataryasına koopere olamamış ve test geçerliliği sağlanamamıştır. Bu nedenlerle toplam 7 birey çalışma dışı bırakılmıştır. Geriye kalan 81 katılımcı sağlıklı kontrol grubunu oluşturmuştur.

• **Kontrol grubu için dahil edilme ölçütleri**

- 7-18 yaş arasında olmak,
- Okuma yazma biliyor olmak,
- Çalışmaya katılmadan önce gönüllü olgulardan ve ailelerinden aydınlatılmış onam alınması,

• Kontrol grubu için dışlanma ölçütleri

- Herhangi bir ek kronik ya da inflamatuvar hastalık varlığı,
- Herhangi bir nörolojik hastalık ya da kafa travması tanısı varlığı,
- Okuma yazma bilmiyor olmak,
- Zihinsel yetersizlik tanısına sahip olmak,
- Görme ve işitme engelli olmak,

4.3. DEĞERLENDİRME ARAÇLARI

4.3.4. Ölçekler

4.3.4.1. Sosyodemografik veri formu

Tarafımızca çalışmaya özel olarak geliştirilen bu form hem JİA grubu hem de kontrol grubu için ortak sorular içermektedir. Bilişsel fonksiyonlar, psikopatoloji ve yaşam kalitesi üzerinde etkili olabileceği düşünülen, çocuk ve aile ile ilişkili sosyodemografik parametreleri sorgulamaya yönelik bir formdur. Veri formu 21 soru içermekte olup, ebeveynlerden ve katılımcıların kendisinden alınan bilgiler doğrultusunda araştırmacı tarafından doldurulmuştur. Çocuğa ait; cinsiyet, yaş, obstetrik öyküsü (gebelikte tıbbi / psikiyatrik hastalık olup olmadığı, kaç haftalık doğduğu, doğumda boy ve kilosu, doğum sonrası kuvvözde kalıp kalmadığı), olgunun geçirdiği ruhsal hastalık ve tıbbi hastalık öyküleri, eğitim düzeyi, akademik başarı, okul-akran-ev içi uyumu, geçirilmiş hastalık öyküsü, ek hastalık öyküsü ve ilaç kullanımı ile ilgili bilgiler sorgulanmıştır. Ebeveynlere ait; eğitim ve çalışma durumları, aylık gelir düzeyi, ailede psikiyatrik hastalık öyküsü ve tıbbi hastalık öyküsü, aile yapısı, anne-baba birlikteliği, toplam çocuk sayısı sorgulanmıştır. (EK-3).

4.3.4.2. Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği (ÇİYKÖ)

2-18 yaşları arasındaki çocuk ve ergenlerin sağlıkla ilgili yaşam kalitelerini ölçebilmek için Varni ve ark. (1999) tarafından, yaklaşık 15 yıllık çalışma sonucu 1999 yılında geliştirilmiş, 2001 yılında yeniden gözden geçirilmiş bir yaşam kalitesi ölçeğidir (551,552). Çocuk (8-12 yaş) ve ergen (13-18) formunun Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması 2007-2008 yıllarında Çakın Memik ve ark. tarafından yapılmıştır (553,554).

Ölçeğin 2-7 yaş grubu için geçerlilik ve güvenirlik çalışması ise Üneri ve ark. (2005-2007) tarafından yapılmıştır (239,555).

2-4, 5-7, 8-12, 13-18 yaşları arasındaki çocuk ya da ergenler için ebeveyn formu ve 5-7, 8-12, 13-18 yaşları arasındaki çocuk ya da ergenler için öz bildirim formu olmak üzere toplam 7 formdan oluşmaktadır. Beş-yedi yaşları arasındaki çocuklar için 3 seçenekli, 8-18 yaşları arasındaki çocuk ve ergenler için 5 seçenekli likert tipi ölçek şeklinde geliştirilmiştir. Maddeler 0-100 arasında puanlanmaktadır. Sorunun yanıtı “hiçbir zaman” olarak işaretlenmişse 100, “nadiren” olarak işaretlenmişse 75, “bazen” olarak işaretlenmişse 50, “sıklıkla” olarak işaretlenmişse 25, “hemen her zaman” olarak işaretlenmişse 0 puan almaktadır. Puanlar toplanıp doldurulan madde sayısına bölünerek toplam puan elde edilmektedir.

ÇİYKÖ 23 maddeden oluşmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü’nün tanımladığı sağlıklılık halinin özellikleri olan fiziksel sağlık, duygusal işlevsellik ve sosyal işlevsellik alanlarını sorgulamaktadır. Bunun yanında okul işlevselliği de sorgulanmaktadır. Puanlama 3 alanda yapılmaktadır. “Ölçek Toplam Puanı (ÖTP), Fiziksel Sağlık Toplam Puanı (FSTP), Psikososyal Sağlık Toplam Puanı (PSTP)”. Ayrıca “Duygusal-İşlevsellik Puanı (DİP), Sosyal İşlevsellik Puanı (SİP), Okul işlevsellik Puanı (OİP)” hesaplanıp, bu alanlardaki durum hakkında bilgi alınabilmektedir. Ölçeğin %50’sinden fazlası doldurulmamış ise ölçek değerlendirmeye alınmamaktadır. ÇİYKO toplam puanı ne kadar yüksek ise, yaşam kalitesi de o kadar iyi algılanmaktadır (552). **(EK-4).**

4.3.4.3. Connors aile derecelendirme ölçeği- yenilenmiş form (CADÖ-YU)

İlk kez 1998 yılında çocuğun okul dışındaki davranışlarına ilişkin ebeveyn gözlemlerini değerlendirmek amacıyla Connors tarafından geliştirilmiştir (556). Türkçe güvenirlik ve geçerlilik çalışması Kaner ve ark. tarafından 2011 yılında yapılmıştır (557).**(EK-5).**

Günümüzde 3-17 yaş arası olguların davranış sorunlarının saptanmasında, şiddetinin belirlenmesinde ve tedavi izleminde kullanılabilen bir ölçektir. Connors ana baba dereceleme ölçeği-yenilenmiş uzun form (Connors’Parent Rating Scale-Revised/Long; CPRS-R/L) yedi alt ölçek ve 80 maddeden oluşmaktadır. Bu alt ölçek içerikleri; “Bilişsel Problemler-Dikkatsizlik (10 madde), Karşı Gelme (12 madde), Hiperaktivite (9 madde), Kaygı-Utangaçlık (8 madde), Mükemmeliyetçilik (7 madde),

Sosyal Problemler (5 madde) ve Psikosomatik (6 madde))” şeklindedir. Ölçekte ebeveynlerden son bir ayı dikkate alarak maddelere yanıt vermeleri istenmektedir. Her maddeye 4 yanıt seçeneği sunulmakta ve 0-3 arasında puanlanmaktadır (Hiçbir zaman/nadiren= 0 puan; Bazen= 1 puan; Çoğu Kez/Sık Sık: 2 puan; Pek Çok Kez/Çok Sık: 3 puan). Bu alt ölçeklerin yanı sıra DSM-IV tanı ölçütlerini içeren DSM-IV İndeksi, yine DSM-IV ölçütlerine göre DEHB’yi belirlemeye yönelik DEHB İndeksi ve Global İndeks de yardımcı araçlar olarak kullanılmaktadır.

4.3.4.4. JİA hasta kayıt formu

Çalışmacılar tarafından oluşturulan 10 soru içeren ve polikliniğe başvuran çocuk ve gençlerin ve ebeveynlerin katkılarıyla çocuk romatoloji polikliniğinde, pediatri hekimi tarafından doldurulan bir formdur. Form otoimmün romatolojik hastalık tanısı varlığı, tanı yaşı, ilaç kullanımı ve ilaca uyumu, hastalığın alt grupları ve hastalıkla ilişkili faktörleri [hastalığa maruziyet süresi, tedavide kullanılan ilaç grubu (NSAİİ/ GCs/DMARDs/Biyolojik ajan), hastalık aktivitesinin değerlendirilmesini vb.] içermektedir.

Formda hastalık aktivasyonunu belirlemek için WALLECE ve JADAS kriterleri kullanılmıştır. **(EK-6)**

2009 yılında çocuklarda hastalık aktivitesini değerlendirmek amaçlı “Juvenil Arthritis Disease Activity Score (JADAS)” tanımlanmıştır (558). JADAS JİA’lı çocuklarda hastalık aktivitesini değerlendirir. JADAS-27; Doktor-GAS (Doktor-Görsel Analog Skor) (0-10 puan); Hasta veya ebeveyn-GAS (0-10 puan); Aktif eklem sayısı (27 eklem); Sedimentasyon (0-10 puan) olmak üzere dört bölümden oluşmaktadır. **(Tablo 2).**

Wallace kriterleri ise çeşitli indekslere göre hastalığı inaktif / aktif olarak sınıflandırmaktadır; (sabah tutukluğu, aktif artrit, ateş-raş-serözit-splenomegali-yaygın lenfadenopati, aktif üveit olmaması, eritrosit çökme hızı ve C-reaktif proteininin normal olması, doktor görsel analog skorun öncekine göre düşük olması, sabah tutukluğunun 15 dakikadan kısa olması) (559). **(Tablo 3).**

Tablo 2. JİA hastalık aktivasyon skoru: JADAS-27

JADAS-27	
Doktor-GAS (0-10 puan)	Doktor görsel analog skoru
Hasta- Ebeveyn GAS (0-10 puan)	Hasta veya ebeveyn görsel analog skoru
Aktif eklem sayısı (27)	Aktif eklem; eklem şişliği, şişlik yok veya saptanamıyorsa (servikal eklem ve kalçada olduğu gibi); hareketle hassasiyet/ağrı ve hareket kısıtlılığı olarak tanımlanmaktadır. (Servikal, dirsekler, el bilekleri, 1-3 metakarpofalangeal eklemler, proksimal interfalangeal eklemler, kalça eklemleri, dizler ve ayak bilekleri)
Sedimentasyon (0-10 arası)	Sedimentasyon değeri en yüksek 10 olacak şekilde yeniden hesaplanmaktadır. SEDİM: ESR (mm/saat)-20/10. Eğer sedimentasyon hızı 120 ise skor 10 olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 3. Wallece kriterleri, inaktif hastalık ve klinik remisyon tanımlamaları

WALLACE KRİTERLERİ (AKTİF /İNAKTİF)
• Sabah tutukluğu
• Aktif artrit
• Ateş-raş- serözit- splenomegali- yaygın lenfadenopati, eritrosit çökme hızı ve C-reaktif proteininin normal olması
• Doktor görsel analog skorun öncekine göre düşük olması
• Sabah tutukluğunun 15 dakikadan kısa olması
AKTİF/ İNAKTİF HASTALIK TANIMLARI
• İnaktif hastalık: yukardaki tüm ölçütlerin karşılanmaması
• Aktif hastalık: yukardaki kriterlerden herhangi birini karşılıyor olması
• Tedavi altında klinik remisyon: hasta birey JİA için tedavi almaktayken en az 6 ay boyunca hastalığın inaktif olması
• Tedavisiz klinik remisyon: hasta birey JİA için tedavi almaksızın en az 12 boyunca inaktif hastalık var ise

4.3.5. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi Şimdi ve Yaşam Boyu Versiyonu-Dsm-5- (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T)

ÇDŞG-ŞY; Kaufman ve ark. (1997) tarafından geliştirilmiş, çocuk ve ergenlerin DSM-III-R ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre geçmişteki ve şu andaki psikopatolojilerini saptamak amacıyla kullanılan yarı yapılandırılmış bir görüşme formudur (560). ÇDŞG-ŞY'nin Türkçe uyarlaması, geçerlik ve güvenirlik çalışması Gökler ve ark. (2004) tarafından yapılmıştır (561). ÇDŞG-ŞY-DSM-5; Kaufman ve ark. (2016) tarafından DSM-5 tanı ölçütlerine göre yeniden uyarlanmıştır. Güncellenen yarı yapılandırılmış bu görüşme çizelgesinin Türkçe uyarlaması (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) ise Ünal ve ark. (2016) tarafından yapılmıştır (562).

ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T, üç bölümden oluşmakta ve görüşmeci tabanlı bir görüşmeye dayalı yapılmaktadır. *“Yapılandırılmış Başlangıç Görüşmesi”* olarak adlandırılan ilk bölümünde çocuğun demografik bilgileri alınmakta, şu andaki yakınması, sağlık durumu, geçmişe ilişkin psikiyatrik tedavisine ilişkin bilgiler, okul durumu, yakın çevreyle olan ilişkileri gibi bilgiler edinilir. *“Tanı Amaçlı Tarama Görüşmesi”* olarak adlandırılan ikinci bölümde, 200 kadar belirtiyi değerlendirmeye yönelik tarayıcı sorular ve değerlendirme ölçütleri bulunmaktadır. Tanısı konulan bireylerde belirtilerin şiddetini değerlendirme, varlığına ilişkin bilgi verir. Üçüncü bölüm ise, *“Çocuklar için Genel Değerlendirme Ölçeği”* olarak adlandırılmakta olup, çocuğun o andaki işlev düzeyinin belirlenmesi için düzenlenmiştir. ÇDŞG-ŞY-DSM-5 anne-baba ve çocuğun kendisiyle görüşme yoluyla uygulanır ve en sonunda tüm kaynaklardan (anne-baba, çocuk, okul vb.) alınan bilgiler doğrultusunda değerlendirme yapılır. Her bir bilgi kaynağından alınan bilgiler ayrı ayrı ve sonunda klinisyenin gözlemleriyle de birlikte birleştirilerek puanlanır.

ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T ile taranabilen birincil tanılar; majör depresif bozukluk (MDB), süreğen depresif bozukluk, mani, hipomani, siklotimi, bipolar bozukluklar, yıkıcı duygudurum düzensizliği bozukluğu, şizoafektif bozukluklar, şizofreni, şizofreniform bozukluk, kısa tepkisel psikoz, panik bozukluk, agorafobi, ayrılık anksiyetesi bozukluğu (AAB), basit fobi, sosyal anksiyete bozukluğu/seçici konuşmazlık, yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), obsesif kompulsif bozukluk (OKB), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), davranım bozukluğu (DB), karşıt olma/karşı gelme bozukluğu

(KOKGB), enürezis, enkoprezis, anoreksiya nevroza (AN), bulimiya nevroza (BN), tıknırcasına yeme bozukluğu, geçici tik bozuklukları, Tourette bozukluğu, kronik motor ya da vokal tik bozukluğu, alkol kötüye kullanımı, madde kötüye kullanımı, travma sonrası stres bozukluğu ve otizm spektrumu bozukluklarıdır. DSM-5 değişiklikleriyle beraber ÇDŞG-ŞYDSM-5-T ile taranabilen tanılar arasına yıkıcı duygudurum düzensizliği bozukluğu, sosyal anksiyete bozukluğu/seçici konuşmazlık, tıknırcasına yeme bozukluğu ve otizm spektrumu bozuklukları da eklenmiştir.

4.3.6. CNSVS Nöropsikolojik Test Bataryası

CNSVS, klinik araştırmalarda kullanılmak üzere bilgisayar ortamında yapılan rutin bir klinik tarama aracı olarak geliştirilen bilgisayarlı bir nörobilişsel test bataryasıdır. CNSVS bataryasındaki testlerin psikometrik özellikleri, geleneksel nöropsikolojik testlerin özelliklerine ve güvenilirliğine çok benzer geçerlilik, güvenilirlik göstermiştir (563). Yaşları 7 ile 90 arasında değişen 1069 sağlıklı bireyden oluşan bir veri tabanına göre otomatik olarak puanlanır. Cinsiyet farklılıklarının anlamlı olmadığı tespit edildiğinden performans yaşıya göre düzeltilir, cinsiyete göre düzeltilmez (564).

Bir bilgisayar aracılığıyla uygulanmakta ve tamamlanması yaklaşık 30 ila 40 dakika arasında sürmektedir (565).

CNSVS, yürütücü işlevleri ve diğer yetileri değerlendirebilmek için alt testlerden oluşmaktadır. İçerisinde, “sözel bellek testi (VBM), görsel bellek testi (VIM), parmak vurma testi (FTT), sembol-sayı kodlama testi (SDC), stroop testi (ST), kesintisiz performans testi (CPT), dikkat değişim testi (SAT), sözsüz akıl yürütme testi (NVRT), duyguların algılanması testi (POET), dörtlü kesintisiz performans testi (4PCPT) olmak üzere yaygın olarak kullanılan, geçerli ve güvenilir olduğu bilinen 10 test bulunmaktadır.

Bu nörokognitif test bataryası sonucunda bu on alan test sonuçlarını kullanarak toplam bellek,(composite memory), sözel bellek (verbal memory), görsel bellek (visual memory), psikomotor hız (psychomotor speed), bütüncül dikkat (complex attention), bilişsel esneklik (cognitive flexibility), reaksiyon süresi (reaction time), işlem hızı (processing speed), yürütücü işlevler (executive function), basit dikkat (simple attention), motor hız (motor speed), sürdürülebilir dikkat (sustained attention), duygusal keskinlik (social acuity), çalışma belleği (working memory) ve mantık (reasoning) olmak üzere toplamda 15 alan puanı (11 ana alan; brief core clinical domains & 4 ara/ek alan; clinical

domains) ve 1 tane nörokognitif indeks (NCI) puanı elde edilir. Çalışmamız kapsamında toplam bellek, psikomotor hız, bütüncül dikkat, bilişsel esneklik, reaksiyon süresi, yürütücü işlevler, duygusal keskinlik, çalışma belleği ve mantık alt testlerine ait veriler sunulmuştur.

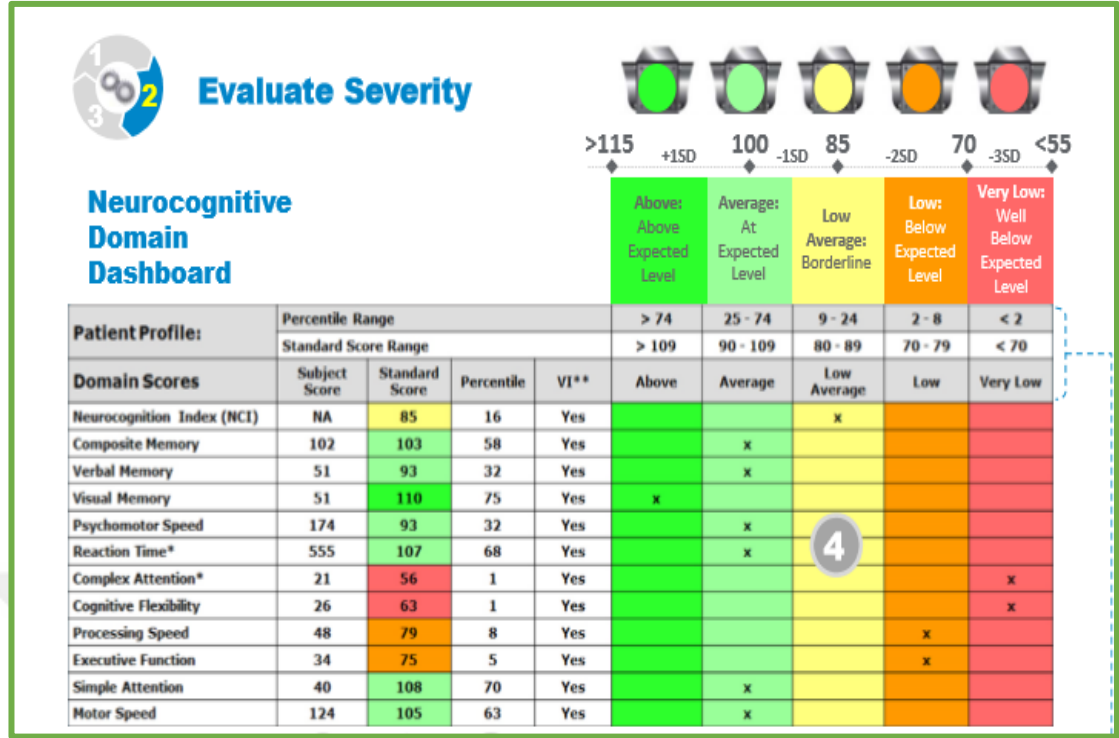
Toplam bellek puanı, psikomotor hız puanı, reaksiyon zamanı puanı, bütüncül dikkat puanı ve bilişsel esneklik puanları için yaşa göre ayarlanmış standart puanların ortalaması alınarak toplam NCI puanı elde edilmekte ve bilişsel işlevin birincil objektif ölçüsü olarak hizmet etmektedir. Çalışmamız kapsamında NCI puanına ait veriler de sunulmuştur.

Ayrıca bilişsel etkilenmenin boyutunu anlamak adına standart skor puanı üzerinden “>110-yüksek kapasite, 90-110-normal kapasite, 80-89-hafif düzeyde bilişsel etkilenim, 70-79- orta düzeyde bilişsel etkilenim, <70-ağır düzeyde bilişsel etkilenim” olarak sınıflandırılmıştır. Şekil 2’de CNSVS puan tablosu ve Şekil 3’de CNSVS etkilenim boyut ölçütleri, Şekil 4’te CNSVS örnek test sonucu verilmiştir.

Standart skor /Persantil skor			
Yüksek	>110	>74	Yüksek Kapasite
Normal	90-110	25-74	Normal Kapasite
Hafif-düşük	80-89	9-24	Hafif Eksiklik
Orta-düşük	70-79	2-8	Orta Eksiklik
Çok düşük	<70	<2	Yüksek Eksiklik

Şekil 2.CNSVS puan tablosu.¹

¹ support@cnsvs.com ’dan alınmıştır



Şekil 3.CNSVS etkilenim boyutu²

CNS Vital Signs Clinical Report					Test Date: July 23 2012 10:48:38				
Subject Reference ID: Case Study Example					Administrator: Technician				
Age: 27					Language: English (United States)				
Total Test Time: 29:40 (min:secs)					Version 3,2,0,34				
Patient Profile:	Percentile Range				> 74	25 - 74	9 - 24	2 - 8	< 2
	Standard Score Range				> 109	90 - 109	80 - 89	70 - 79	< 70
Domain Scores	Subject Score	Standard Score	Percentile	VI**	Above	Average	Low Average	Low	Very Low
Neurocognition Index (NCI)	NA	85	16	Yes			x		
Composite Memory	102	103	58	Yes		x			
Verbal Memory	51	93	32	Yes		x			
Visual Memory	51	110	75	Yes	x				
Psychomotor Speed	174	93	32	Yes		x			
Reaction Time*	555	107	68	Yes		x			
Complex Attention*	21	56	1	Yes					x
Cognitive Flexibility	26	63	1	Yes					x
Processing Speed	48	79	8	Yes				x	
Executive Function	34	75	5	Yes				x	
Simple Attention	40	108	70	Yes		x			
Motor Speed	124	105	63	Yes		x			

Şekil 4.CNSVS test sonuç örneği³

² support@cnsvs.com 'dan alınmıştır

³ support@cnsvs.com 'dan alınmıştır

4.3.6.1. Sözel bellek testi (verbal memory test-VBM) ve görsel bellek testi (visual memory test-VIM)

CNSVS, sözel bellek (sözcük öğrenme) ve görsel bellek (şekil öğrenme) testlerini içerir. Bu testler birbirine paralel hazırlanan hemen hemen birbirinin aynısı olan testlerdir. Ancak sözel bellek testinde uyaran olarak kelimeler kullanılırken, görsel bellek testinde geometrik şekiller kullanılır. VBM, “Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi”nin (Rey Auditory Verbal Learning Test) bir adaptasyonudur (566,567). CNSVS’deki sözel bellek testinde, olgulara 15 hedef kelime sunulmaktadır. Olgulara, ekranda iki saniyelik aralıklarla sunulan bu kelimeleri akıllarında tutmaları istenir. Daha sonra olgulara, bu hedef 15 kelimenin yanında, farklı 15 kelimenin de bulunduğu ikinci bir liste (toplam otuz kelime) daha gösterilir. Olgular ilk listeden herhangi bir sözcük tanıdıklarında “space” tuşuna basarlar ve bu şekilde VBM’yi tamamlayıp, diğer testlere geçerler (ilk tanıma). Tüm testlerin tamamlanmasından sonra olgulara, 15 hedef, 15 farklı kelimedenden oluşan liste tekrar sunulur ve olgulardan ilk baştaki hedef kelimeleri yeniden tanımları istenir (gecikmiş tanıma). VBM’de kelimeler 120 kelimedenden oluşan bir kelime havuzundan seçilir. CNSVS’deki görsel bellek testi tıpkı sözel bellek testine benzemektedir. Bu defa olgulara, kelime yerine 15 hedef geometrik şekil sunulur ve bu hedef şekilleri, gösterilen ikinci listeden (15 hedef + 15 farklı şekil içeren karışık liste) tanımları istenir (ilk tanıma). Test bu şekilde tamamlanır. Tüm testlerin bitirilmesinin ardından, olgulardan tekrar gösterilen karışık listedeki hedef şekillerin, yeniden tanımlanması istenir (gecikmiş tanıma). VIM’de şekiller 120 geometrik şekilden oluşan bir şekil havuzundan seçilir. Puanlama yapılırken, hedef kelime/şekiller ekranda görüldüğü zaman “space” tuşuna basılması “doğru isabetler” olarak, hedef olmayan kelime/şekiller ekranda görüldüğünde space tuşuna basılmaması durumu ise “doğru geçişler” olarak tanımlanır. İlk tanıma ve gecikmiş tanıma testlerinden, doğru geçiş skorları ve isabetler, ayrı ayrı elde edilir. VBM ve VIM’deki doğru yanıtlar, “toplam bellek ana bölüm puanı”nı oluşturmak için toplanır. Bir kişinin elde edebileceği en yüksek puan 120, en düşük puan 60’tır. 60’ın altındaki skorlar kasıtlı davranış olduğunu gösterir.

4.3.6.2. Parmak vurma testi (finger tapping test-FTT)

Nöropsikolojide yaygın olarak kullanılan testlerden biri de FTT'dir. FTT, motor hız, kinestetik ve görsel-motor yeteneğe dayalı hassas motor kontrol hakkında uygun veri oluşturur. CNSVS içerisindeki FTT çok basit bir testtir. Olgulardan sağ işaret parmaklarıyla 10 saniye içerisinde basabildikleri kadar "space" tuşuna basmaları istenir. İlk deneme alıştırmaya olarak yapılır. Alıştırmadan sonra sağ elle üç kere ve sol elle de üç kere uygulandıktan sonra test tamamlanır. Skor, sağ ve sol elin basma sayılarının toplanıp ikiye bölünmesiyle (ortalama basma sayısı) elde edilir.

4.3.6.3. Sembol-sayı kodlama testi (symbol digit coding test-SDC)

CNSVS içerisindeki sembol sayı kodlama testinde (SDC), olgulara öncelikle sayıları basamaklara nasıl yerleştirecekleri gösterilir ve ilki alıştırmaya olarak yapılarak öğretilir. Sıralı kutucuklar içeren testte ekranın üst kısmında, 8 adet sembole karşılık gelen 8 adet rakam, kutucukların içinde olgulara sunulur. Rakamların olduğu kutucuklar boş bırakılır. Olgulardan, sembollere uygun rakamları bulup, boş kutucuklara yerleştirmeleri istenir. Testte 2'den 9'a kadar olan rakamlar kullanılır. Klavye üzerindeki "1" ve "I" arasındaki benzerlikten doğabilecek bir karışıklıkla karşılaşmamak adına "1" rakamı kullanılmaz. Amaç, 2 dakika içerisinde olabildiğince doğru rakam-sembol eşleşmesini yapmaktır. SDC tekrara uygun bir testtir. CNSVS'nin havuzunda 32 adet sembol vardır ve program her defasında sekiz basamakla rastgele eşleşecek şekilde sekiz yeni sembol seçer. 2 dakika içerisindeki toplam doğru eşleştirme sayısı ile testteki skor belirlenir. FTT'deki "psikomotor hız ana bölüm puanı" için bileşik skoru, toplam sağ ve sol el basma sayısı ile SDC'deki toplam doğru eşleştirme sayısı oluşturur.

4.3.6.4. Stroop test (ST)

Stroop testi (ST)'nin CNSVS'deki uyarlamasında, bir tuş (space tuşu) ve yalnızca dört renk (kırmızı, yeşil, sarı, mavi) kullanılmaktadır. Test üç bölümden oluşmaktadır. İlk bölümde, ekranda rastgele "sarı", "kırmızı", "mavi" ve "yeşil" kelimeleri görünür, olgular kelimeleri görmelerinin ardından hemen "space" tuşuna basarlar; bu bölümde, basit reaksiyon süresi puanı elde edilir. İkinci bölümde, ekrana "kırmızı", "sarı", "mavi" ve "yeşil" sözcükleri renkli baskılı şekilde çıkar. Olgulardan, gördükleri sözcüğün rengi ile sözcüğün ifade ettiği renk eşleştiği zaman "space" tuşuna basmaları istenir. Bu

bölümde, karmaşık reaksiyon süresi puanı elde edilir. Üçüncü bölümünde, “kırmızı”, “sarı”, “mavi” ve “yeşil” sözcükleri ekrana ikinci bölümde olduğu gibi renkli baskılı şekilde tekrar çıkar. Olgulardan, gördükleri sözcüğün rengi ile sözcüğün ifade ettiği renk eşleşmediği zaman “space” tuşuna basmaları istenir. Bu bölümde "renkli kelime reaksiyon süresi" olarak adlandırılan karmaşık reaksiyon süresi puanı elde edilir. Renkli kelime reaksiyon süresi, ikinci bölümde elde edilen karmaşık reaksiyon süresinden daha uzundur ("stroop etkisi"). Üçüncü bölümde ayrıca bir hata puanı da oluşmaktadır.

4.3.6.5. Dikkat değişim testi (shifting attention test-SAT)

Olguların bir komuttan diğerine hızlı ve hatasız bir şekilde geçme becerilerini SAT ölçer. Testte, geometrik nesnelerin, şekil veya renk açısından eşleştirilmesi beklenmektedir. Ekranda toplam üç şekil görünür. Şekillerden biri üstte, diğer ikisi altta bulunmaktadır. Şekiller, kırmızı ya da mavi renkli, kare ve dairedir. Renkler ve şekiller rastgele karıştırılır ve olgulardan alttaki şekillerden bir tanesini, yukarıdaki şekille eşleştirmeleri istenir. Testte kurallar değişkendir. Kurallardan biri, nesneleri şekillerine göre eşleştirmek iken, diğeri renklerine göre eşleştirmektir. Test 90 saniye sürmektedir. Belirlenen süre içerisinde mümkün olduğunca çok doğru eşleştirme yapmak amaçlanır. Doğru eşleşmeler, hatalar ve yanıt süreleriyle SAT puanları oluşturulur. Bilişsel esneklik ana bölüm puanı, SAT üzerindeki doğru yanıtların sayısından, SAT ve ST üzerindeki yanlış sayılar çıkartılarak oluşturulur.

4.3.6.6. Sürekli performans testi (the continuous performance test-CPT)

CPT, sürdürülebilir dikkati ölçmek için çok sık kullanılan bir testtir (568). CNSVS içindeki CPT’de, olgulara beş dakika içinde 200 harf sunulmaktadır. Hedef uyaran olarak “B” harfi olgulara sunulur. Olgulara sunulan 200 harften 40’ı hedef uyaran, 160’ı ise hedef olmayan uyarıdır (“B” dışındaki diğer harfler). Uyarılar rastgele sunulur. Bu süre zarfında hedef uyaran dakikada sekiz defa görünür. Puanlama; hatasız yanıtlar, dürtüsel yanıtlar sebebiyle ortaya çıkan eylem hataları (komisyon hataları) ile dikkatsizlik sebebiyle ortaya çıkan ihmal hataları (omisyon hataları) için ayrı ayrı oluşturulur. Olguların hatasız seçim reaksiyon sürelerini de her değişken için raporlamaktadır. Bütüncül dikkat ana bölüm puanı; CPT, SAT ve ST’de kaydedilen hata sayılarının birbiri üzerine eklenmesiyle oluşturulur.

4.3.6.7. Duyguların algılanması testi (perception of emotions test POET)

Başkalarının duygu dışavurumlarını doğru olarak algılayabilme yetisi sözel olmayan iletişim sisteminin önemli bir bileşenidir; ortama uyum sağlamak ve ortamı düzenlemek için gerekli bir yetidir. Kişilerarası ilişkilerde doyurucu ve başarılı bağlar kurmak, duygu dışavurumu gibi sözel olmayan ipuçlarının doğru yorumlanmasıyla ilintilidir (569). Duyguların algılanması testinde değişik duygu dışavurumları gösteren 30 yüz fotoğrafı içeren bir slayt sunumu biçimindedir. Fotoğraflar dört ana duyguyu (mutlu, üzgün, kızgın, sakın içermektedir. Testin amacı resimdeki kişinin duygusu ile resim altındaki duyguyu ifade eden kelime uyduğu zaman cevap vermektir. Test, fotoğraflar sırayla on beşer saniye süreyle görünecek ve fotoğraflar arasında onar saniye zaman aralığı olacak biçimde ayarlanmıştır.

4.3.6.8. Sözsüz akıl yürütme testi (non- verbal reasoning-NVRT)

Akıl yürütme bir önbilgiden (öncülden) çıkarsama yaparak “sonuç” çıkarmadır. (570). Sözsüz akıl yürütme testi, bir konunun görsel veya soyut bilginin anlamını ne kadar iyi algılayabildiğini ve anlayabildiğini ve görsel-soyut kavramlar arasındaki ilişkileri tanıdığını ölçer. NVRT, 15 matris veya görsel analogiden oluşur. Matrisler giderek daha zorlaşır. Sözel olmayan, görsel semboller ya da genellemeler kullanarak sorunları algılama ve sonuçlara varma sürecidir. Tekrarlanan desenler, sınıflandırma ve sıralı sıralama şeklinde tasarlanan teste; bireyden belli bir düzen içindeki eksik olan nesneleri tamamlamaları istenir.

4.3.6.9. Dört kısımlı sürekli performans testi (4-part continous performance 4PCPT)

4PCPT testi, bir deneğin çalışma belleğini ve sürekli dikkatini ölçen dört bölümlü bir testtir. Birinci bölüm basit bir reaksiyon süresi testidir. İkinci bölüm sürekli performans testinin bir varyantıdır, üretilen reaksiyon süreleri "tercih edilen reaksiyon süreleridir". Üçüncü bölüm "tek geri" CPT olup, denek bir şekle ancak önceki rakamın aynıysa cevap vermesi gerekir. Dördüncü kısım "iki geri" CPT olup oldukça zor bir iştir ve çalışma belleği ölçmek için kullanılmaktadır. Testlerin ikinci, üçüncü ve dördüncü bölümleri, sürekli dikkat alanını hesaplamak için kullanılır

Tablo 4.CNSVS ana ve ara bölüm puanları

ANA BÖLÜM PUANLARININ HESAPLANMASI
1-TOPLAM BELLEK PUANI VBM Correct Hits Immediate + VBM Correct Passes Immediate + VBM Correct Hits Delay + VBM Correct Passes Delay + VIM Correct Hits Immediate + VIM Correct Passes Immediate + VIM Correct Hits Delay + VIM Correct Passes Delay
2-PSİKOMOTOR HIZ PUANI FTT Right Taps Average + FTT Left Taps Average + SDC Correct Responses
3-REAKSİYON ZAMANI PUANI (ST Complex Reaction Time Correct + Stroop Reaction Time Correct) / 2
4-TOPLAM DİKKAT PUANI Stroop Commission Errors + SAT Errors + CPT Commission Errors + CPT Omission Errors
5-BİLİŞSEL ESNEKLİK PUANI SAT Correct Responses - (SAT Errors + Stroop Commission
6-YÜRÜTÜCÜ İŞLEVLER PUANI SAT Correct Responses - SAT Errors
7-NÖROKOGNİTİF İNDEKS PUANI Toplam Bellek Puanı, Psikomotor Hız Puanı, Reaksiyon Zamanı Puanı, Toplam Dikkat Puanı, Bilişsel Esneklik Puanı Ortalaması

ARA BÖLÜM PUANININ HESAPLANMASI
1-ÇALIŞMA BELLEĞİ PUANI (4PCPT Part 4 Correct Responses) -(4PCPT Part 4 Incorrect Responses)
2-DUYGUSAL KESKİNLİK PUANI POET Correct Responses –POET Commission Errors
3-SÖZSÜZ AKIL YÜRÜTME- MANTIK PUANI NVRT Correct Responses –NVRT Commission Errors

4.4. Verilerin İstatistiksel Analizi ve Yorumlanması

Araştırmaya alınan olgulardan elde edilen veriler; aldıkları tanı, yapılan ölçekler, CNSVS test bataryasının 15 alt test puanı IBM SPSS V22 (Chicago, USA) aktarılarak analiz edilmiştir.

Sürekli verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk testi ile değerlendirilmiştir.

Gruplar arası kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson'un Ki-Kare testi, ikiden fazla kategorisi olup istatistiksel anlamlı farklılık çıkan parametreler için iki oran karşılaştırması ve 5'den küçük gözlem sayısı %20'nin üzerinde olan 2X2 tablolarda Fisher Exact test kullanılmıştır

Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

Normal dağılım gösteren bağımsız grup ortalaması karşılaştırmalarında iki grup için Student's t test, ikiden daha fazla grup için Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA), varyansların homojenliğini test etmek için Levene Testi ve post hoc test olarak Tukey Testi kullanılmıştır.

Gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle araştırıldı.

Sürekli değişkenler arasındaki doğrusal ilişkiyi incelemek için Pearson korelasyon katsayısından (r) yararlanılmıştır. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasında Pearson testi, normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin karşılaştırılmasında Spearman testi kullanılmıştır. Buna göre, $r < 0.20$ ilişkinin olmadığı ya da çok zayıf ilişki, 0.20-0.39 zayıf ilişki, 0.40-0.59 orta düzey ilişki, 0.60- 0.79 yüksek düzey ilişki, 0.80- 1.0 çok yüksek düzeyde ilişki olduğunu göstermektedir.

Tüm hipotez kontrolleri $P < 0,05$ düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Çalışmamıza, Pamukkale Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı'nda JİA tanısıyla takip edilen 7-18 yaş aralığında 79 JİA tanılı olgu ve aynı periyotta kronik hastalık tanısı olmayan yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 81 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir.

Çalışma kapsamında "sosyodemografik veri formu, çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği (ÇİYKÖ, aile ve çocuk formu), Conners aile derecelendirme ölçeği-yenilenmiş uzun form (CADÖ-YU) ve JİA hasta kayıt formu" doldurulmuş, psikiyatrik tanısı değerlendirme için çocuk ve aile ile yarı yapılandırılmış bir görüşme olan "Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Dsm-5" yapılmıştır. Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için ise "CNS Vital Sign" bilgisayar tabanlı test bataryası kullanılmıştır. Bulgularımız sırasıyla verilmiştir.

5.3. SOSYODEMOGRAFİK VERİLERİN İNCELENMESİ

5.3.4. Katılımcıların Cinsiyet Dağılımına İlişkin Veriler

Çalışmamızda; JİA grubundaki 79 olgunun %63,3'ü (n= 50) kız, %36,7'si (n= 29) erkek, kontrol grubundaki 81 olgunun ise %59,3'ü (n= 48) kız, %40,7'si (n= 33) erkektir. Gruplar cinsiyet açısından benzerdir. Cinsiyet dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır (p = 0,601), ($\chi^2 = 0,274$), (Tablo 5).

Tablo 5. Katılımcıların cinsiyete göre dağılımı

CİNSİYET*	OLGU (n= 79)		KONTROL (n= 81)		TOPLAM (n= 160)	
	n	%	n	%	n	%
ERKEK	29	36,7	33	40,7	62	38,8
KIZ	50	63,3	48	59,3	98	61,3
Toplam	79	100	81	100	160	100
p = 0,601					$\chi^2 = 0,274$	

* χ^2 testi kullanılmıştır. yate s düzeltmesi yapılmıştır. p<0.05 anlamlıdır.

5.3.5. Katılımcıların Yaş Ortalamasına İlişkin Veriler

Çalışmamızda; JİA grubunun yaş ortalaması $12,82 \pm 3,26$ (min: 7), (max: 18) ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $12,26 \pm 2,92$ (min: 8), (max: 17) olarak bulunmuştur. Her iki grubun yaş ortalamaları açısından benzer olduğu görülmüş; iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p = 0,253$), ($z = -1,143$), (**Tablo 6**).

Tablo 6.Katılımcıların yaş ortalamasına göre dağılımı

YAŞ*	OLGU (n= 79)	KONTROL (n= 81)	p	z
	Median (ÇAA.)	Median (ÇAA.)		
	13 (3,29)	12 (2,90)		

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır.

ÇAA: Çeyrekler arası aralık

5.3.6. Katılımcıların Doğumsal Özelliklerine İlişkin Veriler

Çalışmaya dahil edilen katılımcıların hiçbirinde doğum komplikasyonu ve asfiksi öyküsü bulunmamaktadır. Çalışmamızda, JİA grubundaki 79 olgunun %7,6'sı ($n = 6$) prematür, %92,4'ü ($n = 79$) zamanında, kontrol grubundaki 81 olgunun ise %8,6'sı ($n = 7$) prematür, %91,4'ü ($n = 81$) zamanında dünyaya gelmiştir. Gruplar doğum zamanı açısından benzer olup; iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p = 0,809$), ($\chi^2 = 0,059$), (**Tablo 7**).

Çalışmamızda, JİA grubundaki 79 olgunun %65,8'i ($n = 52$) normal spontan vajinal doğum (nsvd), %34,2'si ($n = 27$) sezeryan (c/s) ile, kontrol grubundaki 81 olgunun ise %61,7'si ($n = 50$) nsvd, %38,3'ü ($n = 31$) c/s olarak dünyaya gelmiştir. Gruplar doğum şekli açısından benzer olup, iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p = 0,590$), ($\chi^2 = 0,290$), (**Tablo 7**).

Çalışmamızda, JİA grubundaki 79 olgunun %10,1'inde ($n = 8$) gebelikte annede hastalık öyküsü varken, %89,9'unda ($n = 71$) gebelikte annede hastalık öyküsü yoktur. Kontrol grubundaki 81 olgunun ise %6,2'sinde ($n = 5$) gebelikte annede hastalık öyküsü varken, %93,8'inde ($n = 76$) gebelikte annede hastalık öyküsü yoktur. Grupların gebelikte

annedeki hastalık öyküsü açısından benzer olduğu görülmüş, iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p = 0,360$), ($\chi^2 = 0,838$), (**Tablo 7**).

Tablo 7. Katılımcıların doğumsal özelliklerinin karşılaştırılması

DOĞUM ZAMANI *	OLGU (n= 79)		KONTROL(n=81)		TOPLAM(n=160)	
	n	%	n	%	n	%
PREMATÜR	6	7,6	7	8,6	13	8,1
MİAD	73	92,4	74	91,4	147	91,9
Toplam	79	100	81	100	160	100
$p = 0,809$ $\chi^2 = 0,059$						
DOĞUM ŞEKLİ*	OLGU (n= 79)		KONTROL(n=81)		TOPLAM(n=160)	
	n	%	n	%	n	%
NSVD	52	65,8	50	61,7	102	63,8
C/S	27	34,2	31	38,3	58	36,3
Toplam	79	100	81	100	160	100
$p = 0,590$ $\chi^2 = 0,290$						
GEBELİKTE ANNEDE HASTALIK*	OLGU (n= 79)		KONTROL(n=81)		TOPLAM(n=160)	
	n	%	n	%	n	%
VAR	8	10,1	5	6,2	13	8,1
YOK	71	89,9	76	93,8	134	91,9
Toplam	79	100	81	100	160	100
$p = 0,360$ $\chi^2 = 0,838$						

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır NSVD: normal spontan vajinal doğum. C/S: sezeryan

Çalışmamızda, JİA grubunda doğum ağırlığı ortalaması $3051 \pm 449,41$ gr (min.: 1750, max.: 4300) ve kontrol grubunda ise $3006 \text{ gr} \pm 457,1$ (min.: 1900, max.: 4000) olarak bulunmuştur. Her iki grup arasında doğum ağırlığı ortalaması açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p = 0,905$), ($z: -0,12$), (**Tablo 8**).

Tablo 8. Katılımcıların doğum kilosunu açısından karşılaştırılması

DOĞUM AĞIRLIĞI	OLGU (n= 79)	KONTROL (n= 81)	p	z
	Median (ÇAA.)	Median (ÇAA.)		
Gram	3000 (600)	3000 (600)	0,905	-0,12

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır. **ÇAA: Çeyrekler arası aralık

5.3.7. Katılımcıların Ailesel Özelliklerine İlişkin Veriler

5.3.7.1. Anne ve babaların eğitim düzeyleri

Çalışmamızda, JİA grubundaki katılımcıların annelerinin %26,6'sı (n= 21) ilkök, %44,3'ü (n= 35) ortaok, %22,8'i (n= 18) lise, %6,3'ü (n= 5) ise üniversite mezunudur. Kontrol grubundaki katılımcıların annelerinin %18,5'i (n= 15) ilkök, %34,6'sı (n= 28) ortaok, %33,3'ü (n= 27) lise, %13,6'sı (n= 11) ise üniversite mezunudur. Katılımcıların annelerinin eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p = 0,122$), ($\chi^2 = 5,804$), (Tablo 9).

Çalışmamızda, JİA grubundaki katılımcıların babalarının %17,7'si (n= 14) ilkök, %40,5'i (n= 32) ortaok, %35,4'ü (n= 28) lise, %6,3'ü (n= 5) ise üniversite mezunudur. Kontrol grubundaki katılımcıların babalarının %11,1'i (n= 9) ilkök, %35,8'i (n= 29) ortaok, %39,5'i (n= 32) lise, %13,6'sı (n= 11) ise üniversite mezunudur. Katılımcıların babalarının eğitim düzeyi açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. ($p = 0,293$), ($\chi^2 = 3,727$), (Tablo 9).

Tablo 9. Katılımcıların ebeveynlerinin eğitim düzeyinin karşılaştırılması

EĞİTİM DÜZEYİ	OLGU (n= 79)		KONTROL (n= 81)		TOPLAM (n= 160)	
	n	%	n	%	n	%
ANNE*						
İLKOKUL	21	26,6	15	18,5	36	22,5
ORTAOKUL	35	44,3	28	34,6	63	39,4
LİSE	18	22,8	27	33,3	45	28,1
ÜNİVERSİTE	5	6,3	11	13,6	16	10,0
Toplam	79	100	81	100	160	100
$p = 0,122$			$\chi^2 = 5,804$			

BABA*						
İLKOKUL	14	17,7	9	11,1	23	14,4
ORTAOKUL	32	40,5	29	35,8	61	38,1
LİSE	28	35,4	32	39,5	60	37,5
ÜNİVERSİTE	5	6,3	11	13,6	16	10,0
Toplam	79	100	81	100	160	100
p = 0,293				$\chi^2 = 3,727$		

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır.

5.3.7.2. Ailedeki toplam çocuk sayısı

JİA grubundaki çocukların ailelerinde çocuk sayısı ortalaması $2,35 \pm 0,64$ (min.: 2, max.: 5) ve kontrol grubunda ise $2,07 \pm 0,47$ (min.: 1, max.: 3) olarak bulunmuştur. Olgu ve kontrol grupları arasında ailedeki çocuk sayısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık olduğu belirlenmiş; JİA'lı katılımcıların ailesinde daha fazla çocuk olduğu görülmüştür. ($p = 0,005$), ($z: -2,788$), (Tablo 10).

Tablo 10. Katılımcıların ailelerindeki toplam çocuk sayısının karşılaştırılması

ÇOCUK SAYISI*	OLGU (n= 79)	KONTROL (n= 81)	p	z
	Median (ÇAA)**	Median (ÇAA)**		
	2 (1)	2 (0)		
			0,005	-2,788

* Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır.

**ÇAA: Çeyrekler arası aralık

5.3.7.3. Aile yapısı

JİA grubundaki katılımcıların %69,6'sının (n= 55) çekirdek ailede, %24,1'inin (n= 19) geniş ailede yaşadığı, %1,3'ünün (n=1) ebeveynlerinin boşanmış olduğu, %5,1'inin ise (n= 4) ebeveynlerinden birini kaybettiği, kontrol grubundaki katılımcıların %86,4'ünün (n= 70) çekirdek ailede, %8,6'sının (n= 7) geniş ailede yaşadığı, %2,5'inin (n= 2) ebeveynlerinin boşanmış olduğu, %2,5'inin ise (n= 2) ebeveynlerinden birini kaybettiği belirlenmiştir. Olgu ve kontrol grupları aile yapıları bakımından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış olup; JİA katılımcıların ailesinde geniş aile yapılanması daha fazladır. ($p = 0,036$), ($\chi^2 = 8,553$), (Tablo 11).

Tablo 11.Katılımcıların aile yapısının karşılaştırılması

AİLE YAPISI*	OLGU (n= 79)		KONTROL (n= 81)		TOPLAM (n=160)	
	n	%	n	%	n	%
ÇEKİRDEK	55	69,6	70	86,4	115	78,1
GENİŞ	19	24,1	7	8,6	25	16,3
PARÇALANMIŞ	1	1,3	2	2,5	6	1,9
EBEVEYN KAYBI	4	5,1	2	2,5	1	3,8
Toplam	79	100	81	100	160	100
p = 0,036*					$\chi^2 = 8,553$	

* χ^2 testi uygulanmıştır. Fisher exact düzeltmesi yapıldı. $p < 0.05$ anlamlıdır.

5.3.7.4. Ailenin gelir düzeyi

Aylık gelir düzeyi ailenin belirlemesi esas alınarak 3000 ₺’den az, 3000-5000 ₺ arası, 5000 ₺-8000 ₺ arası, 8000 ₺’den fazla olarak gruplandırılmıştır. JİA grubundaki çocukların aile gelir düzeyleri değerlendirildiğinde; %16,5’i (n= 13) 3000 ₺ altı, %55,7’si (n= 44) 3000-5000 ₺ arası, %19’u (n= 15) 5000 ₺-8000 ₺ arası, %8,9’u (n= 7) 8000 ₺’den fazla olarak saptanmıştır. Kontrol grubundaki çocukların aile gelir düzeyleri değerlendirildiğinde; %8,6’sı (n= 7) 3000 ₺ altı, %50,6’sı (n= 41) 3000-5000 ₺ arası, %25,9’u (n= 21) 5000 ₺-8000 ₺ arası, %14,8’i (n= 12) 8000 ₺’den fazla olarak saptanmıştır. Olgu ve kontrol grupları ailelerinin aylık gelir düzeyleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. ($p = 0,241$), ($\chi^2 = 4,197$), (Tablo 12).

Tablo 12.Katılımcıların ebeveynlerinin aylık gelir düzeyinin karşılaştırılması

GELİR DÜZEYİ*	OLGU (n= 79)		KONTROL (n= 81)		TOPLAM (n= 160)	
	n	%	n	%	n	%
3000 ₺(TL) altı	13	16,5	7	8,6	20	12,5
3000-5000 ₺(TL) arası	44	55,7	41	50,6	85	53,1
5000 ₺-8000 ₺ (TL) arası	15	19,0	21	25,9	36	22,5
8000₺ (TL)’den fazla	7	8,9	12	14,8	19	11,9
Toplam	79	100	81	100	160	100
p = 0,241					$\chi^2 = 4,197$	

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır

5.3.7.5. Ailede kronik tıbbi hastalık öyküsü

JİA grubundaki çocuk ve ergenlerin %19'unun (n= 15) ailesinde kronik tıbbi bir hastalık varken %81'inin (n= 64) ailesinde kronik tıbbi hastalık yoktur. Kontrol grubundakilerin ise %11,1'inde (n= 6) ailesinde kronik tıbbi bir hastalık bulunurken, %88,9'unun (n= 72) ailesinde kronik tıbbi hastalık yoktur. Olgu ve kontrol grupları-aile bireylerinde kronik tıbbi hastalık varlığı açısından karşılaştırıldıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p = 0,163$), ($\chi^2 = 1,946$), (**Tablo 13**).

Tablo 13. Katılımcıların ailesindeki kronik tıbbi hastalık sıklığının karşılaştırılması

AİLEDEKİ TIBBİ KRONİK HASTALIK *	OLGU (n= 79)		KONTROL (n= 81)		TOPLAM (n= 160)	
	n	%	n	%	n	%
VAR	15	19,0	9	11,1	24	15,0
YOK	64	81,0	72	88,9	136	85,0
Toplam	79	100	81	100	160	100
$p = 0,163$						$\chi^2 = 1,946$

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır.

5.3.7.6. Ailede ruhsal hastalık öyküsü

JİA grubundaki çocuk ve ergenlerin %30,4'ünde (n= 24) ailesinde ruhsal hastalık öyküsü varken, %69,6'sının (n= 55) ailesinde ruhsal hastalık öyküsü saptanmamıştır. Kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerin %17,3'ünün (n= 14) ailesinde ruhsal hastalık öyküsü varken, %82,7'sinin (n= 67) ailesinde ruhsal hastalık öyküsü saptanmamıştır. Olgu ve kontrol grupları ailedeki ruhsal hastalık varlığı açısından kıyaslandıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup; JİA'lı katılımcıların ailesinde daha fazla ruhsal hastalık öyküsü olduğu tespit edilmiştir. ($p = 0,052$), ($\chi^2 = 3,787$), (**Tablo 14**).

Tablo 14. Katılımcıların ailesindeki ruhsal hastalık sıklığının karşılaştırılması

AİLEDEKİ RUHSAL HASTALIK *	OLGU (n= 79)		KONTROL (n= 81)		TOPLAM (n= 160)	
	n	%	n	%	n	%
VAR	24	30,4	14	17,3	38	23,8
YOK	55	69,6	67	82,7	122	76,3
Toplam	79	100	81	100	160	100
p = 0,052*						$\chi^2 = 3,787$

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır

5.3.8. Çocuğun Ev, Okul ve Akran Uyumu

Çalışmaya dahil edilen çocukların ders başarıları bir önceki dönem karnelerindeki not ortalaması temel alınarak değerlendirilmiş, ortalama 0-54 puan arası zayıf, 55-69 puan aralığı orta, 70-84 puan aralığı iyi, 85-100 puan aralığı çok iyi ders başarıları olarak tanımlanmıştır. JİA grubundaki çocukların ders başarı düzeyinin; %30,3'ünün (n= 24) çok iyi, %56,9'unun (n= 45) iyi, %11,4'ünün (n= 9) orta, %1,3'ünün (n= 1) ise zayıf olduğu bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocukların ders başarı düzeyi ise; %49,4'ünün (n= 40) çok iyi, %44,4'ünün (n= 36) iyi, %4,9'unun (n= 4) orta ve %1,2'sinin (n= 1) ise zayıf olduğu bulunmuştur. Olgu ve kontrol grupları ders başarı düzeyi açısından kıyaslandıklarında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmakta olup; JİA grubunun ders başarı düzeyi daha düşük olarak tespit edilmiştir. ($p = 0,050$), ($\chi^2 = 7,816$), (Tablo 15).

Tablo 15. Katılımcıların ders başarı düzeyleri

OKUL BAŞARI DÜZEYİ*	OLGU (n= 79)		KONTROL (n= 81)		TOPLAM (n= 160)	
	n	%	n	%	n	%
ÇOK İYİ	24	30,3	40	49,4	64	40,0
İYİ	45	56,9	36	44,4	81	50,6
ORTA	9	11,4	4	4,9	13	8,1
ZAYIF	1	1,3	1	1,2	2	1,3
Toplam	79	100	81	100	160	100
p = 0,050*						$\chi^2 = 7,816$

* χ^2 testi uygulanmıştır. Fisher exact düzeltmesi yapıldı. $p < 0.05$ anlamlıdır.

JİA grubundaki çocuk ve ergenlerin okul ödevlerini yapabilme becerisi incelendiğinde; %30,4'ünün (n= 24) ödev yapabilme becerisinin çok iyi, %57'sinin (n= 45) orta, %12,7'sinin (n= 10) ise sorunlu olduğu bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerin okul ödevlerini yapabilme becerisi incelendiğinde; %51,9'unun (n= 42) çok iyi, %42,0'sinin (n= 34) orta, %6,2'sinin (n= 5) ise sorunlu olarak tespit edilmiştir. Olgu ve kontrol grupları okul ödevlerini yapabilme becerisi açısından kıyaslandıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş olup; JİA'lı katılımcılarda daha çok ödev yapma sorunu bildirilmiştir. ($p = 0,018$), ($\chi^2 = 8,084$), (Tablo 16).

JİA grubundaki çocuk ve ergenlerin akran ilişkisi verileri incelendiğinde, %38'inde (n= 30) akran uyumunun çok iyi, %49,4'ünde (n= 39) orta, %12,7'sinde (n= 10) ise sorunlu olduğu bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerin akran uyumu ise; %60,5'inde (n= 49) çok iyi, %29,6'sında (n= 24) orta, %9,8'inde (n= 8) ise sorunlu olarak tespit edilmiştir. Olgu ve kontrol grupları akran uyumu açısından kıyaslandıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuş olup, JİA'lı çocuk ve ergenlerde daha fazla akran uyum sorunu bildirilmiştir. ($p = 0,015$), ($\chi^2 = 8,340$), (Tablo 16).

JİA grubundaki çocuk ve ergenlerin kardeş ilişkisi verileri incelendiğinde, %45,6'sında kardeş uyumunun (n= 36) çok iyi, %46,8'inde (n= 37) orta, %7,6'sında ise sorunlu olduğu bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerin kardeş uyumuna bakıldığında; %53,1'inde (n= 43) çok iyi, %42 'sinde (n= 34) orta, %4,9'unda (n= 4) ise sorunlu olduğu bulunmuştur. Olgu ve kontrol grupları arasında kardeş uyumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p = 0,571$), ($\chi^2 = 1,222$), (Tablo 16).

JİA grubundaki çocuk ve ergenlerin evde genel uyumu verileri incelendiğinde, ev uyumunun %46,8'inde (n= 37) çok iyi, %43'ünde (n= 34) orta, %10,1'inde (n= 8) ise sorunlu olduğu bulunmuştur. Kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerin ev uyumuna bakıldığında; %51,9'unda (n= 42) çok iyi, %39,5'inde (n= 32) orta, %8,6'sında (n= 7) ise sorunlu olarak tespit edilmiştir. Olgu ve kontrol grupları arasında evde genel uyum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p = 0,811$), ($\chi^2 = 0,819$), (Tablo 16).

Tablo 16. Katılımcıların akran, kardeş, ev uyumu ve ödev yapabilme becerisi

AKRAN İLİŞKİLERİ*	OLGU (n= 79)		KONTROL (n= 81)		TOPLAM (n=160)	
	n	%	n	%	n	%
ÇOK İYİ	30	38,0	49	60,5	79	49,4
ORTA	39	49,4	24	29,6	63	39,4
SORUNLU	10	12,7	9	9,8	2	11,3
Toplam	79	100	81	100	160	100
p = 0,015					$\chi^2 = 8,340$	

KARDEŞ İLİŞKİLERİ*	OLGU (n= 79)		KONTROL (n= 81)		TOPLAM (n=160)	
	n	%	n	%	n	%
ÇOK İYİ	36	45,6	43	53,1	79	49,4
ORTA	37	46,8	34	42,0	71	44,4
SORUNLU	6	7,6	4	4,9	10	6,2
Toplam	79	100	81	100	160	100
p = 0,571					$\chi^2 = 1,222$	

ÖDEV YAPMA BECERİSİ *	OLGU (n=79)		KONTROL (n=81)		TOPLAM (n=160)	
	n	%	n	%	n	%
ÇOK İYİ	24	30,4	42	51,9	66	41,3
ORTA	45	57,0	34	42,0	79	49,4
SORUNLU	10	12,7	5	6,2	15	9,4
Toplam	79	100	81	100	160	100
p = 0,018					$\chi^2 = 8,084$	

EVDE GENEL UYUM*	OLGU (n= 79)		KONTROL (n= 81)		TOPLAM (n=160)	
	n	%	n	%	n	%
ÇOK İYİ	37	46,8	42	51,9	79	49,4
ORTA	34	43,0	32	39,5	66	41,3
SORUNLU	8	10,1	7	8,6	15	9,4
Toplam	79	100	81	100	160	100
p = 0,811					$\chi^2 = 0,819$	

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır.

5.3.9. JİA'lı Olguların Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

5.3.9.1. Hastaların yaş, tanı yaşı ve izlem süresi

Çalışmamıza alınan, JİA tanılı 79 olgunun %63,3'ü (n= 50) kız, %36,7'si (n= 29) erkek bireyden oluşmaktadır. Kız: erkek oranı yaklaşık olarak 2:1 idi. Olgu grubunun yaş ortalaması $12,82 \pm 3,29$ yıl (min.: 7, max.: 18) olarak kaydedilmiştir. Tanı yaş ortalaması $10,03 \pm 3,59$ yıl (min.: 2, max.: 17) olarak bulunmuştur. Hastaların tanı yaşı (hastalık başlangıç yaşı) en küçük 2 yaş ile sJİA grubunda, en büyük 17 yaş olup EİA grubundadır. Hastaların izlem süresine bakıldığında en az 2 ay, en fazla 96 ay hastalık izlemi yapıldığı, ortalama hastalık izlem süresinin $33,08 \pm 20,22$ ay olduğu bulunmuştur. (**Tablo 17**).

Tablo 17.JİA'lı katılımcıların yaş, tanı yaşı, hastalık izlem süresine ilişkin veriler

	En küçük	En büyük	ORT. $\pm$ SD.	Median (ÇAA)*
YAŞ (yıl)	7	18	$12,82 \pm 3,29$	13 (6)
TANI YAŞI (yıl)	2	17	$10,03 \pm 3,59$	10 (4)
HASTALIK İZLEM SÜRESİ (ay)	2	96	$33,08 \pm 20,22$	30 (32)

*ÇAA: Çeyrekler arası aralık

5.3.9.2. Hastalık alt tipi

JİA'lı katılımcıların %38'i (n= 30) Oligoartiküler JİA, %31,6'sı (n= 25) Poliartiküler JİA, %20,3'ü (n= 16) EİA, %10,1'i (n= 8) ise sJİA tanısı ile izlenmekteydi.

Tablo 18.JİA'lı katılımcıların hastalık alt gruplarına göre dağılım verileri

JİA ALT GRUPLARININ ILAR KRİTERLERİNE GÖRE SINIFLANDIRILMASI	OLGU (n= 79)	
	n	%
OLİGOARTİKÜLER JİA	30	38,0
POLİARTİKÜLER JİA	25	31,6
ENTEZİTLE GİDEN JİA	16	20,3
SİSTEMİK JİA	8	10,1
PSÖRIATİK JİA	0	0,0
SINIFLANDIRILAMAYAN TİP JİA	0	0,0
Toplam	79	100

5.3.9.3. Kullanılan medikal tedavi türü

Çalışmamızda JİA tanılı katılımcıların %15,1'i (n= 12) NSAİİ+GCs, %48,1'i (n= 38) DMARDs, %36,7'si (n= 29) biyolojik ajan tedavileri ile izlenmekteydi. Tablo 19'da hastaların JİA gruplarının kullandığı ilaçlar yönünden dağılım verileri görülmektedir.

Tablo 19.JİA'lı katılımcıların medikal tedavi türüne göre dağılım verileri

ROMATOLOJİK İLAÇ TÜRÜ	OLGU (n= 79)	
	n	%
NSAİİ+GCs*	12	15,1
DMARDs**	38	48,1
BİYOLOJİK AJAN ***	29	36,7
Toplam	79	100

*NSAİİ** = nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar, *GCs** = glukokortikoidler, ***DMARDs*: disease modifying antirheumatic drugs (methotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, tacrolimus) ****Biyolojik ajan*= adalimumab, etanercept, infliximab, tocilizumab.

5.3.9.4. Hastalık aktivitesi

Çalışmamıza alınan, JİA tanılı 79 olgununun başvuru sırasında %31,6'sının (n= 25) aktif hastalık evresinde, %68,4'ünün (n= 54) ise inaktif hastalık evresinde olduğu tespit edilmiştir.

Toplam JİA'lı hastaların %53,1'inin (n= 42) ilaçla remisyon altında olduğu, %15,2'sinin ise (n= 12) ilaçsız remisyon altında olduğu görülmekteydi.

Ayrıca hastaların başvuru anında pediatrik romatolog tarafından hastalık aktivite skoru (JADAS) hesaplandı. Total JADAS27 skor aralığı 0-40 olarak belirlenmiştir. Hastalar JADAS27 puanlamalarına göre hastalık aktiviteleri; inaktif hastalık, düşük hastalık aktivitesi, orta hastalık aktivitesi ve yüksek hastalık aktivitesi olarak belirlendi. Toplam JİA'lı hastaların JADAS kriterlerine göre sınıflandığında %5,1'i (n= 4) hafif aktivasyon (JADAS-hafif aktif-10), %21,5'i (n= 17) orta aktivasyon (JADAS-orta aktif-10-25), %5,1'i (n= 4) ağır aktivasyon (JADAS-ağır aktif-25) şeklinde tespit edilmiştir.

Tablo 20'de JİA'lı katılımcıların hastalık aktivasyonu yönünden dağılım verileri görülmektedir.

Tablo 20.JİA'lı katılımcıların hastalık aktivasyonuna göre dağılım verileri

HASTALIK AKTİVASYONU	OLGU (n= 79)	
	n	%
İnaktif- ilaçlı remisyon	42	53,1
İnaktif -ilaçsız remisyon	12	15,2
İNAKTİF TOPLAM	54	68,4
Aktif-JADAS-hafif aktif: <10	4	5,1
Aktif-JADAS-orta aktif: 10-25	17	21,5
Aktif-JADAS-ağır aktif: >25	4	5,1
AKTİF TOPLAM	25	31,6
Toplam	79	100

JADAS27 = Juvenile arthritis disease activity score (27eklemde) ve WALLACE kriterleri göz önünde bulundurularak hastalık aktivitesi değerlendirilmiştir

5.4. KULLANILAN ÖLÇEKLERİN DEĞERLENDİRLMESİ

5.4.4. Conners Aile Derecelendirme Ölçeği Uzun Formu (CADÖ-YU)

CADÖ-YU 'de; **BP-D**: Bilişsel Problemler-Dikkatsizlik, **K-U**: Kaygı-Utangaçlık, **SP**: Sosyal Problemler, **P**: Psikosomatik, **DEHB-İ**: DEHB-İndeksi, **CGI-Hİ**: Conners Global İndeks-Huzursuzluk-İmpulsivite, **CGI-T**: Conners Global İndeks-Toplam, **DSM-DE**: DSM-Dikkat Eksikliği, **DSM-T**: DSM Toplam, ölçek toplam puanlarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmış olup, JİA'lı grubun sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek alt ölçek puanlarına sahip olduğu görülmüştür. (Tablo 21)

Tablo 21. Katılımcıların CADÖ-YU puanlarının karşılaştırılması

CADÖ-YU *	OLGU (n= 79)		KONTROL (n= 81)		p	z
	ORT. ±SD.	Med. (ÇAA)**	ORT. ±SD.	Med. (ÇAA)**		
KG	3,19 ± 1,73	3 (2)	2,95 ± 1,41	3 (2)	0,639	-0,469
BP-D	4,92 ± 3,47	4 (3)	3,49 ± 3,36	3 (4)	0,001	-3,190
H	2,52 ± 3,19	1 (2)	2,09 ± 3,36	1 (2)	0,120	-1,555
K-U	4,41 ± 2,18	4 (3)	3,48 ± 2,09	3 (2)	0,003	-3,002
M	2,49 ± 1,74	3 (3)	2,65 ± 1,66	2 (1)	0,896	-0,131
SP	2,66 ± 1,87	3 (3)	1,94 ± 1,51	2 (2)	0,004	-2,869
P	3,65 ± 2,50	3 (3)	2,83 ± 1,95	3 (2)	0,043	-2,019
DEHB-İ	4,99 ± 3,42	4 (3)	3,91 ± 2,73	3 (1,5)	0,040	-2,059
CGI-Hİ	3,34 ± 2,09	3 (3)	2,63 ± 1,75	3 (3)	0,047	-1,988
CGI-DD	1,42 ± 1,29	1 (1)	1,15 ± 1,13	1 (1,5)	0,120	-1,557
CGI-T	4,82 ± 2,77	4 (3)	3,78 ± 2,48	3 (4)	0,019	-2,354
DSM-DE	4,11 ± 2,77	3 (4)	3,78 ± 2,48	2 (1)	0,002	-3,046
DSM-HA	2,97 ± 2,66	2 (3)	2,67 ± 1,62	2 (2)	0,092	-1,683
DSM-T	6,22 ± 3,7	6 (5)	4,91 ± 3,91	4 (2)	0,003*	-2,935

Mann Whitney U testi * p<.005 ÇAA**: Çeyrekler Arası Aralık

Med: Median (Ortanca) Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

CADÖ-YU: Conners Aile Derecelendirme Ölçeği-Uzun, KG: Karşı Gelme, BP-D: Bilişsel Problemler-Dikkatsizlik, H: Hiperaktivite, K-U: Kaygı-Utangaçlık, M: Mükemmeliyetçilik, SP: Sosyal Problemler, P: Psikosomatik, DEHB-İ: DEHB-İndeksi, CGI-Hİ/ DD/ T: Conners Global İndeks-Huzursuzluk-İmpulsivite/ Duygusal Değişkenlik/ Toplam, DSM-DE/ HA/ T: DSM-Dikkat Eksikliği/ Hiperaktivite/ Toplam.

5.4.5. Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği (ÇİYKÖ)

5.4.5.1. JİA ve sağlıklı kontrol grubunun yaşam kalitesinin karşılaştırılması

JİA tanılı katılımcılarda hem çocuk ve hemde ebeveyn yaşam kalitesi raporunda fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), duygusal işlevsellik toplam puanı (DİP), sosyal işlevsellik toplam puanı (SİP), okul işlevselliği toplam puanı (OİP), psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP)ve ölçek toplam puanı (ÖTP) kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. (Tablo 22).

Tablo 22.Katılımcıların ÇİYKÖ puanlarının karşılaştırılması

ÇİYKÖ*	OLGU (n= 79)		KONTROL (n= 81)		p	z
	ORT. ± SD.	Med. (ÇAA)**	ORT. ± SD.	Med. (ÇAA)**		
Ç-ÖTP	85,4 ± 7,54	85,87 (11,96)	92,08 ± 3,84	93,39 (5,43)	<0,001	-5,689
Ç-FSTP	81,49 ± 15,76	87,75 (31,25)	91,67 ± 4,36	93,75 (6,25)	0,014	-2,461
Ç-PSTP	87,49 ± 7,31	88,33 (11,67)	92,30 ± 5,11	93,33 (7,5)	<0,001	-6,393
Ç-DİP	88,1 ± 10,54	90 (15)	92,28 ± 6,38	95 (5)	0,040	-2,046
Ç-SİP	89,37 ± 9,92	90 (20)	93,58 ± 5,26	95 (10)	0,022	-2,289
Ç-OİP	85,0 ± 12,06	85 (20)	91,05 ± 8,47	90 (15)	0,001	-3,269
E-ÖTP	84,22 ± 7,41	85,87 (11,95)	91,25 ± 3,93	91,3 (4,34)	<0,001	-6,409
E-FSTP	84,65 ± 12,64	90,63 (21,88)	92,17 ± 4,79	93,75 (3,13)	0,001	-3,207
E-PSTP	83,99 ± 7,65	85 (10)	90,76 ± 4,27	90 (5)	<0,001	-6,393
E-DİP	83,80 ± 13,43	90 (20)	91,42 ± 4,82	90 (5)	0,001	-3,304
E-SİP	86,01 ± 10,6	90 (15)	91,16 ± 5,40	90 (10)	0,005	-2,789
E-OİP	82,15 ± 13,17	85 (20)	89,69 ± 7,96	90 (10)	<0,001	-3,815

Mann Whitney U testi * p<.005 ÇAA**: Çeyrekler Arası Aralık

Med: Median (Ortanca) Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği. Ç.: Çocuk formu E: Ebeveyn Formu

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı. DİP: Duygusal işlevsellik toplam puanı. SİP: Sosyal işlevsellik toplam puanı.

OİP: Okul işlevselliği toplam puanı. PSTP: Psikososyal sağlık toplam puanı. ÖTP: Ölçek toplam puanı.

5.4.5.2. Klinik etmenlerin yaşam kalitesi üzerine etkisi

Bu bölümde-yaşam kalitesine etkisi olabileceği düşünülen parametreler tek tek ele alınmıştır. JİA grubundaki bireyler “*hastalık alt tipi, hastalık aktivasyonu, kullanılan medikal tedavi ajanı, eşlik eden psikopatoloji, hastalık süresi, ailedeki ruhsal hastalık varlığı*” açısından yaşam kalitesi puanları karşılaştırılmıştır.

5.4.5.2.1. Hastalık alt gruplarına göre yaşam kalitesi verileri;

JİA hastalık alt grupları arasında ÇİYKÖ’de hem ebeveyn hem çocuk raporunda FSTP, PSTP ve ÖTP puanları açısından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Bulgular Tablo 23’de gösterilmiştir.

Tablo 23.JİA’lı katılımcıların hastalık alt gruplarına göre ÇİYKÖ puan dağılımı

ÇİYKÖ	OLİGO. *	POLİ. *	EİA. *	S JİA. *	p
	(n= 30) ORT. ± SD. / Med. (ÇAA)	(n= 23) ORT. ± SD. / Med. (ÇAA)	(n= 16) ORT. ± SD. / Med. (ÇAA)	(n= 8) ORT. ± SD. / Med. (ÇAA)	
Ç-ÖTP*	85,76 ± 7,56	85,87 ± 7,72	86,68 ± 7,03	80,03 ± 6,97	0,296
Ç-FSTP**	90,62 (34,38)	84,37 (29,69)	93,75 (26,56)	68,75 (8,59)	0,376
Ç-PSTP**	88,33 (11,67)	88,33 (8,33)	90 (11,25)	8,5 (13,33)	0,379
E-ÖTP**	86,95 (7,88)	84,78 (12,50)	84,78 (12,77)	75,54 (13,59)	0,106
E-FSTP**	90,62 (7,03)	87,5 (21,88)	89,06 (30,47)	68,75 (24,42)	0,362
E-PSTP**	85 (8,75)	85 (10,83)	85 (7,50)	80 (6,25)	0,209

*Tek yönlü ANOVA, $p<0,05$ / **Kruskal Wallis, $p<0,05$

ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği. Ç.: Çocuk formu E: Ebeveyn Formu

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı. PSTP: Psikososyal sağlık toplam puanı. ÖTP: Ölçek toplam puanı.

*POLİ.: Poliartiküler, *OLİGO.: Oligoartiküler, EİA: Entezit ilişkili Artrit, S JİA: Sistemik tip JİA,

5.4.5.2.2. Hastalık aktivasyonuna göre yaşam kalitesi verileri;

JİA hastalık aktivasyonu açısından ÇİYKÖ’de, aktif evre JİA ve inaktif evredeki JİA’lı katılımcılar karşılaştırıldığında ÇİYKÖ-ebeveyn raporunda FSTP, PSTP ve ÖTP puanları ve ÇİYKÖ-çocuk raporunda FSTP ve ÖTP puanları açısından istatistiksel

anlamlı farklılık saptanmış ($p \leq 0,05$) olup; aktif hastalığa sahip JİA grubunda yaşam kalitesi skorları daha düşük olarak tespit edilmiştir. (Tablo 24)

Tablo 24.JİA'lı katılımcıların hastalık aktivasyonuna göre ÇİYKÖ puan dağılımı

ÇİYKÖ *	HASTALIK AKTİVASYONU		p	z
	AKTİF (n= 25)	İNAKTİF (n= 54)		
	Med. (ÇAA)**	Med. (ÇAA)**		
Ç-ÖTP	80,43 (5,98)	88,04 (10,05)	<0,001	-4,424
Ç-FSTP	68,75 (9,38)	93,75 (28,91)	<0,001	-4,633
Ç-PSTP	83,33 (12,50)	89,16 (13,33)	0,262	-1,122
E-ÖTP	77,17 (9,24)	88,04 (7,61)	<0,001	-4,465
E-FSTP	68,75 (20,31)	92,18 (9,38)	<0,001	-4,761
E-PSTP	83,33 (8,33)	85 (8,75)	0,027	-2,206

Mann Whitney U testi * $p < .005$ ÇAA**: Çeyrekler Arası Aralık

Med: Median (Ortanca) Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği. Ç.: Çocuk formu E: Ebeveyn Formu

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı. PSTP: Psikososyal sağlık toplam puanı. ÖTP: Ölçek toplam puan

5.4.5.2.3. Medikal tedavi türüne göre yaşam kalitesi verileri;

JİA medikal tedavi alt grupları arasında ÇİYKÖ'de, ebeveyn ve çocuk raporları için FSTP, PSTP ve ÖTP puanları açısından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bulgular Tablo 25'de gösterilmiştir.

Tablo 25.JİA'lı katılımcıların medikal tedavi türüne göre ÇİYKÖ puan dağılımı

ÇİYKÖ*/**	MEDİKAL TEDAVİ TÜRÜ			p
	NSAİİ+GCs*(n=12)	DMARD*(n=38)	BİY.AJAN*(n=29)	
	ORT. ± SD. / Med. (ÇAA)	ORT. ± SD. / Med. (ÇAA)	ORT. ± SD. / Med. (ÇAA)	
Ç-ÖTP*	88,41 ± 4,53	85,24 ± 8,36	84,37 ± 7,28	0,562
Ç-FSTP**	93,75 (24,02)	76,56 (32,03)	75 (28,13)	0,345
Ç-PSTP**	90 (9,58)	89,16 (12,50)	86,66 (11,67)	0,716
E-ÖTP**	89,13 (7,07)	84,23 (9,78)	85,86 (13,59)	0,900
E-FSTP**	93,75 (6,25)	87,5 (20,31)	90,62 (26,56)	0,057
E-PSTP**	85,83 (8,33)	85 (11,67)	85 (8,33)	0,510

*Tek yönlü ANOVA, $p < 0,05$ **Kruskal Wallis, $p < 0,05$

ÇAA **: Çeyrekler Arası Aralık, Med: Median (Ortanca) Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği. Ç.: Çocuk formu E: Ebeveyn Formu

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı. PSTP: Psikososyal sağlık toplam puanı. ÖTP: Ölçek toplam puanı. NSAİİ:

Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar GC: glukokortikoidler DMARDs; Metotreksat: MTX, Sülfasalazin= SSZ,

Leflunamid: Lef.), Biyolojik ajanlar (Etanercept, İnfliksımab, Adalimumab, Anakinra, Kanakinumab,

Tocilizumab, Rituksımab.)

5.4.5.2.4. JİA'lı katılımcılarda ruhsal hastalık varlığına göre yaşam kalitesi;

JİA ruhsal hastalık varlığı açısından ÇİYKÖ'de, son 2 haftalık dönemde (şimdiki psikiyatrik tanı) ruhsal hastalık tanısı olan JİA'lı katılımcılar ile ruhsal hastalık tanısı olmayan JİA'lı katılımcıların yaşam kalitesi ölçekleri karşılaştırıldığında; ÇİYKÖ-ebeveyn FSTP, PSTP ve ÖTP puanları ve ÇİYKÖ-çocuk PSTP ve ÖTP puanları açısından anlamlı istatistiksel farklılık saptanmış ($p \leq 0,05$) olup; şimdiki dönemde ruhsal hastalık öyküsü bulunan JİA'lı katılımcıların yaşam kalitesi puanları daha düşük bulunmuştur (Tablo 26).

Tablo 26. JİA'lı katılımcıların ruhsal hastalık varlığına göre ÇİYKÖ puan dağılımı

ÇİYKÖ*	RUHSAL HASTALIK				p	z
	VAR (n= 24)		YOK (n= 55)			
	ORT. ± SD.	Med. (ÇAA)**	ORT. ± SD.	Med. (ÇAA)**		
Ç-ÖTP	86,55 ± 6,95	81,52 (8,52)	89,53 ± 16,65	89,65 (11,96)	0,016*	-2,399
Ç-FSTP	88,96 ± 6,26	87,5 (11,68)	90,25 ± 6,87	91,30 (7,61)	0,147	-1,449
Ç-PSTP	82,03 ± 14,32	90 (6,67)	88,18 ± 11,56	91,66 (8,33)	0,017*	-2,379
E-ÖTP	83,83 ± 8,97	86,95 (13,86)	89,09 ± 5,44	90,21 (6,25)	0,001*	-3,272
E-FSTP	83,26 ± 13,91	70,31 (24,22)	90,16 ± 8,01	92,62 (12,50)	0,034*	-2,116
E-PSTP	84,08 ± 8,31	81,66 (13,33)	88,52 ± 6,2	90 (6,67)	0,002*	-3,054

Mann Whitney U testi * $p < 0,05$ ÇAA **: Çeyrekler Arası Aralık

Med: Median (Ortanca) Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği. Ç.: Çocuk formu E: Ebeveyn Formu

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı. PSTP: Psikososyal sağlık toplam puanı. ÖTP: Ölçek toplam puanı.

5.4.5.2.5. JİA'lı katılımcıların yaşına göre yaşam kalitesi verileri;

JİA bireyler (8-12 yaş) ve (13-18 yaş) şeklinde iki gruba ayrılarak istatistiksel analizler yapılmıştır. Gruplar arasında ÇİYKÖ'de, ebeveyn ve çocuk için FSTP, PSTP ve ÖTP puanları açısından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. ($p > 0,05$), (Tablo 27).

Tablo 27.JİA'lı katılımcıların yaşına göre ÇİYKÖ puan dağılımı

ÇİYKÖ	YAŞ		p	z
	8-12 YAŞ (n= 39)	13-18 YAŞ (n= 40)		
	Med. (ÇAA)	Med. (ÇAA)		
Ç-ÖTP	86,95 (11,96)	84,23 (11,96)	0,177	-1,350
Ç-FSTP	90,62 (34,38)	73,43 (30,47)	0,220	-1,227
Ç-PSTP	88,33 (13,33)	88,33 (10)	0,661	-0,438
E-ÖTP	85,96 (10,87)	85,86 (13,04)	0,713	-0,368
E-FSTP	90,62 (18,75)	92,62 (28,13)	0,715	-0,365
E-PSTP	85 (8,33)	85 (10)	0,902	-0,123

*Mann Whitney U testi *p<.005 ÇAA**:* Çeyrekler Arası Aralık, Med: Median (Ortanca)

ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği. Ç.: Çocuk formu E: Ebeveyn Formu

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı. PSTP: Psikososyal sağlık toplam puanı. ÖTP: Ölçek toplam puan.

5.4.5.2.6. Hastalık izlem süresine göre yaşam kalitesi verileri;

JİA bireyler hastalık izlem süresine göre (36 ay altı) ve (36 ay ve üstü) olarak iki gruba ayrılarak istatistiksel analizler yapılmıştır. Gruplar arasında ÇİYKÖ’de, ebeveyn ve çocuk için FSTP, PSTP ve ÖTP puanları açısından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Bulgular Tablo 28’de gösterilmiştir.

Tablo 28.JİA'lı katılımcıların hastalık izlem süresine göre ÇİYKÖ puan dağılımı

ÇİYKÖ	HASTALIK İZLEM SÜRESİ		p	z
	36 ay altı (n= 27)	36 ay ve üstü (n= 52)		
	Med. (ÇAA)	Med. (ÇAA)		
Ç-ÖTP	84,78 (10,87)	85,86 (13,04)	0,177	-1,350
Ç-FSTP	71,87 (32,81)	87,5 (31,25)	0,876	-0,155
Ç-PSTP	90 (11,67)	88,33 (11,67)	0,661	-0,438
E-ÖTP	86,95 (6,52)	85,32 (12,23)	0,544	-0,607
E-FSTP	93,75 (10,94)	87,5 (25)	0,726	-0,350
E-PSTP	86,66 (9,17)	85 (10)	0,924	-0,095

*Mann Whitney U testi *p<.005 ÇAA**:* Çeyrekler Arası Aralık

Med: Median (Ortanca) Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği. Ç.: Çocuk formu E: Ebeveyn Formu

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı. PSTP: Psikososyal sağlık toplam puanı. ÖTP: Ölçek toplam puan

5.4.5.2.7. JİA'lı katılımcılarda ailedeki ruhsal patoloji varlığına göre yaşam kalitesi verileri;

JİA bireyler ailesinde ruhsal hastalık varlığına göre iki gruba ayrılmış, gruplar arasında ÇİYKÖ'de, ebeveyn ve çocuk için FSTP, PSTP ve ÖTP puanları açısından anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Bulgular Tablo 29'da gösterilmiştir.

Tablo 29.JİA'lı katılımcıların ailedeki ruhsal hastalık varlığına göre ÇİYKÖ puan dağılımı

ÇİYKÖ	AİLEDE RUHSAL HASTALIK		p	z
	VAR (n= 24)	YOK (n= 55)		
	Med. (ÇAA)	Med. (ÇAA)		
Ç-ÖTP	86,95 (14,13)	91,30 (6,52)	0,110	-1,600
Ç-FSTP	89,06 (29,91)	92,18 (10,16)	0,120	-1,555
Ç-PSTP	90 (7,92)	91,66 (8,33)	0,348	-0,939
E-ÖTP	89,13 (10,60)	90,21 (6,79)	0,220	-1,226
E-FSTP	90,62 (11,72)	90,62 (6,25)	0,504	-0,668
E-PSTP	88,13 (9,17)	90 (6,67)	0,148	-1,447

*Mann Whitney U testi * $p<0.05$ ÇAA**: Çeyrekler Arası Aralık, Med: Median (Ortanca)*

ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği. Ç.: Çocuk formu E: Ebeveyn Formu

FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı. PSTP: Psikososyal sağlık toplam puanı. ÖTP: Ölçek toplam puan

5.5. PSİKİYATRİK TANILARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda ÇDŞG-ŞY-DSM-5'e göre katılımcıların hem kendisi hem de ebeveynleri ile yarı yapılandırılmış psikiyatrik görüşme yapılmış; buna göre şimdiki (güncel-mevcut- son iki haftalık dönemde tanı kriterlerinin karşılanması) ve yaşam boyu (geçmiş ve şimdiki tanılarının toplamı) dönemde katılımcıların eksen I psikiyatrik tanılarını gözden geçirilmiştir.

Şimdiki psikiyatrik hastalık sıklığı: JİA grubundaki 79 çocuk ve ergen son iki haftalık dönemde ruhsal hastalık varlığı bakımından incelendiğinde %30,4'ünde (n= 24) en az bir psikiyatrik hastalık saptanırken, %69,6'sında (n= 55) herhangi bir psikiyatrik hastalık saptanmamıştır. Kontrol grubundaki 81 çocuk ve ergenin ise %19,8'inde (n= 16) son 2 haftalık dönemde en az bir psikiyatrik hastalık saptanırken %80,2'sinde (n= 65) herhangi bir psikiyatrik hastalık saptanmamıştır. JİA ve sağlıklı kontrol grubu şimdiki psikiyatrik tanı sıklığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklılık bulunmamıştır. ($p = 0,121$), ($\chi^2 = 2,409$), (Tablo 30).

Yaşam boyu psikiyatrik hastalık sıklığı: JİA grubundaki 79 çocuk ve ergen yaşam boyu dönemde ruhsal hastalık varlığı bakımından incelendiğinde %53,2'sinde (n= 42) en az bir psikiyatrik hastalık saptanırken %46,8'inde (n= 37) herhangi bir psikiyatrik hastalık saptanmamıştır. Kontrol grubundaki 81 çocuk ve ergenin ise %29,6'sında (n= 24) en az bir psikiyatrik hastalık saptanırken %70,4'ünde (n= 57) inde herhangi bir psikiyatrik hastalık saptanmamıştır. JİA ve sağlıklı kontrol grubu yaşam boyu psikiyatrik tanı sıklığı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklılık bulunmuş olup JİA grubunda yaşam boyu dönemde daha fazla psikiyatrik hastalık tanısı mevcuttur ($p = 0,002$), ($\chi^2 = 9,141$), (Tablo 30).

Tablo 30. Katılımcıların DSM-5 psikiyatrik tanı sıklığının karşılaştırılması

PSİKİYATRİK TANI*		OLGU (n= 79)		KONTROL (n= 81)		p	χ^2
		n	%	n	%		
ŞİMDİKİ TANI*	Var	24	30,4	16	19,8	0,121	2,409
	Yok	55	69,6	65	80,2		
YAŞAM BOYU TANI*	Var	42	53,2	24	29,6	0,002*	9,141
	Yok	37	46,8	57	70,4		

Ki-kare testi $p < .005$

Çalışmaya katılan çocuk ve ergenlerin mevcut psikiyatrik tanıları incelendiğinde; olguların minimum 1, maksimum 2 tanı aldıkları, geçmiş psikiyatrik tanıları incelendiğinde de olguların minimum 1, maksimum 2 tanı aldıkları görüldü. Güncel psikiyatrik tanılarına bakıldığında; 79 kişiden oluşan JİA grubunun %30,4'ünün (n= 24) en az bir psikiyatrik tanı aldığı, bunların %33,3'ünün (n= 8) iki tane tanı aldığı, %66,6'sının (n= 16) ise tek tanı aldığı saptanmıştır. Kontrol grubunda ise katılımcılarda %19,8'inin (n= 16) en az bir psikiyatrik tanı aldığı, bunların %37,5'inin (n= 6) iki tanı aldığı, %62,5'inin (n= 10) ise tek tanı aldığı görülmüştür. Çalışmamızda tanılar yıkıcı davranım bozukluğu (YDB), anksiyete bozukluğu (AB), duygudurum bozukluğu (DDB), tik ve dışa atım bozukluğu şeklinde kategorize edilmiştir.

Şimdiki psikiyatrik hastalık tanı türü açısından çalışmaya katılan çocuk ve ergenler ayrı ayrı incelendiğinde; JİA grubunun son 2 haftalık dönemde sırasıyla; “%13,9'unda (n= 11) YDB; %10,1'inde (n= 8) AB; %7,6'sında (n= 6) DDB; %2,5'inde (n= 2) dışa atım bozukluğu” tanılarına sahip olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrol grubunda ise son 2 haftalık dönemde sırasıyla “%7,4'ünde (n= 6) AB; %6,2'sinde (n= 5) YDB; %4,9'unda (n= 4) DDB, %1,2'sinde (n= 1) tik; %1,2'sinde (n= 1) dışa atım bozukluğu” tanıları tespit edilmiştir. Araştırma grubundaki çocuk ve ergenlerde şimdiki psikiyatrik hastalık tanı türü açısından ayrı ayrı incelendiğinde, istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$), **(Tablo 31)**.

Yaşam boyu psikiyatrik hastalıklar; açısından katılımcılar incelendiğinde, yaşam boyu dönemde JİA grubunun sırasıyla “%25,3'ünde (n= 20) AB, %19'unda (n= 15) YDB; %19'unda (n= 15) DDB, %3,8'inde (n= 3) dışa atım bozukluğu, %2,5'inde ise (n= 2) tik bozukluğu” tanıları tespit edilmiştir. Kontrol grubunda ise “%13,6'sında (n= 11) AB, %8,6'sında (n= 7) YDB; %8,6'sında (n= 7) DDB, %3,7'sinde (n= 3) dışa atım bozukluğu, %2,5'inde (n= 2) ise tik bozukluğu” tanıları tespit edilmiştir. Araştırma grubundaki çocuk ve ergenlerde yaşam boyu dönemde DDB ($p = 0,057^*$), AB ($p = 0,060^*$) ve YDB ($p = 0,057^*$) tanıları açısından istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklılık bulunmamış olsa da; JİA grubunda yaşam boyu dönemde daha fazla DDB, AB ve YDB tanısı mevcuttur **(Tablo 31)**.

Tablo 31. Katılımcıların DSM-5 psikiyatrik tanı türlerinin karşılaştırılması

PSİKİYATRİK TANI*	OLGU (n= 79)		KONTROL (n= 81)		p	χ ²
	n	%	n	%		
ŞİMDİKİ *						
DDB*	6	7,6	4	4,9	0,532	0,482
AB*	8	10,1	6	7,4	0,543	0,370
YDB*	11	13,9	5	6,2	0,102	2,670
TİK*	0	0,0	1	1,2	1	1,368
DIŞA ATIM BZK. *	2	2,5	1	1,2	0,618	0,372
YAŞAM BOYU*						
DDB*	15	19,0	7	8,6	0,057	3,609
AB*	20	25,3	11	13,6	0,060	3,526
YDB*	15	19,0	7	8,6	0,057	3,609
TİK*	2	2,5	2	2,5	1	0,001
DIŞA ATIM BZK. *	3	3,8	3	3,7	1	0,001

Ki-kare testi, $p < .05$ *

† Aynı kişide birden fazla tanı olabildiği için toplam tanı sayısı herhangi bir I. eksen tanısı alan kişi sayısından büyük bulunmuştur.

DDB: Duygudurum bozuklukları† Depresif bozukluklar; major depresif bozukluk (MDB), distimi, depresif bozukluk bta, psikotik bulgulu depresyon; bipolar bozukluklar bipolar II bozukluk ve siklotimi tanılarını kapsamıştır AB: Anksiyete bozuklukları; yaygın anksiyete bozukluğu, ayrılık anksiyetesi bozukluğu, panik bozukluk, özgül fobi, sosyal fobi, obsesif-kompulsif bozukluk ve post travmatik stres bozuklukları tanılarını kapsamıştır YDB: Yıkıcı davranış bozukluklar ;Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), karşı olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) ve davranım bozukluğunu tanılarını kapsamıştır Dışa atım bzk.: Enürezis ve enkopresiz tanılarını kapsamıştır

5.5.4. Psikiyatrik Tanı Alt Gruplarının Değerlendirilmesi

5.5.4.1. Duygudurum bozuklukları (DDB)

DDB tanıları; depresif bozukluklar, majör depresif bozukluk (MDB), distimi, depresif bozukluk BTA, depresif duygudurumla giden uyum bozukluğu (DUB), psikotik bulgulu depresyon ile bipolar bozukluklar; bipolar II bozukluk ve siklotimi tanılarını kapsamıştır. Çalışmamızda şimdiki DDB tanıları tek tek ele alındığında; sırasıyla MDB tanısı katılımcıların %1,3'ünde, DUB tanısı %2,5'inde, depresif bozukluk BTA tanısı %3,8'inde saptanırken; yaşam boyu DDB açısından incelendiğinde MDB tanısı JİA grubunun %3,8'inde; depresif bozukluk BTA %6,3'ünde; DUB %8,6'sında saptanmıştır. DDB açısından ayrı ayrı alt gruplar incelendiğinde JİA ve sağlıklı kontrol grubu arasında

sadece yaşam boyu DUB tanısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmış olup, JİA'lı olgularda yaşam boyu daha fazla DUB tanısı mevcuttur ($p = 0,019$), ($\chi^2 = 4,496$).

5.5.4.2. Anksiyete bozuklukları (AB)

AB; yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), ayrılık anksiyetesi bozukluğu (AAB), panik bozukluk, özgül fobi, sosyal fobi, obsesif-kompulsif bozukluk (OKB) ve post travmatik stres bozuklukları (PTSB) tanılarını kapsamıştır. Çalışmamızda, şimdiki AB tanıları tek tek ele alındığında; JİA grubunun son 2 haftalık dönemde %1,3'ünde YAB, %1,3'ünde AUB, %1,3'ünde OKB, %2,5'inde sosyal fobi, %2,5'inde AAB, %5,1'inde özgül fobi saptanmıştır. Yaşam boyu AB açısından incelendiğinde JİA grubundaki 79 çocuk ve ergenin %2,5'inde YAB, %2,5'inde OKB, %6,3'ünde sosyal fobi, %6,3'ünde AAB, %6,3'ünde özgül fobi, %6,3'ünde AUB tanısı saptanmıştır. AB açısından ayrı ayrı alt gruplar incelendiğinde JİA ve sağlıklı kontrol grubu arasında sadece yaşam boyu AUB tanısı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmış olup JİA'lı olgularda yaşam boyu daha fazla AUB tanısı mevcuttur. ($p = 0,027$), ($\chi^2 = 3,408$),

5.5.4.3. Yıkıcı davranış bozuklukları (YDB)

Yıkıcı davranış bozuklukları (YDB) dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), karşı olma karşı gelme bozukluğu (KOKGB) ve davranım bozukluğu (DB) tanılarını kapsamıştır. Çalışmamızda şimdiki YDB tanıları ayrı ayrı incelendiğinde JİA grubundaki çocuk ergenlerin 13,9'unda DEHB, 1,3'ünde KOKGB, 1,3'ünde DB tanıları tespit edilirken, yaşam boyu YDB tanısı açısından bakıldığında 19'unda DEHB, 2,5'inde KOKGB, 1,3'ünde DB tanıları olduğu görülmüştür. Katılımcılar arasında şimdiki ve yaşam boyu YDB tanı sıklığı açısından ayrı ayrı alt gruplar karşılaştırıldığında JİA ve sağlıklı kontrol grubu arasında hiçbir alt grupta istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

5.5.5. Klinik Etkenlerin Psikiyatrik Hastalıklara Etkisinin İncelenmesi

Bu kısımda psikiyatrik hastalık etkisi olabileceği düşünülen parametreler tek tek ele alınmıştır. JİA grubundaki bireyler “*hastalık alt tipi, hastalık aktivasyonu, kullanılan medikal tedavi ajanı, hasta yaşı*” açısından şimdiki ve yaşam boyu ruhsal tanılar karşılaştırılmıştır.

5.5.5.1. Hastalık alt tipine göre şimdiki ve yaşam boyu psikiyatrik tanılar

Şimdiki psikiyatrik tanı; JİA alt grupları şimdiki psikiyatrik hastalık açısından incelendiğinde sırasıyla Poliartiküler JİA'nın %40'ında (n= 10), Oligoartiküler JİA'nın %23,3'ünde (n= 7), EİA'nın %18,8'inde (n= 3), sJİA'nın %50'sinde (n= 4) son 2 haftalık dönemde en az bir psikiyatrik hastalık saptanmıştır. JİA hastalık alt grupları arasında şimdiki ruhsal hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark saptanmamıştır. ($p = 0,618$), ($\chi^2 = 4,240$), (Tablo 32).

Tablo 32.Şimdiki psikiyatrik tanılarının JİA hastalık alt tipine göre dağılımı

PSİKİYATRİK TANI			HASTALIK ALT TİPİ				TOPLAM
			OLİGO.JİA (n= 30)	POLİ.JİA (n= 25)	EİA (n= 16)	SJİA (n= 8)	
ŞİMDİKİ *	VAR	n	7	10	3	4	24
		%	23,3	40,0	18,8	50,0	30,4
	YOK	n	23	15	13	4	55
		%	76,7	60,0	81,3	50,0	69,6
p = 0,237			χ ² = 4,240				

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır.

*POLİ.JİA: Poliartiküler, *OLİGO.JİA: Oligoartiküler, EİA: Entezit ilişkili Artrit, S JİA: Sistemik tip JİA

Yaşam boyu psikiyatrik tanı; JİA alt grupları yaşam boyu psikiyatrik hastalık açısından incelendiğinde Poliartiküler JİA'nın %52'sinde (n= 13), Oligoartiküler JİA'nın %40'ında (n= 12), EİA'nın %68,8'inde (n= 11), sJİA'nın %75'inde (n= 6) yaşam boyu dönemde en az bir psikiyatrik hastalık saptanmıştır. JİA hastalık alt grupları arasında yaşam boyu ruhsal hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark saptanmamıştır. ($p = 0,149$), ($\chi^2 = 5,330$), (Tablo 33).

Tablo 33.Yaşam boyu psikiyatrik tanılarının JİA hastalık alt tipine göre dağılımı

PSİKİYATRİK TANI			HASTALIK ALT TİPİ				TOPLAM
			OLİGO.JİA (n= 30)	POLİ.JİA (n= 25)	EİA (n= 16)	SJİA (n= 8)	
YAŞAM BOYU*	VAR	n	12	13	11	6	42
		%	40	52	68,8	75	53,2
	YOK	n	18	12	5	2	37
		%	60	48	31,3	25	46,8
p = 0,149							$\chi^2 = 5,330$

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır,

*POLİ.JİA: Poliartiküler, *OLİGO.JİA: Oligoartiküler, EİA: Entezit ilişkili Artrit, S JİA: Sistemik tip JİA

5.5.5.2. Hastalık aktivasyonuna göre şimdiki ve yaşam boyu psikiyatrik tanılar

Şimdiki psikiyatrik tanı; JİA’da hastalık aktivasyonuna göre şimdiki psikiyatrik hastalık dağılımına bakıldığında JİA aktif hastalığa sahip bireylerin %64’ünde (n= 16), inaktif hastalığa sahip bireylerin 14,8’inde (n= 8) son 2 haftalık dönemde en az bir psikiyatrik hastalık tanısı saptanmıştır. JİA hastalık aktivasyonuna göre arasında şimdiki boyu ruhsal hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark saptanmış olup, aktif hastalığa sahip JİA’lı bireylerde daha fazla psikiyatrik hastalık tanısı saptanmıştır. ($p = <0,001$)($\chi^2 = 19,546$), (Tablo 34).

Tablo 34.Şimdiki psikiyatrik tanıların JİA hastalık aktivasyonuna göre dağılımı

PSİYATRİK TANI			HASTALIK AKTİVASYONU		TOPLAM
			İNAKTİF (n= 54)	AKTİF (n=25)	
SİMDİKİ*	VAR	n	8	16	24
		%	14,8	64	30,4
	YOK	n	46	9	55
		%	85,2	36	69,6
p = 0,0001*					$\chi^2 = 19,546$

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır.

Yaşam boyu psikiyatrik tanı; JİA hastalık aktivasyonuna göre yaşam boyu psikiyatrik hastalık dağılımına bakıldığında JİA aktif hastalığa sahip bireylerin %80’ninde (n= 20), inaktif hastalığa sahip bireylerin 40,7’sinde (n= 22) yaşam boyu ruhsal hastalık saptanmıştır. JİA hastalık aktivasyonuna göre arasında yaşam boyu ruhsal hastalık varlığı açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark saptanmış olup, aktif hastalığa sahip JİA’lı bireylerde daha fazla yaşam psikiyatrik hastalık tanısı saptanmıştır. ($p = 0,001$), ($\chi^2 = 10,578$), (Tablo 35).

Tablo 35.Yaşam boyu psikiyatrik tanıların JİA hastalık aktivasyonuna göre dağılımı

PSİKIYATRİK TANI			HASTALIK AKTİVASYONU		TOPLAM
			İNAKTİF (n= 54)	AKTİF (n=25)	
YAŞAM BOYU *	VAR	n	22	20	42
		%	40,7	80	53,2
	YOK	n	32	5	37
		%	59,3	20	46,8
P = 0,001*					$\chi^2 = 10,578$

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır.

5.5.5.3. Medikal tedavi türüne göre şimdiki ve yaşam boyu psikiyatrik tanılar

Şimdiki psikiyatrik tanı; JİA grubunda medikal tedavi türüne göre inceleme yapıldığında, şimdiki psikiyatrik tanı sıklığı NSAİİ+GCs olan grupta %16,7 (n= 2), DMARD alan grupta %34,2 (n= 13), biyolojik ajan alan grupta %31 (n=9), olarak saptanmıştır. JİA grubu medikal tedavi türüne göre karşılaştırıldığında arasında şimdiki ruhsal hastalık varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark saptanmamıştır. (p = 0,482), ($\chi^2 = 1,458$), (Tablo 36).

Tablo 36.Şimdiki psikiyatrik tanı sıklığının JİA medikal tedavi türüne göre dağılımı

PSİKİYATRİK TANI			İLAÇ TÜRÜ*			TOPLAM
			NSAİİ + GCs	DMARDs	BİY. AJAN	
ŞİMDİKİ*	VAR	n	2	13	9	24
		%	16,7	34,2	31	30,4
	YOK	n	10	25	20	55
		%	83,3	65,	69	69,6
p = 0,482						$\chi^2 = 1,458$

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır.

İlaç Türü*: NSAİİ* = nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar, GCs* = glucokortikoidler, **DMARDs: disease modifying antirheumatic drugs (methotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine,) ***Biyolojik ajan= adalimumab, etanercept, infliximab, tocilizumab.

Yaşam boyu psikiyatrik tanı; JİA grubunda medikal tedavi türüne göre inceleme yapıldığında, yaşam boyu psikiyatrik tanı sıklığı NSAİİ+GCs olan grupta %41,7 (n= 5), DMARD alan grupta %55,3 (n= 21), biyolojik ajan alan grupta 55,2 (n= 16), olarak saptanmıştır. JİA grubu medikal tedavi türüne göre karşılaştırıldığında yaşam boyu ruhsal hastalık varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark saptanmamıştır. (p = 0,687), ($\chi^2 = 0,751$), (Tablo 37).

Tablo 37.Yaşam boyu psikiyatrik tanı sıklığının JİA medikal tedavi türüne göre dağılımı

PSİKİYATRİK TANI			İLAÇ TÜRÜ*			TOPLAM
			NSAİİ + GCs	DMARD	BİY. AJAN	
YAŞAM BOYU*	VAR	n	5	21	16	42
		%	41,7	55,3	55,2	53,2
	YOK	n	7	17	13	37
		%	58,3	44,7	44,8	46,8
p = 0,687						$\chi^2 = 0,751$

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır.

İlaç Türü*: NSAİİ* = nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar, GCs* = glukokortikoidler, **DMARDs: disease modifying antirheumatic drugs (methotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine) ***Biyolojik ajan= adalimumab, etanercept, infliximab, tocilizumab.

5.5.5.4. Hastaların yaşına göre şimdiki ve yaşam boyu psikiyatrik tanılar

JİA bireyler (8-12 yaş) ve (13-18 yaş) şeklinde iki gruba ayrılarak istatistiksel analizler yapılmıştır.

Şimdiki psikiyatrik tanı; Hastaların yaş dağılımına göre şimdiki psikiyatrik hastalık dağılımına bakıldığında şimdiki tanı alan bireylerin %62,5'i, 8-12 yaş aralığında, %37,5'i ise 13-18 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir. JİA grubu yaşa göre karşılaştırıldığında şimdiki ruhsal hastalık varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark saptanmamıştır. ($p = 0,370$), ($\chi^2 = 2,379$), (Tablo 38).

Tablo 38.Şimdiki psikiyatrik tanı sıklığının JİA hasta yaşına göre dağılımı

PSİKİYATRİK TANI			HASTA YAŞI		TOPLAM
			8-12 YAŞ (n= 39)	13-18 YAŞ (n= 40)	
ŞİMDİKİ *	VAR	n	15	9	24
		%	62,5	37,5	49,4
	YOK	n	24	31	55
		%	43,6	56,4	50,6
p = 0,370					$\chi^2 = 2,379$

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır.

Yaşam boyu psikiyatrik tanı; Hastaların yaş dağılımına göre şimdiki psikiyatrik hastalık dağılımına bakıldığında şimdiki tanı alan bireylerin %45,2'si, 8-12 yaş aralığında, %54,8'inin 13-18 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir. JİA grubu yaşa göre 2 grup şeklinde karşılaştırıldığında yaşam boyu ruhsal hastalık varlığı açısından gruplar

arasında istatistiksel anlamlılık düzeyinde fark saptanmamıştır. ($p = 0,434$), ($\chi^2 = 0,612$), (Tablo 39).

Tablo 39.Yaşam boyu psikiyatrik tanı sıklığının JİA hasta yaşına göre dağılımı

PSİKİYATRİK TANI			HASTA YAŞI		TOPLAM
			8-12 YAŞ (n= 39)	13-18 YAŞ (n= 40)	
YAŞAM BOYU *	VAR	n	19	23	42
		%	45,2	54,8	49,4
	YOK	n	20	17	37
		%	54,1	45,9	50,6
p = 0,434					$\chi^2 = 0,612$

* χ^2 testi uygulanmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır.

5.6. CNSVS TEST PUANLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Örneklelimimize aldığımız tüm olgulara, nöropsikolojik değerlendirmelerinin yapılabilmesi adına CNSVS bilgisayar tabanlı test bataryası uygulanmıştır. CNSVS sonucu elde edilen nöropsikolojik bulgular sırayla açıklanmıştır.

5.6.4. CNSVS Alt Test Puanlarının Değerlendirilmesi

5.6.4.1. Sözel bellek testi

Sözel bellek testi (VBM) puan ortalamaları açısından Tablo 40'da JİA grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

Tablo 40. Katılımcıların VBM puanları açısından karşılaştırılması

VBM*	OLGU (n= 79)	KONTROL(n=81)	p	z
	Med. (ÇAA)**	Med. (ÇAA)**		
Doğru İsabet (hızlı)	(4)	12 (3)	0,014	-2,455
Doğru Geçişler (hızlı)	15 (1)	15 (1)	0,135	-1,495
Doğru İsabet (gecikmeli)	12 (4)	12 (2,50)	0,008	-2,654
Doğru Geçişler (gecikmeli)	12 (3)	13 (1)	0,936	-0,08

*Mann Whitney U testi $p<.005$, **ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık, Med: Median (Ortanca)

VBM:Sözel Bellek Testi

JİA grubunda “Doğru isabet (hızlı)” puan ortalaması $12,25 \pm 2,19$, sağlıklı kontrol grubunda ise puan ortalaması $13,11 \pm 1,51$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmakta olup; JİA’lı olgular, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük puan almışlardır. ($p = 0,014$), ($z:- 2,455$), (Tablo 40).

JİA grubunda “VBM-doğru geçişler (hızlı)” için puan ortalaması $14,27 \pm 1,09$, kontrol grubunda puan ortalaması $14,53 \pm 1,03$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$), ($z:- 1,495$), (Tablo 40).

JİA grubunda “VBM-doğru isabet (gecikmeli)” puan ortalaması $10.19 \pm 4,13$, sağlıklı kontrol grubunda ise puan ortalaması $12,05 \pm 2,34$ olarak saptanmıştır. Gruplar

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmakta olup; JİA'lı olgular, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük puan almışlardır. ($p= 0,008$), ($z:- 2,654$), (**Tablo 40**).

JİA grubunda “VBM-doğru isabet (gecikmeli)” puan ortalaması $14,3 \pm 1,15$, sağlıklı kontrol grubunda ise puan ortalaması $14,27 \pm 1,27$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$), ($z:- 0,08$), (**Tablo 40**).

5.6.4.2. Görsel bellek testi

Görsel bellek testi (VIM) puan ortalamaları açısından Tablo 41’de JİA grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

Tablo 41. Katılımcıların VIM puanları açısından karşılaştırılması

VIM*	OLGU (n= 79)	KONTROL (n= 81)	p	z
	Med. (ÇAA)	Med. (ÇAA)		
Doğru İsbet (hızlı)	11 (4)	12 (2,50)	0,064	-1,851
Doğru Geçişler (hızlı)	12 (3)	12 (3,50)	0,238	-1,179
Doğru İsbet (gecikmeli)	$10,59 \pm 2,58$	$11,7 \pm 1,82$	0,017	-2,382
Doğru Geçişler(gecikmeli)	$11,58 \pm 2,19$	$12,06 \pm 1,95$	0,229	-1,203

*Mann Whitney U testi * $p<0.05$ ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık Med: Median (Ortanca)

VIM: Görsel Bellek Testi

JİA grubunda “Doğru isabet (hızlı)” için puan ortalaması $11,77 \pm 2,2$, kontrol grubunda ise puan ortalaması $12,49 \pm 1,64$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p>0.05$), ($z:- 1,851$), (**Tablo 41**).

JİA grubunda “Doğru geçişler (hızlı)” için puan ortalaması $11,41 \pm 2,81$, kontrol grubunda ise puan ortalaması $12,15 \pm 2,19$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p>0.05$), ($z:- 1,179$), (**Tablo 41**).

JİA grubunda “Doğru isabet (gecikmeli)” için puan ortalaması $10,59 \pm 2,58$, kontrol grubunda ise puan ortalaması $11,7 \pm 1,82$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmakta olup; JİA tanılı olgular, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük puan almışlardır ($p = 0,017$), ($z:- 2,382$), (**Tablo 41**).

JİA grubunda “Doğru geçişler (gecikmeli)” puan ortalaması $11,58 \pm 2,19$, sağlıklı kontrol grubunda ise puan ortalaması $12,06 \pm 1,95$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$), ($z:- 1,203$), (**Tablo 41**).

5.6.4.3. Parmak vurma testi

Parmak vurma testi (FTT) puan ortalamaları açısından Tablo 42’de JİA grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

Tablo 42.Katılımcıların FTT puanlarına göre dağılımı

FTT	OLGU (n= 79)	KONTROL (n= 81)	p	z/t
	ORT $\pm$ SD / Med. (ÇAA)	ORT $\pm$ SD / Med. (ÇAA)		
Ort. Basma Sayısı (sağ)*	53 (10)	57 (11)	0,02	z: -2,336
Ort. Basma Sayısı (sol)**	48,82 $\pm$ 7,92	51,05 $\pm$ 9,26	0,13	t: -1,633

* Mann Whitney U testi * $p<0,05$ **Independent samples t–testi. $p <0,05$ anlamlıdır

ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık Med: Median (Ortanca) Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

FTT: Parmak Vurma Testi

“FTT-sağ el basma” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $55,35 \pm 7,92$, sağlıklı olgularda $55,96 \pm 7,95$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmakta olup, JİA tanılı olgular, sağlıklı kontrol grubuna göre düşük puan almışlardır ($p = 0,02$), ($z:- 2,336$), (**Tablo 42**).

“FTT-sol el basma” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $48,82 \pm 7,92$, sağlıklı olgularda $51,05 \pm 9,26$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$), ($t:- 1,633$), (**Tablo 42**).

5.6.4.4. Sembol-sayı kodlama testi

Sembol-sayı kodlama testi (SDC) puan ortalamaları açısından Tablo 43’de JİA grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

Tablo 43. Katılımcıların SDC puanlarına göre dağılımı

SDC	OLGU (n= 79)	KONTROL (n= 81)	p	z/t
	ORT $\pm$ SD / Med. (CAA)	ORT $\pm$ SD / Med. (CAA)		
Doğru Yanıtlar*	46,62 $\pm$ 13,63	51,23 $\pm$ 15,76	0,05	t: -1,979
Hatalı Yanıtlar**	1 (2)	1 (2)	0,63	z: -0,944

**Independent samples t-testi. p <0.05 anlamlıdır, **Mann Whitney U testi kullanılmıştır. p<0.05 anlamlıdır*

CAA: Çeyrekler Arası Aralık Med: Median (Ortanca) Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

SDC: Sembol Sayı Kodlama Testi

JİA grubunda “SDC-doğru yanıtlar” puan ortalaması 46,62 $\pm$ 13,63, sağlıklı kontrol grubunda ise puan ortalaması 51,23 $\pm$ 16,76 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmış olup, JİA tanılı olgular sağlıklı kontrol grubuna göre düşük puan almışlardır (**p= 0,05**), (t:- 1,979), (**Tablo 43**).

JİA grubunda “SDC-hatalı yanıtlar” puan ortalaması 1,59 $\pm$ 1,43, sağlıklı kontrol grubunda ise puan ortalaması 1,42 $\pm$ 1,45 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0.05), (z:- 0,944), (**Tablo 43**).

5.6.4.5. Stroop testi

Stroop testi (ST) puan ortalamaları açısından Tablo 44’de JİA grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

Tablo 44.Katılımcıların ST puanlarına göre dağılımı

ST *	OLGU (n= 79)	KONTROL (n=81)	p	z
	Med. (ÇAA)	Med. (ÇAA)		
Basit Reaksiyon Zamanı	307 (85)	300 (83)	0,842	-0,2
Karmaşık Reaksiyon Zamanı	709 (151)	694 (229,50)	0,830	-0,215
Stroop Reaksiyon Zamanı	796 (236)	772 (230,50)	0,124	-1,538
Stroop Hata Puanı	2 (3)	2 (2)	0,339	-0,957

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır

ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık Med: Median (Ortanca)

ST: Stroop Testi

“Basit reaksiyon zamanı” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $327,42 \pm 85,31$, sağlıklı olgularda $321,67 \pm 84,16$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), (z:- 0,2), **(Tablo 44)**.

“Karmaşık reaksiyon zamanı” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $703,32 \pm 119,77$, sağlıklı olgularda $693,9 \pm 121,61$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), (z:- 0,215), **(Tablo 44)**.

“Stroop reaksiyon zamanı” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $860,25 \pm 173,27$, sağlıklı olgularda $816,47 \pm 158,44$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$), (z:- 1,535), **(Tablo 44)**.

“Stroop hata puanı” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $2,81 \pm 3,04$, sağlıklı olgularda $2,48 \pm 2,55$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$), (z:- 0,957), **(Tablo 44)**.

5.6.4.6. Dikkat değişim testi

Dikkat değişim testi (SAT) puan ortalamaları açısından Tablo 45’de JİA grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

Tablo 45.Katılımcıların SAT puanlarına göre dağılımı

SAT	OLGU (n= 79)	KONTROL (n= 81)	p	z/t
	ORT± SD / Med. (AA)	ORT± SD / Med. (AA)		
Doğru Yanıtlar*	38 (19)	43 (17)	0,019	z: -2,352
Hatalı Yanıtlar**	15 (12)	9 (8)	0,001	z: -3,446
Reaksiyon Zamanı**	1177,23 ± 172,64	1188,07 ± 177,07	0,695	t: -0,392

*İndependent samples t–testi. $p < 0.05$ anlamlıdır, **Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır

AA: eyrekler Arası Aralık Med: Median (Ortanca) Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

SAT: Dikkat Değişim Testi

“SAT-doğru yanıtlar” puan ortalaması, JİA tanıılı olgularda $38,06 \pm 11,96$, sağlıklı olgularda $42,81 \pm 11,09$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; JİA tanıılı olgular, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük doğru yanıt vermiştir. ($p = 0,019$), (z:- 2,352), (Tablo 45).

“SAT-hatalı yanıtlar” puan ortalaması, JİA tanıılı olgularda $15,36 \pm 8,52$, sağlıklı olgularda $10,58 \pm 5,92$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; JİA tanıılı olgular, sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla hatalı yanıt vermiştir. ($p = 0,001$), (z:- 3,446), (Tablo 45).

“SAT-reaksiyon zamanı” puan ortalaması, JİA tanıılı olgularda $1177,23 \pm 172,64$, sağlıklı olgularda $1188,07 \pm 177,07$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p > 0.05$), (t:- 0,392), (Tablo 45).

5.6.4.7. Sürekli performans testi

Sürekli performans testi (CPT) puan ortalamaları açısından Tablo 46’da JİA grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

Tablo 46.Katılımcıların CPT puanlarına göre dağılımı

CPT*	OLGU (n= 79)	KONTROL (n= 81)	p	z
	Med. (ÇAA)	Med. (ÇAA)		
Doğru Yanıtlar	40 (2)	40 (1)	0,104	-1,627
Omision Hataları	0 (2)	0 (1)	0,236	-1,185
Komisyon Hataları	1 (3)	1 (3)	0,331	-0,972
Reaksiyon Zamanı	472 (96)	472 (110)	0,498	-0,678

*Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p<0.05$ anlamlıdır ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık Med: Median (Ortanca)

CPT: Sürekli Performans Testi

“CPT-doğru yanıtlar” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $38,68 \pm 2,28$, sağlıklı olgularda $39,23 \pm 1,39$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), (z:- 1,627), **(Tablo 46)**.

“CPT-omision hataları” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $1,3 \pm 2,29$, sağlıklı olgularda $0,88 \pm 1,62$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), (z:- 1,185), **(Tablo 46)**.

“CPT-komisyon hataları” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $2,95 \pm 4,84$, sağlıklı olgularda $2,11 \pm 3,28$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), (z: -0,972), **(Tablo 46)**.

“CPT-reaksiyon zamanı” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $485,34 \pm 71,32$, sağlıklı olgularda $472,3 \pm 89,18$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), ($z:- 0,678$), (**Tablo 46**).

5.6.4.8. Duyguların algılanması testi

Duyguların algılanması testi (POET) puan ortalamaları açısından Tablo 47’de JİA grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

Tablo 47.Katılımcıların POET puanlarına göre dağılımı

POET	OLGU (n= 79)	KONTROL (n= 81)	p	z/t
	ORT± SD / Med. (ÇAA)	ORT± SD / Med. (ÇAA)		
Doğru Yanıtlar**	11 (2)	12 (1)	0,085	z:-1,721
Ort. Doğru Yanıt Reak.Süresi**	1141 (223)	1127 (204,50)	0,498	z:-0,678
Omision Hataları**	1 (2)	0 (2)	0,172	z:-1,365
Komisyon Hataları**	(3)	3 (3)	0,753	z:-0,315
Doğru İsabet-Pozitif duygular**	6 (1)	6 (1)	0,011	z:-2,549
Pozitif Duygular Reak.Süresi **	1091 (212)	1091 (231)	0,904	z:-0,121
Doğru İsabet – Negatif duygular**	6 (1)	6 (1)	0,789	z:-0,267
Negatif Duygular Reak.Süresi *	1196,42 ±231,02	1164,11 ±198,32	0,344	t: 0,95

*Independent samples t-testi. $p < 0.05$ anlamlıdır, **Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır

ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık Med: Median (Ortanca) Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

POET: Duyguların Algılanması Testi

“POET-doğru yanıtlar” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $10,7 \pm 1,84$, sağlıklı olgularda $11,2 \pm 1,1$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), (z : -1,721), **(Tablo 47)**.

“POET-ortalama doğru yanıtlar reaksiyon süresi” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $1161,72 \pm 188,07$, sağlıklı olgularda $1126,47 \pm 140,32$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), (z : -0,678), **(Tablo 47)**.

“POET-omisyon hataları” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $1,3 \pm 1,84$, sağlıklı olgularda $0,86 \pm 1,13$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), (z : -1,365), **(Tablo 47)**.

“POET-komisyon hataları” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $3,78 \pm 2,93$, sağlıklı olgularda $3,4 \pm 2,02$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), (z : -0,315), **(Tablo 47)**.

“POET-doğru yanıt -pozitif duygular” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $5,34 \pm 0,9$, sağlıklı olgularda $5,68 \pm 0,54$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre anlamlı olarak yüksek puan almışlardır. ($p= 0,011$), (z : -2,549), **(Tablo 47)**.

“POET- pozitif duygular reaksiyon süresi” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $1124,62 \pm 218,37$, sağlıklı olgularda $1093,64 \pm 150,67$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), (z : -0,121), **(Tablo 47)**.

“POET-doğru yanıt -negatif duygular” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $5,29 \pm 1,29$, sağlıklı olgularda $5,49 \pm 0,81$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$), (z : -0,267), **(Tablo 47)**.

“POET- negatif duygular reaksiyon süresi” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $1196,42 \pm 231,02$, sağlıklı olgularda $1164, \pm 198,32$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), (t : 0,95), **(Tablo 47)**.

5.6.4.9. Sözsüz akıl yürütme testi

Sözsüz akıl yürütme testi (NVRT) puan ortalamaları açısından Tablo 48’de JİA grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

Tablo 48. Katılımcıların NVRT puanlarına göre dağılımı

NVRT	OLGU (n= 79)	KONTROL (n=81)	p	z/t
	ORT± SD / Med. (ÇAA)	ORT± SD / Med. (ÇAA)		
Doğru Yanıtlar**	8 (3)	10 (3,50)	<0,001	z:-4,568
Ort. Doğru Yanıt Reak.Süresi*	4440,41 ±1328,08	4484,68 ±917,8	0,737	t:-0,245
Komisyon Hataları**	6 (5)	4 (3)	<0,001	z:-4,427
Omisyon Hataları**	0 (1)	0 (1)	0,866	z:-0,44

*Independent samples t-testi. $p < 0.05$ anlamlıdır, **Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır

ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık Med: Median (Ortanca) Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

NVRT: Sözsüz Akıl Yürütme Testi

“NVRT doğru yanıtlar” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $7,91 \pm 2,49$, sağlıklı olgularda $9,8 \pm 2,22$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre anlamlı olarak yüksek puan almışlardır. ($p = <0,001$), (z: -4,568), (Tablo 48).

“NVRT-ortalama doğru yanıtlar reaksiyon süresi” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $4440,41 \pm 1328,08$, sağlıklı olgularda $4484,68 \pm 917,8$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p > 0.05$), (t: -0,245), (Tablo 48).

“NVRT-komisyon hataları” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $6,52 \pm 2,56$, sağlıklı olgularda $4,68 \pm 2,16$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre anlamlı olarak daha düşük puan almışlardır. ($p = <0,001$), (z: -4,427), (Tablo 48).

“NVRT-omisyon hataları” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $0,47 \pm 0,80$, sağlıklı olgularda $0,46 \pm 0,67$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p > 0.05$), (z: -0,44), (Tablo 48).

5.6.4.10. Dört kısımlı sürekli performans testi

Dört kısımlı sürekli performans testi (4PCPT) puan ortalamaları açısından Tablo 49’da JİA grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

Tablo 49. Katılımcıların 4PCPT puanlarına göre dağılımı

4-PCPT	OLGU (n= 79)	KONTROL(n=81)	p	z/t
	ORT± SD / Med. (ÇAA)	ORT± SD / Med. (ÇAA)		
PART 1-Ort. Doğru yanıt reak. süresi**	382 (138)	382 (126,50)	0,387	z:-0,865
PART 2- Doğru Yanıtlar**	6 (0)	6 (0)	0,008	z:-2,656
PART 2--Ort.doğru yanıt reak. süresi*	431,06 ± 60,41	420,32 ± 66,24	0,286	t:1,071
PART 2- Hatalı yanıtlar**	0 (1)	0 (1)	0,198	z:-1,288
PART 2- Ort. Hatalı yanıt reak. süresi**	0 (432)	0(359)	0,266	z:-1,112
PART 2- Omisyon Hataları**	0 (0)	0 (0)	0,014	z:-2,453
PART 3- Doğru Yanıtlar**	14 (3)	15 (1)	0,025	z:-2,239
PART 3-Ort. doğru yanıt reak.süresi**	545 (107)	542 (204,50)	0,801	z:-0,253
PART 3 Hatalı yanıtlar**	0 (1)	0 (1)	0,011	z:-2,557
PART 3 Ort.hatalı yanıt reak. süresi**	0 (736)	0 (490)	0,007	z:-2,71
PART 3- Omisyon Hataları**	2 (3)	1 (1)	0,005	z:-2,833
PART 4- Doğru Yanıtlar**	9 (6)	12 (4)	<0,001	z:-3,552
PART 4-Ort. doğru yanıt reak. süresi**	702 (257)	714 (222,50)	0,491	z:-0,689
PART 4- Hatalı yanıtlar**	2 (2)	2 (2)	0,296	z:-1,045
PART 4- Ort. hatalı yanıt reak. süresi**	853 (648)	808 (634,50)	0,755	z:-0,312
PART 4-Omisyon Hataları**	6 (6)	4 (4,50)	0,001*	z:-3,227

*Independent samples t-testi. $p < 0.05$ anlamlıdır, **Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır

4-PCPT: 4 Kısımlı Sürekli Performans Testi

“PART 1-Ortalama Doğru Yanıtlar Reaksiyon Süresi” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $403,8 \pm 90,12$, sağlıklı olgularda $391,69 \pm 85,84$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p > 0,05$), (z: -0,865), (Tablo 49).

“PART 2-Doğru Yanıtlar” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $5,84 \pm 0,44$, sağlıklı olgularda $5,98 \pm 0,16$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek puan almışlardır. ($p = 0,008$), ($z: -2,656$), (**Tablo 49**).

“PART 2-Ortalama Doğru Yanıtlar Reaksiyon Süresi” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $431,06 \pm 60,41$, sağlıklı olgularda $420, \pm 66,24$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$), ($t: 1,071$), (**Tablo 49**).

“PART 2-Hatalı Yanıtlar” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $0,53 \pm 0,68$, sağlıklı olgularda $0,38 \pm 0,54$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$), ($z: -1,288$), (**Tablo 49**).

“PART 2-Ortalama Hatalı Yanıtlar Reaksiyon Süresi” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $208,29 \pm 260,27$, sağlıklı olgularda $163,81 \pm 232,05$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$), ($z: -1,112$), (**Tablo 49**).

“PART 2 -Omision Hataları” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $0,15 \pm 0,43$, sağlıklı olgularda $0,02 \pm 0,16$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre daha düşük puan almışlardır. ($p = 0,014$), ($z: -2,453$), (**Tablo 49**).

“PART 3 -Doğru Yanıtlar” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $15,04 \pm 11,1$, sağlıklı olgularda $14,56 \pm 2,45$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubundan göre daha düşük puan almışlardır. ($p = 0,025$), ($z: -2,239$), (**Tablo 49**).

“PART 3-Ortalama Doğru Yanıtlar Reaksiyon Süresi” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $563,53 \pm 106,07$, sağlıklı olgularda $570,78 \pm 110,65$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$), ($z: -0,253$), (**Tablo 49**).

“PART 3-Hatalı Yanıtlar” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $0,75 \pm 1,06$, sağlıklı olgularda $0,48 \pm 1,05$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre anlamlı olarak daha düşük puan almışlardır. ($p = 0,011$), ($z: -2,557$), (**Tablo 49**).

“PART 3-Ortalama Hatalı Yanıtlar Reaksiyon Süresi” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $414,8 \pm 545,22$, sağlıklı olgularda $198,43 \pm 352,01$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre daha düşük puan almışlardır. ($p = 0,007$), ($z: -2,71$), (Tablo 49).

“PART 3-Omisyon Hataları” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $2,19 \pm 2,42$, sağlıklı olgularda $1,3 \pm 2,26$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre anlamlı olarak daha düşük puan almışlardır. ($p = 0,005$), ($z: -2,833$), (Tablo 49).

“PART 4-Doğru Yanıtlar” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $9,47 \pm 3,47$, sağlıklı olgularda $11,36 \pm 3,01$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek puan almışlardır. ($p = <0,001$), ($z: -3,552$), (Tablo 49).

“PART 4-Ortalama Doğru Yanıtlar Reaksiyon Süresi” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $722,87 \pm 217,16$, sağlıklı olgularda $687,17 \pm 173,93$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), ($z: -0,689$), (Tablo 49).

“PART 4-Hatalı Yanıtlar” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $2,32 \pm 2,26$, sağlıklı olgularda $2,09 \pm 2,76$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), ($z: -1,045$), (Tablo 49).

“PART 4-Ortalama Hatalı Yanıtlar Reaksiyon Süresi” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $779,96 \pm 491,21$, sağlıklı olgularda $768,44 \pm 534,52$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), ($z: -0,312$), (Tablo 49).

“PART 4-Omisyon Hataları” puan ortalaması, JİA tanılı olgularda $6,49 \pm 3,46$, sağlıklı olgularda $4,74 \pm 3,11$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre anlamlı olarak daha düşük puan almışlardır. ($p= 0,001$), ($z: -3,227$), (Tablo 49).

5.6.5. Ana Bölüm Puanlarının ve Test Süresinin Değerlendirilmesi

Ana bölüm- ara bölüm ve test süresi puan ortalamaları açısından Tablo 50’de JİA grubu ve kontrol grubu karşılaştırılmıştır.

Tablo 50. Katılımcıların ana -ara bölüm puanları ve test süresi

CNSVS	OLGU (n= 79)	KONTROL(n=81)	p	z/t
	ORT± SD / Med. (ÇAA)	ORT± SD / Med. (ÇAA)		
ANA BÖLÜM				
NCI**	91 (19)	99 (13)	<0,001	z: -5,196
Toplam Bellek **	94 (28)	100 (18)	0,02	z: -2,498
Psikomotor Hız *	92,78± 13,38	103,75 ± 10,08	<0,001	t: -5,848
Reaksiyon Süresi *	85,32 ± 17,42	94,47 ± 15,34	0,001	t: -3,53
Bütüncül Dikkat **	89 (35)	104 (18,50)	<0,001	z: -5,535
Bilişsel Esneklik **	86 (29)	104 (22)	<0,001	z: -5,162
Yürütücü İşlevler	88 (27)	102 (22)	<0,001	z: -4,956
ARA BÖLÜM				
Çalışma Belleği **	93 (22)	106 (16,50)	<0,001	z: -3,78
Duygusal Keskinlik**	92 (22)	102 (16)	0,013	z: -2,481
Mantık **	87 (21)	97 (17)	<0,001	z:- 5,014
Test Süresi**	40 (4)	39 (4)	0,028	z: -2,204

*İndependent samples t-testi. $p < 0.05$ anlamlıdır, **Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır

JİA grubunda “nörokognitif indeks” puan ortalaması $87,92 \pm 15,25$, sağlıklı kontrol grubunda ise $99,56 \pm 8,49$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre daha yüksek puan almışlardır. ($p = <0,001$), (z: -5,196), (Tablo 50).

JİA grubunda “toplam bellek” puan ortalaması $92,35 \pm 19,16$, sağlıklı kontrol grubunda ise $99,57 \pm 14,17$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre daha yüksek puan almışlardır. ($p = 0,02$), ($z: -2,498$), (Tablo 50).

JİA grubunda “psikomotor hız” puan ortalaması $92,78 \pm 13,38$, sağlıklı kontrol grubunda ise $103,75 \pm 10,08$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre daha yüksek puan almışlardır. ($p = <0,001$), ($t: -5,848$), (Tablo 50).

JİA grubunda “reaksiyon süresi” puan ortalaması $85,32 \pm 17,42$, sağlıklı kontrol grubunda ise $94,47 \pm 15,34$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre daha yüksek puan almışlardır ($p = 0,001$), ($t: -3,53$), (Tablo 50).

JİA grubunda “bütüncül dikkat” puan ortalaması $79,61 \pm 29,09$, sağlıklı kontrol grubunda ise $101,23 \pm 12,68$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre daha yüksek puan almışlardır. ($p = <0,001$), ($z: -5,535$), (Tablo 50).

JİA grubunda “bilişsel esneklik” puan $82,46 \pm 24,53$, sağlıklı kontrol grubunda ise $101,1 \pm 12,61$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre daha yüksek puan almışlardır ($p = <0,001$), ($z: -5,162$), (Tablo 50).

JİA grubunda “yürütücü işlevler” puan $84,0 \pm 24,0$, sağlıklı kontrol grubunda ise $101,4 \pm 12,7$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre daha yüksek puan almışlardır ($p = <0,001$), ($z: -4,956$), (Tablo 50).

JİA grubunda “çalışma belleği” puan ortalaması $93,52 \pm 15,48$, sağlıklı kontrol grubunda ise $101,85 \pm 14,49$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre daha yüksek puan almışlardır ($p = 0,001$), ($z: -3,78$), (Tablo 50).

JİA grubunda “duygusal keskinlik” puan ortalaması $91,8 \pm 15,47$, sağlıklı kontrol grubunda ise $101,85 \pm 14,49$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek puan almışlardır. ($p = 0,013$), ($z: -2,481$), (Tablo 50).

JİA grubunda “mantık” puan ortalaması $85,3 \pm 16,64$, sağlıklı kontrol grubunda ise $101,85 \pm 14,49$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre daha yüksek puan almışlardır. ($p = <0,001$), ($z: -5,014$), (Tablo 50).

JİA grubunda “toplam test süresi” puan ortalaması $40,18 \pm 2,86$, sağlıklı kontrol grubunda ise $39,2 \pm 2,44$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuş olup; sağlıklı olgular, JİA grubuna göre testi daha kısa sürede tamamlamışlardır. ($p = 0,028$), ($z: -2,204$), (Tablo 50).

5.6.6. Klinik Etkenlerin Ana-Ara Bölüm Puanlarına Etkisinin İncelenmesi

Bu kısımda ana ve ara bölüm puanlarına etkisi olabileceği düşünülen parametreler tek tek ele alınmıştır. JİA grubundaki bireyler “hastalık alt tipi, hastalık aktivasyonu, kullanılan medikal tedavi türü, eşlik eden ruhsal psikopatoloji, hastalık süresi, semptom başlangıç yaşı, ilaç kullanım süresi” açısından ana-ara bölüm puanları ve test süresi karşılaştırılmıştır.

5.6.6.1. JİA hastalık alt tiplerine göre nörokognitif profil;

Ana bölüm ve ara bölüm puan ortalamalarının JİA alt gruplarına göre karşılaştırılmasına yönelik elde edilen bulgular Tablo 51’de gösterilmiştir

Tablo 51.JİA’da hastalık alt gruplarına göre ana -ara bölüm puanları

CNSVS	OLİGO. (n= 30)	POLİ. (n= 25)	EİA (n= 16)	S JİA (n= 8)	p
ANA BÖLÜM	ORT± SD / Med. (ÇAA)	ORT± SD / Med. (ÇAA)	ORT± SD / Med. (ÇAA)	ORT± SD / Med. (ÇAA)	
NCI**	97 (15,50)	89 (14,50)	73,5 (38)	90 (10,79)	0,001
Toplam Bellek**	99,5 (31,25)	94 (18)	84 (50,50)	84 (19,75)	0,183
Psikomotor Hız**	102,5 (20,50)	87 (21)	87 (13,25)	92,5 (24,5)	0,001
Reaksiyon Süresi *	89,13 ± 17,8	78,48 ± 18,45	87,5 ± 12,61	88 ± 17,64	0,124
Bütüncül Dikkat **	99 (19,5)	78 (31)	52 (59)	93,5 (17,75)	0,001
Bilişsel Esneklik **	99 (22)	82 (30)	69 (65)	87,5(18)	0,001
Yürütücü İşlevler**	100 (22,25)	82 (25)	73 (65,75)	87 (18)	0,003
ARA BÖLÜM					
Çalışma Belleği *	95,57 ± 15,09	93,56 ± 12,79	84,44 ± 18,85	96,38 ± 11,7	0,046
Duygusal Keskinlik**	100 (21,75)	90 (15)	98 (20)	88,5 (26)	0,116
Mantık *	90,47 ± 14,96	83,4 ± 14,91	76,25 ± 15,18	90 ± 18,5	0,023

*Tek yönlü ANOVA, $p<0,05$ **Kruskal Wallis $p<0,05$

İkili karşılaştırmalarda Post Hoc Bonferroni testi kullanılmıştır

ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık Med: Median (Ortanca) Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

S JİA: Sistemik tip JİA, *POLİ.: Poliartiküler, *OLİGO.: Oligoartiküler, EİA: Entezit İlişkili Artrit

“Nörokognitif indeks” puan ortalaması, Oligoartiküler JİA tanılı olgularda $95,83 \pm 11,93$, Poliartiküler JİA tanılı olgularda $83,68 \pm 12,58$, EİA tanılı olgularda $79,13 \pm 20,01$, sJİA tanılı olgularda ise $89,13 \pm 9,45$ olarak saptanmıştır. Bu dört grup arasında “NCI” yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuştur ($p = 0,001$), (Tablo 60). Poliartiküler JİA’lı ($p = 0,006$) ve EİA’lı ($p = 0,005$) olgular Oligoartiküler JİA tanılı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük puan almışlardır. Diğer alt gruplar arasında ise (Poli*EİA)-(sJİA*Oligo.)-(sJİA*Poli.)-(sJİA*EİA) anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), (Tablo 51).

“Toplam bellek” puan ortalaması, Oligoartiküler JİA tanılı olgularda $98,27 \pm 18,19$, Poliartiküler JİA tanılı olgularda $91,76 \pm 17,23$, EİA tanılı olgularda $84 \pm 25,67$, sJİA tanılı olgularda ise $88,75 \pm 12,41$ olarak saptanmıştır. Bu dört grup arasında “toplam bellek” puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$), (Tablo 51).

“Psikomotor hız” puan ortalaması, Oligoartiküler JİA tanılı olgularda $100,13 \pm 87,6$, Poliartiküler JİA tanılı olgularda $87,6 \pm 11,39$, EİA tanılı olgularda $89,06 \pm 12,21$, sJİA tanılı olgularda ise $88,88 \pm 15,24$ olarak saptanmıştır. Bu dört grup arasında “psikomotor hız” yönünden anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır. ($p = 0,001$), (Tablo 51). Poliartiküler JİA’lı ($p = 0,002$) ve EİA’lı ($p = 0,024$) olgular Oligoartiküler JİA tanılı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük puan almışlardır. Diğer alt gruplar arasında ise (Poli*EİA)-(sJİA*Oligo.)-(sJİA*Poli.)-(sJİA*EİA) anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

“Reaksiyon süresi” puan ortalaması, Oligoartiküler JİA tanılı olgularda $89,13 \pm 17,8$, Poliartiküler JİA tanılı olgularda $78,48 \pm 18,45$, EİA tanılı olgularda $87,5 \pm 12,61$, sJİA tanılı olgularda ise $88 \pm 17,64$ olarak saptanmıştır. Bu dört grup arasında “reaksiyon süresi” puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$), (Tablo 51).

“Bütüncül dikkat” puan ortalaması, Oligoartiküler JİA tanılı $94,33 \pm 18,96$, Poliartiküler JİA tanılı olgularda $73 \pm 25,69$, EİA tanılı olgularda $59,25 \pm 37,11$, sJİA tanılı olgularda ise $85,75 \pm 25,5$ olarak saptanmıştır. Bu dört grup arasında “bütüncül dikkat” puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmaktadır. ($p = 0,001$), (Tablo 51). Poliartiküler JİA’lı ($p = 0,008$) ve EİA’lı ($p = 0,003$) olgular Oligoartiküler JİA tanılı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük puan almışlardır. Diğer alt gruplar

arasında ise (Poli*EİA)-(sJİA*Oligo.)-(sJİA*Poli.)-(sJİA*EİA) bütüncül dikkat puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$).

“Bilişsel esneklik” puan ortalaması, Oligoartiküler JİA tanılı 95,13 $\pm$ 18,35), Poliartiküler JİA tanılı olgularda 75,16 $\pm$ 19,59, EİA tanılı olgularda 69,75 $\pm$ 32,78), sJİA tanılı olgularda ise 83,13 $\pm$ 21,07 olarak saptanmıştır. Bu dört grup arasında “bilişsel esneklik” puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır. ($p = 0,001$), (Tablo 51). Poliartiküler JİA’lı ($p = 0,009$) ve EİA’lı ($p = 0,003$) olgular Oligoartiküler JİA tanılı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük puan almışlardır. Diğer alt gruplar arasında ise (Poli.*EİA)-(sJİA*Oligo.)-(sJİA*Poli.) -(sJİA*EİA) anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

“Yürütücü işlevler” puan ortalaması, Oligoartiküler JİA tanılı olgularda 96,1 $\pm$ 17,89, Poliartiküler JİA tanılı olgularda 77 $\pm$ 19,17, EİA tanılı olgularda 72,31 $\pm$ 32,52, sJİA tanılı olgularda ise 83,88 $\pm$ 23,84 olarak saptanmıştır. Bu dört grup arasında “yürütücü işlevler” yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuştur ($p = 0,003$), (Tablo 60). Poliartiküler JİA’lı ($p = 0,004$) ve EİA’lı ($p = 0,03$) olgular Oligoartiküler JİA tanılı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük puan almışlardır. Diğer alt gruplar arasında ise (Poli*EİA)-(sJİA*Oligo.)-(sJİA*Poli.)-(sJİA*EİA) anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), (Tablo 51).

“Çalışma belleği” puan ortalaması, Oligoartiküler JİA tanılı 97,57 $\pm$ 15,09, Poliartiküler JİA tanılı olgularda 93,56 $\pm$ 12,79, EİA tanılı olgularda 84,44 $\pm$ 18,85, sJİA tanılı olgularda ise 96,38 $\pm$ 11,7 olarak saptanmıştır. Bu dört grup arasında “çalışma belleği” puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p = 0,046$), (Tablo 51). EİA’lı ($p = 0,030$) olgular Oligoartiküler JİA tanılı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük puan almışlardır. Diğer alt gruplar arasında ise (Oligo.*Poli.)-(Poli.*EİA)-(sJİA*Oligo.)-(sJİA*Poli.)-(sJİA*EİA) anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

“Duygusal keskinlik” puan ortalaması, Oligoartiküler JİA tanılı 95,23 $\pm$ 24,07, Poliartiküler JİA tanılı olgularda 87,36 $\pm$ 13,45, EİA tanılı olgularda 92,19 $\pm$ 21,37, sJİA tanılı olgularda ise 92 $\pm$ 15,33 olarak saptanmıştır. Bu dört grup arasında “duygusal keskinlik” puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$), (Tablo 51).

“Mantık” puan ortalaması, Oligoartiküler JİA tanılı $90,47 \pm 14,96$, Poliartiküler JİA tanılı olgularda $83,4 \pm 14,91$, EİA tanılı olgularda $76,25 \pm 15,18$, sJİA tanılı olgularda ise $90 \pm 18,5$ olarak saptanmıştır. Bu dört grup arasında “mantık” puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır ($p = 0,001$), (Tablo 51). EİA’lı ($p = 0,019$) olgular Oligoartiküler JİA tanılı olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük puan almışlardır. Diğer alt gruplar arasında ise (Oligo.*Poli.)-(Poli.*EİA)-(sJİA*Oligo.)-(sJİA*Poli.)-(sJİA*EİA) anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

5.6.6.2. Hastalık aktivasyonuna göre nörokognitif profil;

Ana bölüm ve ara bölüm puan ortalamalarının JİA hastalık aktivasyonuna göre karşılaştırılmasına yönelik elde edilen bulgular Tablo 52’de gösterilmiştir.

Tablo 52.JİA’da hastalık aktivasyonuna göre ana -ara bölüm puanları

CNSVS	HASTALIK AKTİVASYONU		p	z/t
	İNAKTİF (n= 25)	AKTİF (n= 54)		
ANA BÖLÜM	ORT± SD / Med. (ÇAA)	ORT± SD / Med. (ÇAA)		
NCI**	92 (22)	81 (25,50)	0,016	z: -2,416
Toplam Bellek **	98 (27,25)	87 (22)	0,095	z: -1,672
Psikomotor Hız*	96,43 ± 11,76	84,92 ± 13,48	0,468	t: 3,860
Reaksiyon Süresi *	88,7 ± 16,39	78 ± 14,64	0,493	t: 2,635
Bütüncül Dikkat **	91 (29)	82 (55)	0,072	z: -1,798
Bilişsel Esneklik **	89,5 (30,25)	77 (34)	0,022	z: -2,288
Yürütücü İşlevler**	92 (26,75)	78 (30,50)	0,023	z: -2,278
ARA BÖLÜM				
Çalışma Belleği *	96,11 ± 15,17	87,92 ± 14,92	0,856	t: 2,243
Duygusal Keskinlik**	98 (21)	88 (16,50)	0,006	z: -2,757
Mantık *	85,65 ± 15,78	84,56 ± 16,89	0,643	t: 0,279

*Independent samples t-testi. $p < 0.05$ anlamlıdır, **Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır

ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık Med: Median (Ortanca) Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

“Nörokognitif indeks” puan ortalaması, inaktif hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $90,8 \pm 14,11$, aktif hastalığa sahip olgularda $81,72 \pm 16,05$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “NCI” yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuş olup aktif hastalığa sahip olgular, inaktif hastalık grubuna göre daha düşük puan almışlardır. ($p= 0,016$), ($z:-2,416$), (**Tablo 52**).

“Toplam bellek” puan ortalaması, inaktif hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $94,8 \pm 18,5$, aktif hastalığa sahip olgularda $87,08 \pm 21,22$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “toplam bellek” yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$), ($z:-1,672$), (**Tablo 52**).

“Psikomotor hız” puan ortalaması, inaktif hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $96,43 \pm 11,76$, aktif hastalığa sahip olgularda $84,92 \pm 13,48$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “psikomotor hız” yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), ($t: 3,860$), (**Tablo 52**).

“Reaksiyon süresi” puan ortalaması, inaktif hastalığa sahip JİA tanılı $88,7 \pm 16,39$, aktif hastalığa sahip olgularda $78 \pm 14,64$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “reaksiyon süresi” yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), ($t: 2,635$), (**Tablo 52**).

“Bütüncül dikkat” puan ortalaması, inaktif hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $83,61 \pm 26,54$, aktif hastalığa sahip olgularda $70,96 \pm 32,86$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “bütüncül dikkat” yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), ($z: -1,798$), (**Tablo 52**).

“Bilişsel esneklik” puan ortalaması, inaktif hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $86,06 \pm 23,65$, aktif hastalığa sahip olgularda $74,68 \pm 24,68$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “bilişsel esneklik” yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuş olup aktif hastalığa sahip olgular, inaktif hastalık grubuna göre daha düşük puan almışlardır. ($p = 0,022$), ($z: -2,288$), (**Tablo 52**).

“Yürütücü işlevler” puan ortalaması, inaktif hastalığa sahip JİA tanılı $87,31 \pm 23,19$, aktif hastalığa sahip olgularda $76,84 \pm 24,77$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “yürütücü işlevler” yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuş olup aktif hastalığa sahip olgular, inaktif hastalık grubuna göre daha düşük puan almışlardır. ($p = 0,023$), ($z: -2,294$), (**Tablo 52**).

“Çalışma belleği” puan ortalaması, inaktif hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $96,11 \pm 15,17$, aktif hastalığa sahip olgularda $87,92 \pm 14,92$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “çalışma belleği” yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$), (t: 2,243), **(Tablo 52)**.

“Duygusal keskinlik” puan ortalaması, inaktif hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $96,09 \pm 16,15$, aktif hastalığa sahip olgularda $82,52 \pm 23,73$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “duygusal keskinlik” yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuş olup aktif hastalığa sahip olgular, inaktif hastalık grubuna göre daha düşük puan almışlardır. (**p = 0,006**), (z: -2,757), **(Tablo 52)**.

“Mantık” puan ortalaması, inaktif hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $85,65 \pm 15,78$, aktif hastalığa sahip olgularda $84,56 \pm 16,59$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “mantık” yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), t: 0,279), **(Tablo 52)**.

5.6.6.3. Medikal tedavi türüne göre nörokognitif profil;

Ana bölüm ve ara bölüm puan ortalamalarının JİA’da medikal tedavi türüne göre karşılaştırılmasından elde edilen bulgular Tablo 53’de gösterilmiştir.

Tablo 53.JİA’da medikal tedavi türüne göre ana -ara bölüm puanları

CNSVS	MEDİKAL TEDAVİ TÜRÜ			p
	NSAİİ+GCs (n= 12)	DMARDs (n= 38)	Biyolojik ajan (n= 29)	
ANA BÖLÜM	ORT± SD / Med. (ÇAA)	ORT± SD / Med. (ÇAA)	ORT± SD / Med. (ÇAA)	
NCI*	96,42 ± 11,02	84,61 ± 17,95	88,76 ± 11,3	0,059
Toplam Bellek *	98,58 ± 16,1	87,66 ± 22,96	95,93 ± 14,54	0,112
Psikomotor Hız *	97,92 ± 11,33	90,55 ± 14,61	93,59 ± 12,14	0,234
Reaksiyon Süresi **	98,5 (29,5)	83 (26)	88 (29,5)	0,132
Bütüncül Dikkat **	100 (18,5)	83 (59,75)	88 (26)	0,044
Bilişsel Esneklik **	102,5 (13,75)	85,5 (44,5)	84 (21,5)	0,029
Yürütücü İşlevler**	103,5 (14,75)	86 (41)	86 (21)	0,457
ARA BÖLÜM				
Çalışma Belleği **	108,5 (19)	88,5 (22,25)	96 (21)	0,006
DuygusalKeskinlik*	98,17 ± 18,88	89,71 ± 24,35	91,9 ± 11,91	0,325
Mantık **	97 (26,25)	86,5 (26)	83 (18,5)	0,307

*Tek yönlü ANOVA, $p<.05$ **Kruskal Wallis, , $p<.05$

İkili karşılaştırmalarda Post Hoc Bonferroni testi kullanılmıştır.

ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık Med: Median (Ortanca) Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

NSAİİ = nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç, GCs = glucokortikoidler DMARDs: disease modifying antirheumatic drugs (methotrexate, hydroxychloroquine, sulfasalazine, leflunomide, tacrolimus; -Biyolojik ajanlars: adalimumab, etanercept, infliximab, tocilizumab.

“Nörokognitif indeks” puan ortalaması, NSAİİ+GCs olan grupta $96,42 \pm 11,02$, DMARDs alan grupta $84,61 \pm 17,95$, biyoloji ajan alan grupta $88,76 \pm 11,3$ olarak saptanmıştır. Bu üç grup arasında “NCI” yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmaktadır. ($p = 0,059$), (Tablo 53). DMARDs tedavisi alan grup NSAİİ+GCs alan gruba göre daha düşük puan almıştır ($p = 0,049$). Diğer alt gruplar arasında ise (DMARDs / Biyolojik ajan) -(NSAİİ+GCs / Biyolojik ajan.) anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

“Toplam bellek” puan ortalaması, NSAİİ+GCs olan grupta $98,58 \pm 16,1$, DMARDs alan grupta $87,66 \pm 22,96$, biyolojik ajan alan grupta $95,93 \pm 14,57$, olarak saptanmıştır. Bu üç grup arasında “toplam bellek” puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$), (Tablo 53).

“Psikomotor hız” puan ortalaması, NSAİİ+GCs olan grupta $97,92 \pm 11,33$, DMARDs alan grupta $90,55 \pm 14,61$, biyolojik ajan alan grupta $93,59 \pm 12,14$, olarak saptanmıştır. Bu üç grup arasında “psikomotor hız” puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$), (Tablo 53).

“Reaksiyon Süresi” puan ortalaması, NSAİİ+GCs olan grupta $94,25 \pm 14,63$, DMARDs alan grupta $82,66 \pm 16,18$, biyolojik ajan alan grupta $85,1 \pm 19,27$ olarak saptanmıştır. Bu üç grup arasında “reaksiyon süresi” puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$), (Tablo 53).

“Bütüncül dikkat” puan ortalaması, NSAİİ+GCs olan grupta $96,08 \pm 17,76$, DMARDs alan grupta $73,55 \pm 33,33$, biyolojik ajan alan grupta $80,72 \pm 24,44$, olarak saptanmıştır. Bu üç grup arasında “bütüncül dikkat” puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuştur. ($p = 0,044$), (Tablo 53). DMARDs tedavisi alan JİA’lı grup NSAİİ+GCs alan gruba göre istatistiksel anlamlı daha düşük puan almıştır ($p= 0,005$). Diğer alt gruplar arasında ise (DMARDs / Biyolojik ajan) -(NSAİİ+GCs / Biyolojik ajan.) anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

“Bilişsel esneklik” puan ortalaması, NSAİİ+GCs olan grupta $99,42 \pm 12,32$, DMARDs alan grupta $78,39 \pm 27,73$, biyolojik ajan alan grupta $80,76 \pm 21,26$, olarak saptanmıştır. Bu üç grup arasında “bilişsel esneklik” puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuştur. ($p = 0,029$), (Tablo 53). DMARDs tedavisi alan JİA’lı grup NSAİİ+GCs alan gruba göre istatistiksel anlamlı daha düşük puan almıştır ($p= 0,036$).

Diğer alt gruplar arasında ise (DMARDs / Biyolojik ajan) -(NSAİİ+GCs / Biyolojik ajan.) anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

“Yürütücü işlevler” puan ortalaması, NSAİİ+GCs olan grupta $90,48 \pm 15,39$, DMARDs alan grupta $85,71 \pm 10,55$, biyolojik ajan alan grupta $86,23 \pm 17,13$ olarak saptanmıştır. Bu üç grup arasında “yürütücü işlevler” puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$), **(Tablo 53)**.

“Çalışma belleği” puan ortalaması, NSAİİ+GCs olan grupta $105,42 \pm 12,44$, DMARDs alan grupta $89,39 \pm 15,24$, biyolojik ajan alan grupta $94 \pm 14,69$, olarak saptanmıştır. Bu üç grup arasında “çalışma belleği” puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuştur ($p = 0,006$), **(Tablo 53)**. DMARDs tedavisi alan JİA’lı grup NSAİİ+GCs alan gruba göre istatistiksel anlamlı daha düşük puan almıştır ($p= 0,004$). Diğer alt gruplar arasında ise (DMARDs / Biyolojik ajan)- (NSAİİ+GCs / Biyolojik ajan.) anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

“Duygusal keskinlik” puan ortalaması, NSAİİ+GCs olan grupta $98,17 \pm 18,88$, DMARDs alan grupta $89,71 \pm 24,35$, biyolojik ajan alan $91,9 \pm 11,91$, olarak saptanmıştır. Bu üç grup arasında “duygusal keskinlik” puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$), **(Tablo 53)**.

“Mantık” puan ortalaması, NSAİİ+GCs olan grupta $91,83 \pm 17,66$, DMARDs alan grupta $84,47 \pm 17,22$, biyolojik ajan alan grupta $83,69 \pm 13,42$ olarak saptanmıştır. Bu üç grup arasında “mantık” puanı yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunmamıştır. ($p>0,05$), **(Tablo 53)**.

5.6.6.4. Ruhsal hastalık varlığına göre nörokognitif profil;

Ana bölüm ve ara bölüm puan ortalamalarının JİA’da ruhsal hastalık varlığına göre karşılaştırılmasından elde edilen bulgular Tablo 54’de gösterilmiştir.

Tablo 54.JİA’da şimdiki ruhsal hastalık varlığına göre ana -ara bölüm puanları

CNSVS	ŞİMDİKİ RUHSAL HASTALIK TANISI		p	z/t
	YOK (n= 55)	VAR (n= 24)		
ANA BÖLÜM	ORT± SD / Med. (ÇAA)	ORT± SD / Med. (ÇAA)		
NCI**	91 (26)	89 (14)	0,284	z: -1,072
Toplam Bellek *	92,31 ± 21	92,46 ± 16,35	0,216	t: 0,31
Psikomotor Hız *	94,42 ± 12,76	89,04 ± 14,27	0,681	t: -1,661
Reaksiyon Süresi *	86 ± 18,47	83,75 ± 13,55	0,262	t: -0,526
Bütüncül Dikkat **	89 (32)	82 (29,75)	0,306	z: -1,024
Bilişsel Esneklik **	87 (20,50)	86 (35)	0,345	z: -0,944
Yürütücü İşlevler*	85,22 ± 24,77	81,21 ± 21,56	0,337	t: -0,960
ARA BÖLÜM				
Çalışma Belleği *	94,65 ± 16,38	90,92 ± 13,13	0,116	t: -0,987
Duygusal Keskinlik**	102 (21)	86 (14,75)	<0,001	z: -3,909
Mantık *	85,56 ± 14,17	84,71 ± 13,48	0,194	t: -0,217

*Independent samples t-testi. $p < 0.05$ anlamlıdır, **Mann Whitney U testi kullanılmıştır. $p < 0.05$ anlamlıdır

ÇAA: Çeyrekler Arası Aralık Med: Median (Ortanca) Ort: Ortalama, SD: Standart Deviasyon

“Nörokognitif indeks” puan ortalaması, ruhsal hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $86,29 \pm 12,47$ bulunurken, ruhsal tanısı olmayan grupta $88,64 \pm 16,37$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “NCI” yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p > 0.05$), (z: -1,072), (Tablo 54).

“Toplam bellek” puan ortalaması, ruhsal hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $92,46 \pm 16,35$ bulunurken, ruhsal tanısı olmayan grupta $92,31 \pm 21$ olarak saptanmıştır.

Gruplar arasında “toplam bellek” yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$), ($t: 0,31$), **(Tablo 54)**.

“Psikomotor hız” puan ortalaması, ruhsal hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $89,04 \pm 14,27$ bulunurken, ruhsal tanısı olmayan grupta $94,42 \pm 12,76$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “psikomotor hız” yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), ($t: -1,661$), **(Tablo 54)**.

“Reaksiyon süresi” puan ortalaması, ruhsal hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $83,75 \pm 13,55$ bulunurken, ruhsal tanısı olmayan grupta $86 \pm 18,47$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “reaksiyon süresi” yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), ($t: -0,526$), **(Tablo 54)**.

“Bütüncül dikkat” puan ortalaması, ruhsal hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $77,17 \pm 28,04$ bulunurken, ruhsal tanısı olmayan grupta $80,67 \pm 29,72$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “bütüncül dikkat” yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), ($z: -1,024$), **(Tablo 54)**.

“Bilişsel esneklik” puan ortalaması, ruhsal hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $79,5 \pm 23,18$ bulunurken, ruhsal tanısı olmayan grupta $83,75 \pm 25,18$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “bilişsel esneklik” yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), ($z: -0,944$), **(Tablo 54)**.

“Yürütücü işlevler” puan ortalaması, ruhsal hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $85,22 \pm 24,77$ bulunurken, ruhsal tanısı olmayan grupta $81,21 \pm 21,56$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “yürütücü işlevler” yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), ($z: -1,024$), **(Tablo 54)**.

“Çalışma belleği” puan ortalaması, ruhsal hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $90,92 \pm 13,13$ bulunurken, ruhsal tanısı olmayan grupta $94,65 \pm 16,38$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “çalışma belleği” yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), ($t: -0,987$), **(Tablo 54)**.

“Duygusal keskinlik” puan ortalaması, ruhsal hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $80,04 \pm 21,98$ bulunurken, ruhsal tanısı olmayan grupta $96,93 \pm 16,45$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “duygusal keskinlik” yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmakta olup ruhsal hastalık tanısı olan JİA’lı katılımcılar daha düşük puan almışlardır. ($p = >0,001$), ($z: -3,909$), **(Tablo 54)**.

“Mantık” puan ortalaması, ruhsal hastalığa sahip JİA tanılı olgularda $84,71 \pm 13,48$ bulunurken, ruhsal tanısı olmayan grupta $85,56 \pm 14,17$ olarak saptanmıştır. Gruplar arasında “mantık” yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. ($p>0.05$), ($t: -0,217$), (**Tablo 54**).

5.6.6.5. Hastalık izlem süresi, tanı yaşı göre nörokognitif profil;

JİA tanı yaşı ve hastalık süresi ile nöropsikolojik test puanları arasındaki doğrusal ilişkiler değerlendirilmiş ve sonuçlar Tablo 55’de verilmiştir. Çalışmamızda CNSVS testinin ana ve ara bölüm puanları, JİA grubunun hastalık izlem süresi, tanı yaşı açısından arasındaki ilişkiye Spearman korelasyon analizi ile bakılmıştır.

Tablo 55.JİA’da hastalık izlem süresi, tanı yaşı göre ana -ara bölüm puanları

CNSVS ANA BÖLÜM PUANLARI	İZLEM SÜRESİ		TANI YAŞI	
	r	p	r	p
NCI	-0,048	0,672	-0,029	0,799
Toplam Bellek	-0,078	0,495	-0,080	0,481
Psikomotor Hız	0,131	0,248	0,029	0,797
Reaksiyon Süresi	0,041	0,723	0,125	0,272
Bütüncül Dikkat	-0,099	0,384	-0,138	0,227
Bilişsel Esneklik	-0,063	0,584	-0,085	0,458
Yürütücü İşlevler	-0,070	0,540	-0,056	0,623
ARA BÖLÜM PUANLARI				
Çalışma Belleği	-0,058	0,613	-0,123	0,282
Duygusal Keskinlik	0,262*	0,020	0,120	0,290
Mantık	-0,044	0,700	-0,148	0,194

*Spearman Korelasyon analizi ** $p<.001$, * $p<.05$*

Yapılan korelasyon analizi sonucunda hastanın semptom başlangıç yaşı (tanı yaşı) ile hiçbir nöropsikolojik test puanı arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p>0.05$), (**Tablo 55**).

Hastalık izlem süresi ile dikkat testinin alt puanlarından olan duygusal keskinlik arasında ise pozitif yönlü çok zayıf/zayıf düzeyde doğrusal ve anlamlı bir ilişki vardır ($p = 0,020$), ($r: 0,262$), (Tablo 55).

5.6.6.6. CNSVS testleriyle ve yaşam kalitesi ölçeğinin ilişkisinin incelenmesi

ÇİYKÖ puan ortalaması ile nöropsikolojik test puanları arasındaki doğrusal ilişkiler değerlendirilmiş ve sonuçlar Tablo 56'da verilmiştir. Çalışmamızda JİA'lı çocuk ve ergenlerin CNSVS test sonucu ve yaşam kalitesi alt ölçek puanları arasında yapılan korelasyon analizleri sonucunda;

Ebeveyn-ÇİYKÖ:

FSTP- NCI ($p = 0,043$, $r: 0,228^*$), toplam bellek ($p = 0,004$, $r: 0,324^{**}$), görsel bellek ($p = 0,003$, $r: 0,329^*$), psikomotor hız ($p = 0,034$, $r: 0,234^*$), reaksiyon zamanı ($p = 0,018$, $r: 0,266^*$) arasında pozitif yönde zayıf düzeyde,

PSTP- NCI ($p = 0,017$, $r: 0,267^*$), bütüncül dikkat ($p = 0,030$, $r: 0,244^*$) ve yürütücü işlevler ($p = 0,033$, $r: 0,241^*$) arasında pozitif yönde zayıf düzeyde,

ÖTP- NCI ($p = 0,001$, $r: 0,368^{**}$), bütüncül dikkat ($p = 0,005$, $r: 0,312^{**}$) ve yürütücü işlevler ($p = 0,004$, $r: 0,320^{**}$) ile pozitif yönde zayıf düzeyde,

ÖTP-Toplam bellek ($p = 0,015$, $r: 0,273^*$), psikomotor hız ($p = 0,028$, $r: 0,247^*$), reaksiyon zamanı ($p = 0,017$, $r: 0,268^*$), bilişsel esneklik ($p = 0,013$, $r: 0,279^*$), duygusal keskinlik ($p = 0,026$, $r: 0,250^*$), çalışma belleği ($p = 0,043$, $r: 0,228^*$) arasında pozitif yönde zayıf düzeyde doğrusal ve anlamlı bir ilişki vardı.

Çocuk- ÇİYKÖ:

ÖTP-Bütüncül dikkat ($p = 0,032$, $r: 0,242^*$), bilişsel esneklik ($p = 0,043$, $r: 0,228^*$), duygusal keskinlik ($p = 0,041$, $r: 0,230^*$), çalışma belleği ($p = 0,043$, $r: 0,228^*$) ve yürütücü işlevler ($p = 0,043$, $r: 0,228^*$) arasında pozitif yönde zayıf düzeyde,

FSTP-Çalışma belleği ($p = 0,028$, $r: 0,247^*$) ve bilişsel esneklik ($p = 0,052$, $r: 0,219^*$) ve yürütücü işlevler ($p = 0,042$, $r: 0,229^*$) arasında pozitif yönde zayıf düzeyde doğrusal ve anlamlı bir ilişki vardı.

Bulgular Tablo 56'da özetlenmiştir.

Tablo 56.JİA’lı katılımcılarda CNSVS ile ÇİYKÖ ilişkisinin incelenmesi

CNSVS	ÇOCUK-ÇİYKÖ					
	FSTP		PSTP		ÖTP	
	r	p	r	p	r	p
NCI	0,201	0,075	0,083	0,465	0,217	0,54
Toplam Bellek	0,014	0,905	0,150	0,186	0,115	0,315
Psikomotor Hız	0,129	0,255	0,001	0,995	0,112	0,324
Reaksiyon Zamanı	0,114	0,317	0,116	0,307	0,173	0,127
Bütüncül Dikkat	0,215	0,057	0,132	0,245	0,242*	0,032
Bilişsel Esneklik	0,219*	0,052	0,061	0,592	0,228*	0,043
Yürütücü İşlevler	0,229*	0,042	0,053	0,643	0,228*	0,043
Çalışma Belleği	0,247*	0,028	0,380	0,738	0,228*	0,043
Duygusal Keskinlik	0,196	0,840	0,122	0,284	0,230*	0,041
Mantık	0,038	0,743	0,118	0,299	0,119	0,298

CNSVS	EBEVEYN-ÇİYKÖ					
	FSTP		PSTP		ÖTP	
	r	p	r	p	r	p
NCI	0,228*	0,043	0,267*	0,017	0,368**	0,001
Toplam Bellek	0,324**	0,004	0,029	0,797	0,273*	0,015
Psikomotor Hız	0,238*	0,034	0,154	0,175	0,247*	0,028
Reaksiyon Zamanı	0,266*	0,018	0,122	0,284	0,268*	0,017
Bütüncül Dikkat	0,153	0,178	0,244*	0,030	0,312**	0,005
Bilişsel Esneklik	0,147	0,197	0,213	0,059	0,279*	0,013
Yürütücü İşlevler	0,185	0,102	0,241*	0,033	0,320**	0,004
Çalışma Belleği	0,155	0,173	0,145	0,203	0,228*	0,043
Duygusal Keskinlik	0,079	0,487	0,207	0,067	0,250*	0,026
Mantık	0,005	0,963	0,096	0,402	0,138	0,226

*Spearman korelasyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ * $p < 0,01$ ***

ÇİYKÖ: Çocuklar İçin Yaşam Kalitesi Ölçeği. FSTP: Fiziksel sağlık toplam puanı. PSTP: Psikososyal sağlık toplam puanı. ÖTP: Ölçek toplam puan

6. TARTIŞMA

JİA, çocukluk çağında en sık görülen, kronik eklem iltihabı ile karakterize, fiziksel yeti yitiminin önemli bir nedenini oluşturan; idiyopatik ve otoimmün romatolojik bir hastalıktır (3,26,163). JİA çocuk ve gençlerde hem akut dönemde hem de uzun süreli izlemde, tam iyileşme olmasından uzun süreli yetersizlik oluşturmaya kadar değişken ve geniş yelpazede olan klinik bir dağılım sergilemektedir. Kronik ve ağrılı bir hastalık olan JİA'da meydana gelen sakatlıklar ve fiziksel sınırlamalar nedeniyle bireyler çok sayıda güçlükle mücadele etmek zorundadır. Kronik hastalık sürecindeki bu güçlükler hastalığın prognozunu ve tedavisini etkileyebilecek olumsuz psikososyal sonuçları da beraberinde getirmektedir (7). Bu hasta popülasyonunda planlanan çalışmalar sadece hastalığın fiziksel etkilerine değil, psikososyal alanlarına da odaklanmalıdır (170).

JİA'lı çocuk ve ergenlerde hastalığın bilişsel, ruhsal ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin araştırılması hastalığın seyrini yordayıcı olması açısından oldukça önemlidir. Bu yüzden araştırmamızda hastalığın kapsamlı bir şekilde anlaşılması için JİA multi-disipliner bir şekilde ele alınmıştır. Bu nedenle, çalışmamızda; JİA'lı çocuk ve ergenlerin bilişsel performansını sağlıklı kontrol grubuna kıyasla değerlendirerek; bilişsel işlev bozukluğu örüntüsünü ve yürütücü işlevlerdeki olası farkları ortaya koymak hedeflenmiştir. Ayrıca; JİA hasta popülasyonunda hastalıkla ilişkili klinik faktörlerin bilişsel performans üzerine muhtemel etkileri de bilinmemektedir. Bu yüzden hastalıkla ilişkili klinik değişkenlerin bilişsel profile olan etkisi, bu hasta popülasyonundaki ruhsal bozukluk tanı sıklığı, yaşam kalitesi profili ve son olarak da yaşam kalitesi ile bilişsel işlevler arasındaki ilişkisinin incelemesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda dahil olan örneklemin, çalışma için belirlenen evreni başarılı bir şekilde temsil ettiğini düşünmekteyiz. JİA hastalık sürecinin bireylerdeki nörokognitif profil, psikiyatrik bozukluk ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini araştırdığımız bu çalışmada örneklemimiz 79 olgu, 81 sağlıklı bireyden oluşmaktaydı. Sistemde kayıtlı Pamukkale Üniversitesi Çocuk Romatoloji polikliniğinde 2009-2020 yılları arasında takipli, ILAR (28,571) tanı kriterlerine göre bir pediatrik romatolog tarafından JİA teşhisi konulmuş, düzenli aralıklarla takip edilen toplam 79 JİA'lı çocuk ve ergen çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda; hem etnik köken olarak riskin yüksek olduğu coğrafyadaki bölge hastanesinde, hem de akraba evliliğinin yüksek olduğu bir popülasyonda sürdürülmesi nedeniyle yüksek örneklem sayısına ulaştığımız

düşünülmektedir. Ayrıca çalışmaya katılan 79 JİA tanılı katılımcının evrenin yaklaşık %50'sini oluşturması (toplam kayıtlı hasta sayısı: 162), bu oranın evreni temsil etmesi bakımından yeterli olduğunu gösterir niteliktedir.

Katılımcıların sosyodemografik bilgileri elde edilmiş, JİA tanılı olguların hastalığa ilişkin klinik verileri incelenmiştir. Yapılandırılmış görüşme ve ölçekler aracılığıyla, katılımcıların aktif psikopatoloji varlığı, düzeyi ve yaşam kalitesi skorları değerlendirilmiştir. CNSVS ile bilişsel profil farkları ortaya konulmuştur ve katılımcıların bilişsel işlevleri incelenmiştir. Elde edilen veriler ilgili başlıklar altında mevcut literatür bilgileri ışığında 4 ana başlık altında tartışılmıştır.

1) Sosyodemografik özellikler, 2) JİA ve yaşam kalitesi, 3) JİA ve eşlik eden psikiyatrik tanılar ve 4) JİA ve nörokognitif profil

6.3. SOSYODEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Çalışmamızda JİA tanısına sahip çocuk ve ergenler ve katılımcıların aileleri sosyodemografik özellikleri bakımından sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

Alanyazın incelendiğinde gelişimsel nöropsikolojide yapılan araştırmalarda, yaş grupları arasında bilişsel performans farklılıkları olması nedeni ile örneklem seçilirken yaş ve cinsiyet gibi demografik özelliklerin eşleştirildiği görülmektedir (396,572–574). JİA grubuna alınan çocuklar yaş ve cinsiyet özelliklerine bakılmaksızın çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubuna alınan çocuklar ise olgu grubu ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiştir. 7-18 yaşlar arasındaki çocuk ve gençleri aldığımız çalışmada yaş ortalaması, JİA çocukların bulunduğu olgu grubunda $12,82 \pm 3,26$ ve kontrol grubunda ise $12,26 \pm 2,91$ olarak bulunmuştur. Yine katılımcıların cinsiyet açısından bulguları benzerdi. Sonuç olarak çalışmamızda katılımcılar seçilirken yaş ve cinsiyet açısından grupların eşleştirilmiş olması; belirlenen nöropsikolojik test performansına yaşı ve cinsiyetin etkisini dışlamamızı kolaylaştırmıştır.

Katılımcıların doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası özellikleri değerlendirildiğinde, hiçbirinde doğum komplikasyonu ve asfiksi öyküsü bulunmadığı ve doğum şekli yanı sıra diğer özellikler (gebelikte hastalık öyküsü, doğum zamanı, doğum ağırlığı, kuvözde kalma öyküsü) bakımından, gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür. Olgu ve kontrol grubundaki katılımcıların yürütücü işlevler üzerine etkisi bilinen preterm doğum (575), düşük doğum ağırlığı (576) gibi

parametreler açısından benzer olması karıştırıcı değişkenleri kontrol edebilmek açısından olumlu görünmektedir.

Alanyazındaki çalışmalarda ailelerin sahip olduğu sosyoekonomik düzeyin (577–580) ve ebeveynlerinin eğitim düzeylerinin (581–583) çocukların yürütücü işlev becerileri üzerine önemli bir etkisinin olabileceği bildirilmiştir (425,492,520–524). Çalışmamızda yer alan iki grubun-ebeveynlerinin yaş, eğitim düzeyleri, sosyoekonomik durumu, meslek, kronik fiziksel hastalık gibi tanımlayıcı veriler açısından benzer olması psikiyatrik bozukluk ve yürütücü işlevler üzerine etkisi olduğu bilinen bu karıştırıcı faktörlerin etkisinin dışlanması bakımından oldukça önemlidir.

✓ **Aile Yapısı;**

Olgu ve sağlıklı kontrollerin aileleri incelendiğinde “kardeş sayısı” ve “aile yapısı” gibi parametreler açısından birbirinden anlamlı şekilde farklı olduğu görülmüştür. Her iki grup incelendiğinde; JİA’lı katılımcıların aile yapılarında geniş aile yapılanmasının ve ailedeki çocuk sayısının daha fazla olduğu görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubunda ise çekirdek aile yapılanmasının baskın ve ailedeki çocuk sayısının ise JİA grubundan daha düşük olduğu dikkat çekmektedir.

Çalışmamızdaki katılımcıların aile yapısındaki bu farklılık; çalışmayı gerçekleştirdiğimiz üniversite-hastanesinin JİA gibi zor ve kronik bir hastalık sürecini yönetebilecek bölgedeki 3. basamak tek merkez olması, ayrıca geniş aile kültürünün devam ettiği kırsal kesim bölgelerinden ve farklı illerden gelen JİA hasta grubuna dahil olan katılımcılar tarafından daha çok tercih edilmesi olabilir. Çünkü JİA gibi kronik hastalıklarda; uzun süren hastalık yönetiminin zor olması, tedavi ve takibinin uzmanlık gerektirmesi, ileri tetkiklerin belirli periyodlarla yapılma gerekliliği, yine riskli işlemlerde girişimden kaynaklanabilecek olası bir olumsuzlukta kısa sürede etkili hizmeti sağlayabilmesi nedeniyle üçüncü basamak sağlık hizmeti veren üniversite hastaneleri daha çok tercih edilmektedir (241). Öte yandan şehirde ikamet etmenin sağlık kuruluşlarına ulaşım kolaylığı sağlamanın etkisinin olabileceği, sağlıklı kontrol grubunu oluşturan; genel pediatri polikliniğe non-spesifik nedenlerle başvuran ailelerin ulaşım ve sağlık koşulları bakımından 3. basamak merkeze daha rahat erişim sağlayabildikleri ve genelde şehir merkezinden başvuruların gerçekleşmesi gibi nedenlerden dolayı çalışmamızda aile yapısı ve çocuk sayısında farklılık olabileceği düşünülmüştür.

✓ Kardeş ve Ev Uyum;

Çalışmamızda ebeveynler tarafından bildirilen çocuk ve ergenin “kardeş uyumu” ve “ev uyumu” ile ilgili zorlukları açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu yönüyle sonuçlarımız literatürdeki bulgulardan oldukça farklıdır.

Kronik hastalığı olan bir kardeşe sahip olmak ailedeki diğer çocukların psikolojik sağlığı ve iyilik hali için olumsuz bir etki oluşturmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışma sonuçları, kronik hastalıkların sağlıklı kardeşler üzerinde önemli psikopatolojik etkileri olduğu, sağlıklı çocukların uyumunun bozulduğu şeklindedir (584–586). JİA’da hastalık sürecinden sadece çocuk değil, aynı zamanda ebeveynler, sağlıklı kardeşler ve aile üyeleri arasındaki ilişki de etkilenmektedir (587). Sağlıklı kardeş, hasta kardeşi tanıdıktan sonra kendisini hiç alışkın olmadığı bir sürecin içinde bulmaktadır. Yapılan çalışmalarda birden fazla çocuğu olan ailelerde; JİA’nın sağlıklı kardeşler üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu; kardeşlerin JİA tanılı kardeşlerinin yaşadıkları zorlukları gördüğü ve hastalığı anlamlandırmakta zorlandığı görülmüştür (587). Yine sağlıklı kardeşler potansiyel olarak unutulmuş, önemsenmeyen ve ihmal edilmiş çocuklar haline gelebilmekte, bütün bunlar yüzünden hayal kırıklığına uğrayıp kendilerini incinmiş hissedebilmektedirler (587). Bununla birlikte, kronik hastalık nedeniyle ebeveyn tutulumlarındaki farklılıklar kaçınılmaz olduğundan, sağlıklı kardeşler tarafından kızgınlık ve öfke deneyimlenebilmektedir (588). Sonuç olarak sağlıklı kardeşlerin, kronik hastalık konusunda bilgi eksikliği, benzer hastalıklara karşı kendilerini savunmasız hissetmeleri, hasta kardeşinin arkadaşlığının kaybı ve yaşamı konusunda endişeleri nedeniyle kardeşleri hakkında karışık, öfkeli, yalıtılmış hissedebileceği ve bu durumun ise kardeş ilişkilerini ve uyumunu bozabileceği ileri sürülmektedir (207). Öte yandan JİA’lı çocukların penceresinden bakıldığında; hastalar çoğu erkek ve kız kardeşlerinin kendilerinden daha az ilgi gördüğünü kabul etmekte, özellikle fiziksel zorluklarından kaynaklı kardeşleriyle oyunlara katılamadıkları zaman kardeşlerinin kendileri ile empati yapamadığını, yine sağlıklı kardeşlerinin hastalıklarını anlamada güçlük yaşadığını ifade etmektedir. Bütün bu nedenlerle kronik artritli bireyin kardeş ilişkileri olumsuz etkilenebilmektedir (217).

Çalışmamızda, literatürün aksi yönünde bulguladığımız kardeş uyumu ve ev uyumu açısından farklılık olmamasının birçok nedeni olabilir. Bu durumun sebeplerinden birisi JİA grubunda daha yaygın olarak tespit ettiğimiz geniş aile yapılanması olabilir. Geniş aile ortamında bulunan babaanne, anneanne, dede, amca, hala gibi çocuğun ebeveynleri dışındaki diğer aile bireylerinden gelen destek, sağlıklı kardeşler ve genel aile üzerinde hastalık kaynaklı olumsuz deneyimleri azaltabilir; aile içi bağların ve otoritenin hala sağlam olmasını sağlayarak kronik hastalığı olan bireylerde sosyal ve duygusal uyumu kolaylaştırabilir. Zira, kardeş uyumu aile çevresi ilişkili değişkenlere de bağlıdır ve ailedeki işlevsellik ve iletişimin kalitesi kardeş uyumunu belirleyen çok önemli bir faktördür. Yine JİA'lı çocukların psikolojik esnekliği, öz-yeterliği ve sosyal destek algıları da bu sonuca katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca çalışmamızdaki bu farklılığın nedeni aile-kardeş-çocuk iletişimini ve/veya ailenin özelliklerini daha objektif olarak değerlendirmemizi sağlayacak olan standardize edilmiş bir ölçek kullanmamamızla ilişkili olabilir. Hasta ve kardeşinin birbiri ile olan ilişkisini, bu ilişkinin özelliklerini ve kalitesini sorgulayan ölçeklerin kullanılması ailesel faktörlerin daha objektif olarak ortaya konulmasını sağlayacaktır.

✓ **Akran Uyumu**

Çalışmamızda ebeveynler tarafından bildirilen çocuk ve ergenin “akran uyumu” ile ilgili zorluklar açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmış olup; JİA'lı çocuk ve ergenlerin akran ilişkilerinde daha fazla zorluk yaşadığı tespit edilmiştir.

Yapılan araştırmalar JİA'dan etkilenen çocukların yaşıt ilişkilerinde birçok zorluk yaşadığını bildirmiştir (6,192). Genel olarak JİA'lı bireyler, sağlıklı akranlarına kıyasla sosyal ilişkilerinde daha fazla sorun yaşamakta, daha fazla akran baskısına maruz kalmakta ve daha az akran desteği almaktadır (192). Artritli çocuklar akranlarıyla sosyal uyum sorunu yaşamakta, akranları arasındaki popülerliğin ve akranları ile yapacağı etkinliklerin azalacağından korkmaktadır. JİA gibi kronik hastalık süreciyle erken dönemde karşılaşan bireyler motor kontrol ve sosyal yeterliliği kazanmakta yaşıtlarına göre daha fazla zorluk çekmekte ve bu durum hastalıktan etkilenen bireyin kendisini farklı ve yetersiz hissetmesine neden olabilmektedir. Öte yandan sağlıklı akranlar da farklı olana karşı acımasız davranabilmekte, böylelikle artritli çocuklar akranlarına karşı

artmış düşmanlık sergileyebilmektedir (191,192,230,233). Ayrıca hastalık semptomlarında artış (sık hekim ziyaretleri ve hastane yatışları, öngörülemeyen atak dönemlerinin varlığı, fiziksel sakatlıkları) (217) çocuğun okul aktivitelerine ve sosyal etkinliklere katılımını kısıtlamakta ve bu durumun bir sonucu olarak hasta çocukların daha az arkadaşı olabilmektedir (26,161,176,194,231). Öte yandan literatürde JİA'nın akranlarla birlikte olma yeteneğini olumsuz etkilemediğini (231), yine JİA'lı çocukların sosyal kabul, sosyalleşme, saldırganlık veya sosyal izolasyon bakımından sağlıklı sınıf arkadaşlarından farklı olmadığını ileri süren çalışmalarda mevcuttur (193).

Çalışmamızda, JİA tanısı olan çocukların akran ilişkilerinde daha fazla zorluk yaşadıkları bulgusu önceki literatür bilgileri ile tutarlılık göstermektedir (192,194,210,230–232). Ancak çalışmamızda akran uyumunun sadece ebeveyn penceresinden değerlendirilmiş olması, öğretmen ve bireyin kendisinden bilgi alınmamış olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir

✓ **Okul Uyum**

Çalışmaya aldığımız hastaların tümü okula devam etmekte olan çocuklardır. Çalışmamızda, çocuk ve gençlerin okul uyumu, “okul başarısı” ve “ödev yapabilme becerileri” temel alınarak sorgulanmıştır. Ebeveynler tarafından bildirilen sonuçlar incelendiğinde olgu ve kontrol grupları arasında okul başarısı açısından anlamlı farklılık saptanmış olup; JİA'lı çocuk ve ergenlerin genel olarak okul başarı düzeyi daha düşük olarak bulunmuştur. Yine JİA'lı olguların sağlıklı akranlarından farklı olarak ödev yapma açısından daha kötü performans sergiledikleri ortaya koyulmuştur. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak JİA grubunda daha fazla okul uyumu sorunu bildirilmiştir (26,161,176).

Literatürde birçok çalışmada JİA'lı çocuk ve ergenlerin okula geri dönüş sürecinde birçok zorlukla karşı karşıya geldiği ve okul uyumunun bu popülasyonda bozulabildiği bildirilmiştir. Çocukluk çağında artrit tanısının akademik başarıyı nasıl etkilediğine yönelik yapılan çalışmaların önemli bir kısmında JİA ile akademik başarı arasında olumsuz bir ilişki olduğuna yönelik bulgular elde edilmiştir. JİA'dan etkilenen bireylerin hastalıklarına bağlı ağrı ve sıkıntılardan dolayı ders çalışmakta güçlük çektikleri ve sağlıklı akranlarına göre akademik başarılarının daha kötü olduğu saptanmıştır (26,161,176). JİA'nın eğitim üzerine etkisi çok yönlüdür. Artritli öğrenciler

genellikle ağrı yüzünden kötü uyku düzenine sahiptir. Eklem sertliğinin geçmesi ve ilaç almaya yönelik uzun bir sabah rutini olan artritli çocukların günlük yaşama dahil olabilmesi için genellikle normalden daha erken uyanmaları gerekmektedir. Kötü bir gece uykusundan sonra öğrenciler yorgun olmakta ve okulda derslere konsantre olma konusunda zorluk yaşamaktadırlar. Büyük bir çoğunluğunun aktif hastalık döneminde sık hastane yatışları ve hekim ziyaretlerinden dolayı okul devamsızlıkları olmakta ve bu durum akademik sorunları şiddetlendirmektedir. Yine bireylerin el eklemlerinin etkilenmesi sonucu, kalem tutmak veya uzun süreler boyunca yazı yazmak acı verici olacaktır ve bu durum hasta çocuğun sınıf çalışmasını zamanında tamamlamasını zorlaştıracaktır (216). Gelişimin erken evrelerinde bağışıklık sisteminin aktivasyonu, genetik yatkınlık ve otoimmünite gibi bilinmeyen birçok mekanizma nedeniyle bu popülasyonda DEHB riski artmakta (223–225); sonuç olarak bireyler normal toplumdan daha fazla dikkat ve öğrenme problemleri yaşamaktadır. İşte bütün bunlar kronik artritli bireylerin okul uyumunu güçleştirmektedir (26,161,176).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak JİA grubunda daha fazla okul uyumu sorunu (daha az ödev yapabilme becerisi, daha düşük ders başarısı) bildirilmiştir. Bu sonuçlar JİA gibi erken yaşta kronik hastalık süreci ile mücadele eden çocuklarda hastalık yükünün getirdiği zorluklar nedeniyle okul uyumunun bozulacağını gösterir niteliktedir. Kronik sağlık sorunları bireyin eğitim yaşantısını ve okul başarısını olumsuz etkileyebilmektedir (26,161,176). Yine, JİA'nın nörokognitif fonksiyonları kesin olarak bilinmeyen bir nedenle olumsuz etkiliyor olması da, akademik alanda bireylerin daha çok zorluk yaşamasıyla ilişkili olabilir (25). Çalışmamızdaki örnekleme JİA'lı olguların, şimdiki ve yaşam boyu dönemde; kontrol grubundan daha fazla DEHB tanısına sahip olması da, bireylerin okul uyumunda zorluklara ve akademik başarılarının daha düşük olmasına katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca çalışma sırasında JİA'lı 79 olgununun 25'inde (%31,6) aktif hastalık evresinde hastalık kliniği tespit edilmiş olup, aktif hastalık durumundaki katılımcıların değerlendirilme esnasında hastane yatışının olması nedeniyle okula devam sorunu yaşadıkları dikkat çekmiştir. JİA gibi kronik bir hastalık eşlik eden birçok zorluk yine aktif hastalık evresindeki çocukların son 2-3 haftadır hastane yatışları veya hastaneye kontrole gitmeleri nedeniyle okula devam edememeleri ve ödev yapamamaları; çocukların okuldaki işlevselliği ile ilgili daha başarısız olmasına katkıda bulunmuş olabilir.

✓ **Ailede Ruhsal bozukluk**

Çalışmamızda ailedeki psikiyatrik hastalık açısından olgu ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık saptanmış; JİA grubunda ailede ruhsal bozukluk tanısının daha sık olduğu görülmüştür. Bu yönüyle bulgularımız literatürle uyumludur (125,126,208,127–129,189,194,203,205,206).

JİA, diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi hem çocuk ve hem de aile üzerinde önemli psikososyal etkiler oluşturabilmektedir. Önceki literatür bulguları incelendiğinde JİA'lı çocukların ailelerinde daha fazla stres ve psikolojik belirti gözlemlendiği, birincil bakım verenlerin -özellikle annelerin- sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek psikiyatrik hastalık tanısına sahip oldukları ve annenin aile içindeki uyumun bozulabildiği görülmüştür (125,126,208,127–129,189,194,203,205,206).

Çalışmamızda da JİA grubunda ailelerde ruhsal bozukluk tanısının daha sık olması literatürle benzerlik göstermektedir. Erken yaşta kronik hastalıklarla karşılaşmanın birincil bakım veren üzerinde psikososyal yükü artırması, yine ailelerin hastalıktan etkilenen çocuklarının bakımını, hastalık yöntemini yaparken güçlük çekmesi ve çocuklarının sağlığı hakkındaki endişeleri, ebeveynlerde tükenmişlik yaratabilir. Aile bütünlüğünün ve işlevselliğinin bozulması, ebeveyn rollerindeki değişimler, ebeveynlerin ortaya çıkan hastalık nedeniyle çaresizlik, yalnızlık ve suçluluk duyguları yaşaması, öfke ve üzüntüleriyle başa çıkamamaları söz konusudur. Yine psikodinamik kurama göre bütün anne babalar daha çocukları doğmadan onlarla ilgili hayaller kurmakta, planlar yapmakta ve idealize ettikleri çocuğun sağlıklı ve mutlu bir şekilde büyümelerini istemektedirler. Ancak kronik hastalığı olan bir çocuğa sahip olup da zamanla iyileşmesini bekledikleri bu hastalığın artık çocuklarının yaşamının bir parçası haline geleceğini anladıkları zaman bu arzuları bir engellenme ile karşılaşmaktadır. Artık ebeveynler çocuklarının bu hastalıkla yaşaması gerektiği ve tam olarak bu hastalıktan kurtulmanın zor olduğu gerçeğiyle yüzleştiklerinde, çocuklarının akranları gibi bütün potansiyellerini ortaya koyabileceği görüşü yok olmaktadır. Sonuç olarak ebeveynlerde 'idealdeki çocuğun' yavaş yavaş öldüğü, umutsuzluk duygularının var olduğu, bir yas süreci gün yüzüne çıkmaktadır (589). Dolayısıyla annenin ruhsal sıkıntıları, birincil bakım verenin tükenmişliğinin ruhsal durumuna etkisiyle açıklanabileceği gibi, hayal edilen sağlıklı bebek imajı kaybının yasının ve toplumun bakım vereni -özellikle anneyi- hastalıklardan sorumlu tutan suçlayıcı tutumunun bir yansıması olabilir. Bu durum aile

üyelerini çoğu zaman hem duygusal açıdan tükenmişlik hem de yoğun bir iş yükü altında bırakmaktadır. Değişmez seyirli hastalıklarda aile bireylerinde tükenmişlik ortaya çıkabilmektedir. Yineleyici / düzensiz seyirli hastalıkların ne zaman alevleneceği belli olmadığından aileler için kriz durumunun tekrarlanması zorlayıcı olabilmektedir. Bulgularımızda JİA'lı katılımcıların ailesinde daha fazla saptanan ruhsal bozukluk öyküsünün varlığı bu hasta popülasyonunda planlanan tedavi ve müdahalelerin çocuk ve aile merkezli olması gerektiğinin önemini göstermiştir. Hastaların ve ailelerinin kronik hastalığın tedavi süreçlerine özgü zorlukları, tedavi maliyeti nedeniyle yaşayabilecekleri ekonomik güçlükler, kırsal kesimden gelen aileler için zor ulaşım şartları, sosyal destek sistemlerinin yeterli olup olmaması gibi birçok parametre hasta çocuk ve ailesinin uyum kapasitesini zorlayabilecek etkenlerdir. Bu parametreler gelecek çalışmalarda araştırılmalıdır.

✓ JİA Tanımlayıcı Veriler

JİA ile ilgili yapılan çalışmalarda en erken görülme yaşı infant dönemi olarak bildirilmiş olup, genelde altı aydan önce nadiren görülmektedir. Yapılan farklı çalışmalarda başlangıç yaşı ortalama 4,1 yıl ile 10,3 yıl arasında değişmektedir. En düşük yaş ortalaması sJİA alt grubuna aittir (13,590). Hastalık genelde 1-3 yaşlarında ve 9 yaşında olmak üzere 2 dönemde pik yapmaktadır. Oligoartiküler JİA, RF-Negatif Poliartiküler JİA ve sJİA daha yoğunlukta 1-5 yaşlarında görülmektedir. RF-Negatif Poliartiküler JİA ikinci pikini daha çok adolesan dönemde yaparken, RF-Pozitif Poliartiküler JİA ve EİA 9-13 yaşları arasında, Psöriyatik artrit ise okul öncesi dönemde pik yapmaktadır (3,81). Çalışmamızda hastalığın başlangıç $10,03 \pm 3,59$ yıl olarak bulunmuştur. En küçük başlangıç yaşı sJİA'da (2 yıl), da en büyük yaşı ise EİA'da (17 yıl) saptanmıştır. Kasapçopur ve ark.'nın (2004) yaptıkları çalışmaya göre en düşük tanı yaş ortalaması çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde sJİA'lı grupta saptanmış olup, bulgularımız diğer pediatrik serilerle uyumludur (591).

JİA hastalığı süresi çocuklarda 3 ay ile 15 yıl arasında ve yetişkinlerde ise 10 ila 27 yıl arasında değişmektedir (152,173,332,221,222,248,251,295,312,314,325). Çalışmamızda JİA hastalık süresi ortalama $33,08 \pm 20,22$ ay olarak saptanmış, önceki araştırma sonuçlarıyla benzer olduğu görülmüştür. Çalışma grubunda en az hastalık süresi 2 ay, en fazla hastalık süresi 96 ay olarak bulunmuştur.

JİA ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda saptanan önemli bulgulardan birisi de hastalığın dağılımının, cinsiyet dağılımının ve alt gruplarının özellikle farklı etnik gruplarda ve sosyoekonomik düzeylerde değişkenlik göstermesidir. Amerika ve Avrupa gibi gelişmiş ülkelerde yapılan batı toplumlu çalışmalarda (42,45,53–58); kızlar erkeklerden daha fazla etkilenirken, gelişmekte olan ülkelere gelen raporda (60–62), erkekler ve kızlar eşit derecede risk altındadır ve hatta bazı durumlarda erkekler daha sık etkilenmektedir. Çalışmalarda %54 ile %78 gibi değişen oranlarda kız cinsiyet belirtilmiştir (12,13,590,592–594). Bizim çalışmamızda ise 79 JİA tanılı olgunun %63,3'ü kız, %36,7'si erkek bireyden oluşmaktaydı. Bir çalışmada JİA hasta popülasyonunda K/E oranı 1,45 olarak bildirilmiştir (595). Çalışmamızda bu çalışmaya yakın bir oranla kız: erkek oranı yaklaşık olarak 1,8 olarak tespit edilmiştir.

Batı Avrupa popülasyonunda yapılan çalışmalarda JİA'lı hastalarının çoğunluğunu Oligoartrit JİA hastalarının oluşturduğu, bunu sırasıyla RF-Negatif Poliartiküler JİA'nın ve EİA'ların izlediği bildirilmektedir (42,45,53–58,60,63). RF-Pozitif Poliartiküler JİA ve sJİA'nın görülme sıklığı ise daha düşük olarak saptanmıştır (275,596,597). Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada Oligoartiküler tip JİA en çok görülen alt grup olarak tespit edilmiştir (598). Yine literatürde Minden ve ark.(181) tarafından yapılan bir çalışmada JİA alt tipleri sırasıyla %40 Oligoartiküler, %14 Poliartiküler, %15 EİA, %14 sJİA grubu oluşturmaktadır (279). Bizim çalışmamızda yer alan JİA'lı katılımcıların %38'i Oligoartiküler JİA, %31,6'sı Poliartiküler JİA, %20,3'ü EİA, %10,1'i ise sJİA tanısı ile izlenmekteydi. Bu yönüyle çalışmamız Türk ve batı toplumlarında daha önce yapılan çalışmalara benzerlik göstermektedir (27,51,599–604).

JİA'nın heterojen olması ve klinik seyrinin değişken olması nedeni ile hastalık aktivitesini değerlendirmede tek bir klinik veya laboratuvar parametre mevcut değildir. JİA'da hastalık aktivitesini değerlendirmek için birçok global aktivite indeksi bulunmaktadır. JİA'lı çocuklarda hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde JİA'ya özgü JADAS (558) ve WALLECE (605) skorlama sistemi geliştirilmiştir. Klinik pratikte hastalık aktivasyonunu değerlendirmek için JADAS-71, JADAS-27, JADAS-10 ve c-JADAS kullanılmaktadır (263). Değişen sınıflandırma kriterleri ve değerlendirme araçları, hastalığın hangi evresinde değerlendirme yapıldığı, JİA tedavisinde yenilikler gibi birçok etmenden dolayı JİA hastalık aktivasyon oranı değişkenlik göstermektedir. Literatür incelendiğinde JİA hastalık aktivasyonunun %24-60 gibi değişen oranlarda olduğu

tespit edilmiştir. (13,14,37,148,153,250,279,590,606,607). Çalışmamızda hastalık aktivitesi bir pediatrik romatolog tarafından JADAS-2 ve WALLACE kriterleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sırasında JİA olan 79 olgununun 25'i (%31,6) aktif hastalık evresinde tespit edilmiş olup, geriye kalan 54 hasta (%68,4) inaktif hastalık durumundaydı. Bulgularımız literatürdeki diğer çalışmalara hastalık aktivasyonu oranları açısından benzerlik göstermektedir.

Uzun dönemde yapılan izlem çalışmaları incelendiğinde; JİA'lı hastaların beş yıllık takip sonunda %38'inin (250), 3 yıllık takipte %26,9'unun (153), başka bir çalışmada ise 3 yıllık takipte %50'sinin (590) remisyonda olduğu görülmüştür. Çalışmamızda ise JİA'lı katılımcıların 42'sinin (%53,1) ilaçlı klinik remisyon ve 12'sinin (%15,2) ilaçsız klinik remisyon grubunda olduğu görülmekte olup; bulgularımız literatürdeki diğer çalışmalar tarafından saptanan hastalık remisyon oranlarına benzerlik göstermektedir.

Birçok çalışmada spesifik olarak Oligoartiküler JİA tanılı çocukların Poliartiküler JİA ve sJİA başlangıçlılara göre daha iyi bir prognoza, daha iyi fonksiyonel sonuçlara, daha az eroziv hasara, daha fazla remisyona girme özelliğine sahip olduğu gösterilmiştir (151,155). Çalışmamızda tam remisyona giren hastalar en çok Oligoartiküler JİA grubundayken, en az remisyona girme oranı ise Poliartiküler JİA artrit grubundadır. Çalışmamızda sayısal olarak en fazla Poliartiküler alt grupta aktif hastalık durumu belirlenmiş, oran olarak da aktif hastalık tablosunda en fazla Poliartiküler JİA grubunun olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlar karşılaştırıldığında bizim çalışmamızla diğer çalışmalar arasında hastalık gruplarının remisyona girme oranları açısından genel olarak benzerlik olduğu anlaşılmaktadır.

JİA'da tedavinin amacı ağrının ve enflamasyonun kontrol altına alınması, uzun vadede remisyonun sağlanması, komplikasyonların önlenmesi, normal fiziksel büyümenin ve mental gelişimin sağlanmasıdır. Tedavi hastalığın tipine, öngörülen prognoza ve hastanın tedaviye yanıtına göre planlanır. Mevcut tedaviler NSAİİ'ler, GCs, DMARDs ve biyolojik ajanlardan oluşmaktadır (3).

JİA tıbbi tedavisinin temelini oluşturan ilaçlar içinde çocuklarda en sık kullanılan NSAİİ ve GCs'dir. GCs, antienflamatuar ilaçlar içinde en etkili olanıdır (47,139,275). Çalışmamıza alınan, JİA tanılı 79 olgununun %15,1'i NSAİİ+GCs tedavisi almaktaydı.

Biyolojik olmayan hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar [DMARDs=Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs=DMARDs; Metotreksat=MTX, Sülfasalazin=

SSZ, Hidroksiklorokin (HCQ) / Klorokin, Leflunomid/ JİA tedavi yönetiminde oldukça sık kullanılan ajanlardır. MTX, JİA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış, uzun etkili bir preparat olup, özellikle kötü prognoz faktörleri olan ve yüksek hastalık aktivitesine sahip Oligoartiküler JİA hastalarına ve kötü prognoz faktörlerine bakılmaksızın tüm yüksek hastalık aktivitesi olan Poliartiküler JİA hastalarına başlangıçta MTX tedavisi önerilmektedir (142,160,608,609). DMARD ailesinin bir üyesi olan SSZ'in de etkinliği yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır (3,610). DMARD kullanım sıklığı ile ilgili geçmişte yapılan çalışmalarda (150,611) %30 ile %86 arasında değişen oranlar bildirilirken, daha yakın tarihli çalışmalarda ise DMARD kullanım sıklığının %48 ile %90 arasında olduğu ortaya koyulmuştur (160,594,608). Çalışmamıza alınan, 79 JİA olgusunun-%48,1'sinin (n: 38) DMARD (n:35: MTX, n:3: SSZ) aldığı saptanmış olup, tedavi yönetiminde en sık kullanılan ilaç grubu olarak tespit edilmiştir.

JİA tedavisinde son yirmi yıldır erken yoğun tedaviye rağmen pek çok çocuk hasta erişkin dönemine kronik aktif hastalık ile girmektedir. Bu nedenle kronik sekel sıklığının azalması ve tam remisyon elde edilmesi amacıyla biyolojik ilaçlar (TNF- alfa karşıtları: Etanersept, İnfliximab, Adalimumab, Interlökin-1ve Interlökin-6 karşıtları: Anakinra, Kanakunimab, Tosilizumab vb.) JİA tedavisinde daha sık kullanılmaya başlanmıştır (612–620). Sengler ve ark.'nın (2015) yaptıkları çalışmaya göre, Almanya'daki JİA hastalarının yaklaşık %21'inin biyolojik ajan tedavisi kullandığı gösterilmiştir (160). Bizim çalışmamızda ise JİA'lı katılımcıların, %36,7'si biyolojik ajan tedavileri ile izlenmekteydi.

✓ Ölçeklere İlişkin Veriler

Çalışmamızda JİA tanılı çocuk ve ergenlerde hastalık sürecinin; dikkat, hiperaktivite, davranışsal problemler, kaygı ve bedensel şikâyetler üzerine etkisini incelemek için Conners anne-baba dereceleme ölçeği yenilenmiş uzun formu (CADÖ-YU) kullanılmıştır.

CADÖ-YU puanları değerlendirildiğinde, JİA grubunun puan ortalamalarının, daha yüksek ve yazınla büyük oranda uyumlu olduğu bulunmuştur. Ebeveynlerin doldurduğu ölçeklere göre, gruplar arasında, beklendiği gibi; bilişsel problemler-dikkatsizlik, huzursuzluk impulsivite, kaygı-utangaçlık, sosyal problemler, psikosomatik, DEHB-İndeksi, dikkat eksikliği semptomları ve toplam semptom şiddetinde istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır. Bu sonuçlar incelendiğinde anlaşılmaktadır ki, JİA tanılı olgular,

sağlıklı kontrol grubuna kıyasla daha fazla dikkat eksikliği, kaygı, psikosomatik ve davranım sorunları yaşamaktadır.

JİA fiziksel ve sosyal etkileşimi kısıtlayan, hem fiziksel (ağrı, sertlik), hem duygusal (anksiyete, depresyon) semptomları ve tahmin edilemez seyri nedeniyle yaşam boyu işlevselliği etkileyen kronik bir hastalıktır (260). Çocuklar ve aileleri, bu hastalık ve tedavisi ile ilgili birçok zorlukla karşı karşıya kalmaktadırlar. Çocukların sağlıklı akranlarından farklı olarak kronik ve tekrarlayan ağrı ve özürüllüğe sahip olmaları, fiziksel aktivitelerde zorlanmalarına ve aileye bağımlı kalmalarına neden olmaktadır (172). Hastalığın sekonder etkileri (iştahsızlık) ve ilaçların yan etkileri nedeniyle JİA'lı popülasyonda büyüme etkilenebilmektedir. Özellikle ergenlik dönemindeki bireyin değişen ve farklı vücut imajı; benlik saygısını bozabilmektedir (161,173,217). Ayrıca akranları tarafından sosyal kabul görme endişesi (167–169), hastalığın seyri ve geleceği hakkındaki korkuları (167,168,174), semptom alevlenme dönemlerinde hekim ziyaretleri, kullandıkları medikal tedaviler ve onların yan etkileri hasta çocukların sosyal etkinliklere katılımlarını azaltmakta, (26,161,176), günlük sınıf aktivitelerini gerçekleştirmekte bile zorluk yaratmaktadır (169,175,176). JİA hastalarında ölüm ve başkalarına ihtiyacın devam edeceği bağımlı bir geleceğin korkusu, ağrı ve tahmin edilemez hastalık seyri psikopatoloji gelişimi için zemin oluşturmaktadır (324,339,340). Özellikle ergen popülasyonunda fiziksel görünümünden daha fazla etkilenen benlik saygısı, ergenlerin bu dönemde bir akran grubuna dahil olamamalarına neden olabilmektedir (217). Küçük yaşta da, JİA'dan etkilenen bireyler bu dönemin ana iletişim araçlarından biri olan oyun aktivitesinden hastalık yükü nedeniyle mahrum kalabilmektedirler (215). Bütün bunlar, bireylerde sosyal geri çekilmeye neden olabilmekte, yetişkinlikte pasif, bağımlı ve içe dönük kişilik özellikleri gelişmesine yol açmaktadır (215).

Çalışmamızda kaygı-utangaçlık, sosyal problemler-psikosomatik alt ölçeğinde JİA'lı grup ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık literatürle uyumlu olarak beklediğimiz bir sonuçtur. JİA hasta grubunda, ölçek alt puanları kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur. JİA tanılu olgular yaşlıtlarına göre daha fazla depresif belirti, daha yüksek duygusal sıkıntı ve daha bozuk işlevsellik göstermektedir (326). Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgularımız, literatür bilgisi doğrultusunda JİA'lı çocuk ve ergenlerin yaşam boyu dönemde sağlıklı akranlarına göre daha fazla ruhsal güçlük deneyimlemeleri ve duygusal ve sosyal alanlarda zorluk yaşamlarının ölçek

puanlarına yansımaları olabilir. Ayrıca ölçeklerin ebeveynler tarafından doldurulduğu göz önünde bulundurulursa, ölçeği dolduran ebeveynin duygusal yapılanması da (örneğin, kronik hastalık yüküne bağlı annenin depresif ya da kaygılı duygudurumu) ölçek sonuçlarını etkilemiş olabilir. Ebeveynlerin duygudurumlarını anlamaya yönelik herhangi bir ölçek vermiş olmamız nedeniyle bu konuda tahmin ötesinde öngörüle bulunmak mümkün değildir.

Yine alt ölçeklerden bilişsel problemler-dikkatsizlik, DEHB-indeksi, Conners global indeks huzursuzluk-impulsivite, Conners global indeks toplam, DSM-dikkat eksikliği, DSM-toplam puanlarında JİA grubunda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek skorlar saptanmıştır. Bu durumun olası nedenlerinden birisi, JİA grubunda daha sık bulguladığımız DEHB tanısı olabilir. Özellikle dikkat eksikliği alanındaki yüksek skorlar bu durumla ilişkili gözükmektedir. Bir başka açıdan bakıldığında JİA'lı çocuk ve ergenlerin okuldan uzun süre ayrı kalmaları nedeniyle derslerden geri kalmaları, ders çalışma konusunda isteksizlik göstermeleri, dikkat ve öğrenme problemleri, kullanılan tedavilerin yan etkileri, halsizlik, yorgunluk gibi faktörler dikkat alanıyla ilgili zorlukları belirgin şekilde artırıyor olabilir (26,161,176). Bu durumun sonucu olarak dikkat ve DEHB alanıyla ilgili alt ölçek puanlarını etkilenmesi muhtemeldir.

6.4. JİA VE YAŞAM KALİTESİ

Bu zamana kadar yapılan birçok çalışmada JİA ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinin değerlendirilmesi ana odak noktalarından biri haline gelmiştir. Geçmişte yapılan bazı çalışmalarda JİA'lı ergenlerin ve ebeveynlerinin yaşam kalitesi ölçeklerinde tutarsızlıklar saptanmıştır (266,267). İşte bu nedenlerle çocuk ve ergenin yaşam kalitesini en iyi şekilde anlamak hem ebeveynin hem de çocuk ve ergenin formlarının eş zamanlı olarak değerlendirilmesi ile mümkündür (621). Bu yüzden çalışmamızda yaşam kalitesi hem çocuk hem de ebeveyn bakış açısıyla değerlendirilmiştir. Ayrıca çalışmamızda yaşam kalitesi üzerinde etkisi olduğu düşünülen JİA hastalık alt grupları, hastalık aktivasyonu, hastalık süresi, kullanılan medikal tedavi türü gibi birçok klinik değişkenin yaşam kalitesi ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

JİA, hastaların duygusal iyilik halini bozarak, sosyal hayatını etkileyerek ve günlük aktivitelerin gerçekleştirilmesine engel olarak yaşam kalitesini etkilemektedir. JİA tüm

kronik hastalıklarda olduğu gibi hem fiziksel hem de psikososyal işlevleri bozabilmekte, hem geçici hem de kalıcı sakatlığa neden olarak yaşam kalitesinin bozulmasına neden olabilmektedir (172,202,244–248). Literatürde birçok çalışmada JİA hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük yaşam kalitesi puanlarına sahip olduğu gösterilmiştir (18,63,243,246,248–252).

Çalışmamızda JİA grubunda ÇİYKÖ’da hem ebeveyn hem de çocuk tarafından değerlendirilen fiziksel sağlık toplam puanı (FSTP), duygusal işlevsellik toplam puanı (DİP), sosyal işlevsellik toplam puanı (SİP), okul işlevselliği toplam puanı (OİP), psikososyal sağlık toplam puanı (PSTP) ve ölçek toplam puanı (ÖTP)’nin, sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklılaştığı bulunmuştur: JİA’lı çocuk ve ergenler daha düşük yaşam kalitesi puanlarına sahiptir. Bulgularımız bu yönüyle literatürle uyumludur; JİA gibi kronik bir hastalık sürecinin yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkilerini doğrular niteliktedir.

✓ **Cocuk ÇİYKÖ:**

İlgili yazın tarandığında birçok çalışmada JİA’lı çocuklar tarafından bildirilen yaşam kalitesi ölçeğinde fiziksel sağlık puanı bütün ölçek puanlarından en düşük olanı olarak tespit edilmiştir (253,255,260). Bu durum JİA’dan etkilenen bireylerde kas- iskelet sistemindeki birikmiş hasar, azalmış kas kuvveti ve hareket açıklığı gibi faktörlerin etkisinin kaçınılmaz bir sonucudur. (245,261). Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak çocuk yaşam kalitesi ölçeğinde fiziksel sağlık puanı, en düşük alt ölçek puanı olarak saptanmıştır.

✓ **Ebeveyn ÇİYKÖ:**

İlgili yazın tarandığında birçok çalışmada JİA’lı çocukların ebeveynleri tarafından bildirilen yaşam kalitesi ölçeğinde en düşük puanlı alt ölçek, bazı çalışmalarda okul işlevselliği (173,255), bazı çalışmalarda ise duygusal işlevsellik (260) olarak saptanmıştır. Çalışmamızda JİA’lı ebeveynlerde literatürle uyumlu olarak okul işlevselliği puanı en düşük alt ölçek puanı olarak tespit edilmiştir.

JİA grubunda; FSTP, PSTP ve ÖTP alt ölçek puanlarının tümü için ÇİYKÖ çocuk formu ve ÇİYKÖ ebeveyn formunda birbirine uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda ebeveyn ve çocuk formunun birlikte kullanılması, yaşam kalitesinin daha güvenilir şekilde değerlendirilmesini sağlamıştır. Çalışmamızda geçmişte yapılan

çalışmalara benzer şekilde çocukların yaşam kalitesi algısı ile ebeveynlerin hasta çocuklarının yaşam kalitesine ilişkin algıları uyum göstermektedir (263–265).

Çalışmamızda ebeveynin bildirdiğı yaşam kalitesi ile çocuğun bildirdiğı yaşam kalitesinin birbiri ile uyumlu olduğı; ancak çocuğun bildirdiğı yaşam kalitesi puanlarının ebeveynin bildirdiğine kıyasla hemen hemen tüm alt ölçek alanlarında daha yüksek olduğı saptanmıştır. Hem ebeveyn hem çocuk ÇİYKÖ alt ölçek puanları ayrı ayrı incelendiğinde, ebeveynler tarafından bildirilen çoğı alt ölçekte çocuklarınkine kıyasla daha düşük puanlar olduğı görülmüştür. Bu alanda literatür incelendiğinde benzer şekilde ebeveynlerin tüm alt ölçeklerde çocuklardan daha düşük yaşam kalitesi puanı bildirdikleri görülmektedir. Bu durum, ebeveynlerin hastalığın erken döneminde çocuklarının hastalıkları hakkındaki endişelerini ve duygularını yansıtıyor olması ile (255) veya iyimserlik ve esnekliklerinden dolayı çocukların refahlarını ebeveynlerinden daha olumlu bir şekilde puanlıyor olmaları ile açıklanmıştır (268). Her iki görüş de çalışmamızda bulguladığımız ebeveynler tarafından daha düşük skorlanan ölçek puanlarının bir nedeni olabilir. Bunun yanı sıra, çocuklar, ebeveynlerine kıyasla daha çok yaşadıkları anı değerlendiriyor ve kendilerini daha sağlıklı algılıyor olabilirler. Başka bir neden de, endişeli ebeveynlerin kendi anksiyetelerini ve çocuğunun bakımıyla ilgili sorumluluk hislerini ölçek değerlendirmelerine yansıtmış olmaları olabilir. Yine, ebeveynlerin gelecekle ilgili olumsuz beklentileri, çocuklarının hastalığı nedeniyle duydukları suçluluk hissi, kişisel sağlık durumları, ruhsal durumları ve bunlarla ilişkili olarak ebeveynlerin anketi sanki kendi yaşam kalitelerini değerlendiriyorlar gibi düşünerek hareket etmeleri bir etken olabilir. Tüm bunlar daha yüksek ebeveyn skorlarıyla ilişkili olabilir. Ayrıca çocuk ve ergenlerin hastalıkları nedeniyle hissettikleri huzursuzluk ve çaresizlik duygularıyla baş etmek için kullandıkları savunma mekanizmaları da ölçekleri daha düşük doldurmuş olmalarını açıklayabilecek önemli bir etken gibi görünmektedir. Kronik hastalık karşısında geliştirilen en yaygın savunma mekanizmaları inkâr, regresyon ve yansıtmadır (622).

6.4.4. Klinik Etkenlerle Yaşam Kalitesinin İlişkisinin İncelenmesi

JİA olan çocukların hastalığa uyumu ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini hastalık alt tipi, cinsiyet, yaş, hastalık aktivitesi ve süresi, fiziksel sakatlık seviyeleri, ağrı, uyku kalitesi, özürlülük, okul yokluğu, ilaç yükü, tedavi alıp almaması, aile yükü, eşlik eden

psikiyatrik hastalığın varlığı ve sosyoekonomik durum gibi faktörler etkileyebilmektedir (172,173,272,208,222,242,243,259,269–271). Bu parametreler tek tek ele alındığında;

✓ **Hastalık alt grupları;**

İlgili yazında JİA ve hastalık alt gruplarının yaşam kalitesi üzerinde etkisini araştıran birkaç çalışma mevcuttur (152,172,246,251,259). Yakın zamanlı bir çalışmada sJİA ve RF-Negatif Poliartritli hastalarda diğer alt gruplara kıyasla başlangıçta yaşam kalitesinde anlamlı düşük skorlar olduğu gözlenmiş, ancak 3 yıl takipten sonra JİA alt grupları arasında anlamlı bir farklılığın kalmadığı ortaya konmuştur (259). Başka bir çalışmada benzer şekilde Poliartiküler JİA hastalarının diğer alt gruplara kıyasla daha fazla bedensel ağrı, daha az sosyal işlevsellik, daha düşük yaşam kalitesi gibi birçok zorluğa sahip olduğu belirtilmiştir (152). Bu sonuçların aksine, ülkemizde yapılan bir çalışmada ebeveynler tarafından doldurulan-yaşam kalitesi ölçeğinde JİA alt tipleri arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (172).

Çalışmamızda yaşam kalitesinin, genel sağlık, fiziksel sağlık, psikososyal sağlık alt boyutlarında hastalık alt tipine göre istatistiksel anlamlı farklılık belirlenmemiştir. Çalışmamızda az sayıda sJİA hastası bulunması farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmasında bir engel oluşturmuş olabilir. Ayrıca alt grupların yaşam kalitesini etkileyen aktif hastalık gibi birçok parametre yönünden farklılık göstermesi de karıştırıcı bir faktör olabilir.

✓ **Hastalık aktivitesi;**

İlgili literatür tarandığında JİA hastalık aktivitesinin düşük yaşam kalitesi skorları ile ilişkili olduğu (253,259,269); aktif hastalık, fiziksel sakatlık ve eklem ağrısının, düşük fiziksel sağlık puanını yordayacağı birçok çalışmada gösterilmiştir (208,246,247,255). Tersine yönde inaktif hastalığı olan bireylerde de, daha iyi yaşam kalitesi bulguları mevcuttur (246,269).

Bizim çalışmamızda da aktif hastalığa sahip JİA'lı çocuklar tarafından bildirilen yaşam kalitesi ölçeğinde ÖTP, FSTP puanlarında, yine aktif hastalığa sahip çocukların ebeveynleri tarafından bildirilen yaşam kalitesi ölçeğinde ÖTP, FSTP ve PSTP puanlarında inaktif hastalığa sahip JİA tanılı olgulardan istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük skorlar görülmüştür. Bulgularımız hastalık aktivasyonunun yaşam kalitesini etkileyen önemli bir parametre olduğunu doğrulamış, literatürle uyumlu bulunmuştur.

✓ **Medikal tedavi türü;**

JİA'da kullanılan medikal tedavi ajanlarının yaşam kalitesi üzerindeki etkisini araştıran birkaç çalışma vardır (178,295,358). 2013 yılında MTX tedavisi alan JİA'lı çocuklarda, enjeksiyonlar ve kan testleri ile ilgili endişelerin araştırıldığı bir çalışmada JİA'lı çocukların üçte birinden fazlasının enjeksiyon ve kan testi korkusu yaşadığı ve kan testi kaygısının, psikososyal yaşam kalitesinde daha düşük puanlar için bağımsız bir belirleyici faktör olduğu bulunmuştur (295). Tedavi sürecindeki iğne korkusu, bulantı kusma gibi tedavi yan etkisi ve sık tekrarlanan kan örnekleme gibi prosedürel sonuçların kombinasyonunun JİA'lı çocukların tedavi yükünün artmasına ve yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir (178).

Çalışmamızda ise hem ebeveyn hem de çocuklar tarafından bildirilen ÇİYKÖ ölçeklerinde medikal tedavi türü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür.

✓ **Hastalık süresi;**

JİA ve hastalık süresinin yaşam kalitesi üzerinde etkisini araştıran bir kaç çalışma mevcuttur (246,256,258). Literatür incelendiğinde yakın zamanlı bir takip çalışmasında, yeni tanı konulmuş JİA hastalarının yaşam kalitesinin, 7.ayda ve 37.ayda anlamlı bir iyileşme gösterdiği saptanmıştır (258). Başka bir çalışmada da yaşam kalitesi ölçeğinde iyileşmenin en çok ilk 6 ayda belirgin olduğu doğrulanmıştır (259).

Bizim çalışmamızda JİA'lı bireylerin ortalama hastalık süresi olgular arası değişkenlik göstermekle beraber ortalama 32 ay olarak bulunmuştur. Hastalık süresine göre yaşam kalitesinde değişim olup olmadığını anlamak amacıyla, hastalık süresi baz alınarak iki grup oluşturulmuştur. Bu amaçla iyileşmenin en çok ilk 37. ayda belirgin olduğu literatür bilgisinden yola çıkılmış (258), katılımcılar 36 ay altı ve 36 ay ve üstü hastalık süresine sahip olanlar olarak karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda hastalık süresine göre çocuk ve ebeveyn ÇİYKÖ puanları açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

✓ **Ruhsal bozukluk tanısı;**

JİA ve eşlik eden psikiyatrik komorbiditenin yaşam kalitesi üzerinde etkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur (172,173,222,271). Depresyon belirtileri olan JİA'lı bireylerde genel yaşam kalitesindeki bozulma olduğu (172,173,222,271) depresif skorlar yükseldikçe JİA hastalarında yaşam kalitesinin genel olarak daha da kötüleştiği ve depresyon semptomlarının duygusal ve sosyal işlevsellikle negatif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (172,173,222,271). Kaygı ile ilgili çalışmalarda kendi yaşamlarını olumsuz algılayan JİA'lı çocukların kaygı puanlarının daha yüksek olduğu bulunurken (173), bazı çalışmalarda ise kaygı ve yaşam kalitesi arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (271).

Bizim çalışmamızda da ruhsal bozukluğu olan JİA'lı çocuklar tarafından bildirilen yaşam kalitesi ÖTP ve PSTP anlamlı olarak daha düşüktü. Gruplar ebeveynlerin verdiği yaşam kalitesi ölçek puanları açısından karşılaştırıldığında ruhsal bozukluk bozukluk tanısı olmayan JİA grubunda yaşam kalitesi ÖTP, FSTP, PSTP anlamlı derecede daha yüksek olarak izlendi. Dolayısıyla, çalışmamızda JİA tanılı grupta ruhsal hastalığı olan katılımcıların yaşam kalitesi algıları ruhsal hastalığı olmayanlardan daha kötü bulunmuştur. Bulgularımız literatürle uyumlu olup alevlenmeler ve sönmelerle giden kronik romatolojik hastalıkların yanında eşlik eden bir ruhsal tablonun çocuğun uyumunu olumsuz yönde etkileyeceğini, daha düşük yaşam kalitesi skorlarına neden olacağını göstermektedir. Çalışmamızın bu sonuçları ile JİA'da ruhsal bozukluk varlığının, yaşam kalitesinde belirleyici bir faktör olduğu ortaya konulmuş; bu yüzden bu hasta popülasyonunda ruhsal bozukluk belirtilerini tanıma ve tedavi etmenin yaşam kalitesini iyileştirmede oldukça önemli bir yer tuttuğunun altı çizilmiştir.

✓ **Yaş;**

Yaşam kalitesi, her yaştaki birey için değerlendirilmesi gereken bir konu olup farklı yaş grupları ile ilişkili yaşam kaliteleri değişiklik göstermektedir. Çünkü farklı yaş gruplarında çocukların ihtiyaç ve gereksinimleri aynı olmayacaktır (239). Türkiye'de JİA'lı çocuk ve ergenlerde yapılan bir çalışmada bireyin yaşı arttıkça yaşam kalitesi puanlarının düştüğü gözlenmiştir. Aynı çalışmada bu durumun nedenleri arasında; ergenlik dönemi gibi olgunlaşma, ayrımlaşma ve bireyselleşmenin yaşandığı zor bir sürecin yanında eşlik eden kronik bir hastalığın varlığı gösterilmiştir (172).

Bizim çalışmamızda, katılımcılar yaş gruplarına göre 2 gruba ayrılarak (7-12 yaş/13-18 yaş) incelendiğinde; gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmamızdaki bu sonuçların birçok nedeni olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamıza katılan küçük yaşlarda JİA'dan etkilenen çocukların, bilinmeyen hastalık hakkındaki kaygıları, tıbbi işlemler, okula gidememe, akranlarıyla oyunlara katılmama ve JİA nedeniyle zarar göreceklere endişeleri, kendilerini farklı ve savunmasız hissetmelerine neden oluyor olabilir. Ergen popülasyonunda da hastalığın sonraki aşamalarındaki sekellerin varlığı, bireyin tedavi beklentisinin azalması, bilişsel gelişmeye paralel olarak hastalığın yaşam üzerindeki olumsuz etkilerinin daha çok fark edilir olması, okul sorunu nedeniyle oluşan gelecek kaygısı, akran ilişkisi sorunları, akranları ayrımlaşma bireyselleşmenin zirvesindeyken anne ve babaya bağımlılığın devam edeceği geleceğin korkusu gibi zorluklar bu grubun etkilenme düzeylerini artırıyor olabilir. Dolayısıyla her iki popülasyonda yaşam kalitesi puanları benzer çıkmış olabilir.



Ailede ruhsal bozukluk tanısı;

JİA ve ebeveyn psikopatolojisinin yaşam kalitesi üzerinde etkisini araştıran birçok çalışma mevcuttur (125,126,189,203,208). Birçok çalışmada JİA hastalarının yaşam kalitesi üzerinde ebeveyn ruh sağlığının önemli bir yer tuttuğu, ebeveyn psikopatolojisinin çocuğun aşırı korunmasına ve aktivitelerinin sınırlanmasına, çocuğun kronik hastalığa uyumunun bozulmasına neden olarak hem çocuğun hem de ailenin yaşam kalitesini olumsuz etkilediği belirtilmiştir (125,126,189,203,208). Bu bulgular, JİA'da hasta bakımı için bütünsel bir yaklaşım sağlamak için ebeveynlerin ruhsal durumuna dikkat etmenin önemli olduğunu göstermektedir (281).

Çalışmamızda JİA'lı katılımcıların ailesinde daha fazla psikiyatrik hastalık öyküsü olduğu gözlenmiştir. JİA'lı katılımcılar ailelerindeki ruhsal bozukluk varlığı açısından karşılaştırıldıklarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatürde ebeveynlerinde ruhsal bozukluk olan çocukların yaşam kalitesi skorlarının daha düşük olduğu bildirilse de çalışmamızda sonuçların istatistiksel olarak anlamlı çıkmaması ruhsal güçlüklerle rağmen ailelerin tedavi uyumunun iyi olması, destekleyici tavır ve tutum gösterebilmeleri ya da geniş aile çevresinden iyi düzeyde sosyal destek alabilmeleri ile ilişkili olabilir. Ancak bu durum çalışmamızda objektif bir parametre veya ölçüm aracı ile değerlendirilmemiştir. Ayrıca çalışmamızda anne ve babanın psikiyatrik

hastalık öyküsü yalnızca ebeveyn bildirimine dayalı olarak değerlendirilmiş, ebeveynlere psikiyatrik muayene yapılmamıştır. Bu durum da bulgularımız değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

6.4.5. Yaşam Kalitesi ve Nörokognitif Profil

Sağlam bilişsel işlev, JİA dahil kronik hastalıkları olan kişilerde hastalığın yönetimi ve prognozu için oldukça önemlidir. Yetişkin RA hastalarında yapılan çalışmalarda bilişsel bozukluğu olan hastaların artmış fonksiyonel zorluklar yaşadığı, daha az tedavi uyumu ve daha düşük yaşam kalitesi deneyimledikleri gösterilmiştir (23,24).

Bu yüzden çalışmamızda bilişsel fonksiyon ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki incelenerek; bilişsel fonksiyondaki bozukluğun yaşam kalitesi üzerindeki olası etkisinin vurgulanması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda yapılan analizlerde; ebeveynlerin doldurduğu yaşam kalitesi FSTP ile nörokognitif indeks, toplam bellek, psikomotor hız, reaksiyon zamanı zayıf düzeyde; PSTP ile nörokognitif indeks, bütüncül dikkat, yürütücü işlevler zayıf düzeyde; ÖTP ile nörokognitif indeks, bütüncül dikkat, yürütücü işlevler, toplam bellek, görsel bellek, psikomotor hız, reaksiyon zamanı, bilişsel esneklik, duygusal keskinlik, çalışma belleği ile zayıf düzeyde pozitif yönde doğrusal bir ilişkili bulunmuştur.

Çocuk yaşam kalitesi ölçeğinde ÖTP ile bütüncül dikkat, bilişsel esneklik, duygusal keskinlik, çalışma belleği ve yürütücü işlevler arasında zayıf düzeyde, FSTP ile çalışma belleği ve yürütücü işlevler arasında zayıf düzeyde pozitif yönde doğrusal bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda yapılan bu analizlerin sonucunda yaşam kalitesi alt puanları artıkça nörokognitif profilin iyileştiği söylenebilir. Bunun tam tersini de söylemek mümkündür. JİA'lı bireylerde sağlam bir bilişsel işlev daha iyi bir yaşam kalitesi ile ilişkilidir. Bilindiği kadarıyla çalışmamız JİA hasta popülasyonunda ÇİYKÖ puanı ile nöropsikolojik test ilişkilerini araştıran ilk çalışmadır.

6.5. JİA VE PSİKİYATRİK KOMORBİDİTE

Bu çalışmanın bir diğer amacı JİA tanılı çocuk ve ergenlerde psikiyatrik komorbiditenin sıklığının ve özelliklerinin araştırılıp, bu yönde çocuk ve ergenlere uygun desteğin sağlanmasına katkıda bulunmaktır.

Çocuk ve ergenlerde JİA'nın ruh sağlığı üzerine etkisine dair veriler sunan birçok çalışma olmasına rağmen, büyük çoğunluğunda ölçek puanlarına veya sadece ebeveyn bakış açısına göre değerlendirme yapıldığı görülmektedir.

Çalışmamızda önceki çalışmalardan farklı olarak JİA tanısı olan çocuklar-çocukluk çağında sıklıkla görülebilecek tüm psikiyatrik bozukluklar açısından bir yarı-yapılandırılmış görüşme olan ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T ile taranmış ve sonuçlar kontrol grubuyla kıyaslanmıştır. Ayrıca çalışmamızda JİA hastalık alt grupları, hastalık aktivasyonu, hastalık süresi, kullanılan medikal tedavi türü gibi birçok klinik değişkenin psikiyatrik bozukluk üzerine etkisi değerlendirilmiştir.

Kronik, ağırlı ve inflamatuvar bir hastalık olan JİA'dan etkilenen bireylerde hastalık sürecinin ciddi ve yıkıcı sonuçları olabilmesi nedeniyle psikolojik sorunlar görülme oranları da genel topluma göre daha sıktır (179,183,311–316,184–187,307–310). Son 10 yılda yapılan çalışmalarda JİA'dan etkilenen çocuk ve ergenlerin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek anksiyete ve depresyon deneyimledikleri (183,184,314–316,185–187,309–313), genel uyum sorunları, sosyal kabul görme, atletik yeterlilik ve fiziksel görünüm açısından benlik saygılarının azaldığı (206,324) gösterilmiştir. Eşlik eden psikiyatrik bozukluklar klinik tablo ve prognozu ağırlaştırmakta ve bireyin işlevselliğini önemli ölçüde etkilemekte olup, JİA tanısı alan çocuklarda bu eş tanılar mutlaka araştırılmalı ve tedavi edilmelidir (317).

Şimdiki ve yaşam boyu psikiyatrik bozukluk sıklığı;

World Health Organization (WHO) verilerine göre dünyadaki tüm insanların %25'inden fazlası yaşamlarının bir döneminde en az bir psikiyatrik bozukluk deneyimlemektedir (623). 1996 yılında yapılmış olan “Türkiye Ruh Sağlığı Profili Çalışması”nda Türkiye’de nüfusun %18’inin yaşam boyu en az bir ruhsal bozukluk geçirdiği bildirilmektedir (624).

JİA'lı çocuk ve gençlerde yapılan çalışmalarda; ruhsal bozukluk oranı %7 ila % 64 arasında değişmektedir (183,184,314–316,625,185–187,309–313). 2005 yılında yapılan bir çalışmada JİA'lı 40 çocuk psikopatoloji varlığı açısından sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve çalışmanın sonunda sağlıklı kontrol grubunda psikiyatrik bozukluk oranı %12,5 iken JİA grubunda %35 olarak kaydedilmiştir (626). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise JİA ve sağlıklı kontrol gruplarında yaşam boyu ruhsal bozukluk sıklığı sırasıyla %62,5 ve %23,3 olarak tespit edilmiştir (310). Yine ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında DSM-IV tanı kriterlerine göre JİA'lı katılımcıların %54,8'inde herhangi bir psikiyatrik tanı saptanmazken, %46,2'sinde yaşam boyu dönemde en az bir ruhsal bozukluk tanımlanmıştır (627).

Çalışmamızda tüm katılımcılara, ÇDŞG-ŞY-DSM 5-T uygulanarak eşlik eden ruhsal bozukluklar incelenmiştir. Çalışmamızda JİA'lı çocuk ve ergenlerin şimdiki psikiyatrik tanı sıklığı %30,4 ve yaşam boyu psikiyatrik tanı sıklığı %53,2 olarak saptanmıştır. Bulgularımız bu yönüyle literatür bilgisiyle uyumludur (183,184,314–316,185–187,309–313). Çalışmamızda kontrol grubundaki çocuk ve ergenlerde ise şimdiki psikiyatrik tanı sıklığı %19,8, yaşam boyu psikiyatrik tanı sıklığı %29,6 olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda tespit edilen diğer ruhsal bozukluk tanı oranları, Türkiye'de daha önce yürütülmüş bir çalışmanın sonuçlarına oldukça yakındır (310).

Çalışmamızda “Şimdiki Psikiyatrik Tanı Sıklığı” açısından JİA ve sağlıklı kontroller arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. “Yaşam Boyu Psikiyatrik Tanı Sıklığı” açısından incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuş olup; JİA grubunda literatürle uyumlu şekilde yaşam boyu dönemde daha yüksek psikiyatrik bozukluk olduğu görülmüştür. JİA tanılı çocukların şimdiki tanı sıklığı sağlıklı akranlarıyla benzer olsa da yaşam boyu psikiyatrik tanı alma oranı değerlendirildiğinde sağlıklı akranlarına göre daha yüksek oranda tanı aldıkları görülmüştür. (167–169,174–176).

JİA ve sağlıklı kontroller arasında şimdiki psikiyatrik tanı sıklığı açısından anlamlı farklılık olmaması JİA'lı çocuk ve ergenlerin psikiyatrik patoloji oranının sağlıklı toplumdaki daha yüksek olduğunu gösteren literatür göz önünde bulundurulduğunda beklediğimiz bir sonuç değildir. Bununla birlikte olgu grubunda yaklaşık %30 olan tanı oranı, kontrol grubunda yaklaşık %20'dir. Her ne kadar istatistiki anlamlılık düzeyine ulaşmasa da JİA grubu çocuk ve ergenlerin ruhsal bozukluğa sahip olma-durumu daha

fazla gözükmemektedir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz bu sonuç, JİA'lı katılımcıların büyük çoğunluğunun özelleşmiş bir Çocuk Romatoloji polikliniğinde düzenli takipte olması ve hastalık yönetiminin 3.basamak üniversite hastanesinde iyi yapıyor olması, ayrıca JİA grubunda baskın olan geniş aile yapılanmasının daha iyi sosyal destek sağlıyor olması ve hastaların JİA tanısına uyumunu kolaylaştırması olasılığı ile açıklanabilir. Ancak çalışmamızda ailelerin ve çocukların algıladıkları sosyal destek değerlendirilmemiştir. Çalışmamızdaki JİA'lı örneklemin büyük kısmının aldığı anti-inflamatuvar ve hastalığını modifiye edici ilaçlar sayesinde immün cevabın ve kronik inflamasyonun baskılanması ve bu vasıta ile tedavinin etkin şekilde yürütülüyor olması da ruhsal belirtilerin veya şiddetinin azalmasında bir etken olabilir. Yine bu çocukların hem kronik hastalıkları hem de bilişsel zorluklarından ötürü aile ve öğretmenlerinin daha koruyucu tutum ve davranışlar gösteriyor olma olasılığı da psikopatoloji gelişimine karşı koruyucu bir durum oluşturabilir. Ancak aile ve öğretmen tutumları çalışmamız kapsamında değerlendirilmemiştir. Sonuç olarak, hastalarımızın şimdiki psikiyatrik hastalık tanı sıklığının sağlıklı toplumdaki çocuk ve ergenlerle yakın çıkması ve önceki çalışmalara göre daha düşük bulunmuş olması, öncelikli olarak erken tanı ve etkin tedavi imkanları ile ilişkilendirilmiştir.

JİA grubunda sağlıklı kontrollere kıyasla yaşam boyu psikiyatrik tanı sıklığı ise anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu bulgu yazın bilgilerine paraleldir (167–169,174–176). Bu yönüyle çalışmamızın sonuçları JİA'lı çocuk ve ergenlerin kronik hastalığa sahip olmanın uzun dönemde psikolojik uyum zorluklarını artırdığı ve psikososyal sorunlar açısından normal çocuklara göre daha fazla risk altında olduğu bilgisiyle uyumludur. JİA gibi kronik bir hastalığın varlığı, çocukluk çağındaki bireyleri yaşam boyu dönemde psikolojik sorunlara daha yatkın kılması olası bir durumdur. Bunun yanı sıra, JİA tanılı çocukların şimdiki ruhsal bozukluk sıklığında sağlıklı kontrollere göre istatistiki anlamlılık düzeyinde fark bulunmayıp, yaşam boyu ruhsal bozukluk sıklığının fazla olması; çocukların ruhsal rahatsızlıkları için destek ve tedavi imkânı bulabildikleri ve halihazırda artmış psikopatoloji için belirgin bir artmış risk taşımadıkları şeklinde yorumlanmıştır. Bu umut verici bir sonuçtur.

Şimdiki ve yaşam boyu psikiyatrik hastalık türü:

Yazına bakıldığında, çalışmaların daha ziyade belli tanı gruplarını değerlendirmeyi hedeflediği, genellikle tam bir ruhsal durum incelemesini içermediği ve ölçek puanları üzerinden değerlendirme yapıldığı görülmüştür. Dolayısıyla yazında, söz konusu bozukluklara ilişkin eş tanı oranlarına dair veriler kısıtlıdır. Çalışmamızda, yapılandırılmış kapsamlı ve ayrıntılı bir değerlendirme yapılarak, yazın bilgisine önemli bir katkı sağlanabileceği düşünülmüştür.

JİA'lı katılımcılarda psikiyatrik bozukluk tanılarının ayrı ayrı gözden geçirildiği bir çalışmada depresyon için tahmini sıklık %15, somatoform bozukluk için %12,5, uyum bozukluğu için %5 ve karışık anksiyete ve depresyon için %2,5 şeklinde saptanmıştır (170). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise, JİA grubunda psikopatoloji sıklığı daha yüksek bulunmuş; JİA'lı katılımcılardan %31,2'sinde DDB, %25'inde AB, %21,9'unda YDB varlığı ortaya konulmuştur (310). Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında romatolojik hastalık tanısı olan 265 olgunun (JİA+ AAA); %76,2'sinin psikiyatrik tanı aldığı, bunların sırasıyla %51,3'ünde DEHB, %10,6'sında AB, %6'sında uyum bozukluğu, %3'ünde OKB, %4,9'unda konuşma bozukluğu, zekâ geriliği ve dışa atım bozukluklarını içeren diğer psikiyatrik tanıları olduğu tespit edilmiştir (628). Çalışmamıza katılan JİA grubundaki çocuk ve ergenler şimdiki psikiyatrik hastalık türü açısından ayrı ayrı incelendiğinde sırasıyla; %13,9'unda YDB; %10,1'inde AB; %7,6'sında DDB; %2,5'inde ise dışa atım bozukluğu tanıları tespit edilmiştir. ~~Ölgu ve kontrol grubunda~~ şimdiki psikiyatrik hastalıklar açısından ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır. Şimdiki YDB tanısı, JİA grubunda daha fazla görülmesine karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamıza katılan JİA grubundaki çocuk ve ergenler yaşam boyu psikiyatrik hastalık türü açısından incelendiğinde sırasıyla; %25,3'ünde AB, %19'unda YDB; %19'unda DDB, %3,8'inde dışa atım bozukluğu ve %2,5'inde tik bozukluğu tanıları tespit edilmiştir. Çalışmamızda saptanan yaşam boyu ruhsal bozukluk eş tanı oranları, literatür verileriyle uyumludur. Yaşam boyu dönemde DDB, AB, YDB tanıları JİA grubunda daha fazla görülmesine karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmamızda psikiyatrik alt tanıları bakımından gruplar arasında fark saptanmaması örneklem büyüklüğü ile ilişkili olabilir. Zira, iki grup arasındaki fark bu üç tanı grubu için istatistiksel anlamlılık düzeyine oldukça yakındır.

Yazın çalışmaları ve bizim çalışmamızın sonuçları ayrı ayrı değerlendirildiğinde çalışmalar arası farklı tanı oranları bulunmasının farklı nedenleri olabileceği düşünülmüştür. Çalışmaların bazılarında psikiyatrik tanıların DSM-V'e göre değerlendirilmemesi ya da yapılandırılmış görüşme tekniği kullanmadan tanısal değerlendirmelerin yapılması bu nedenlerden birisi olabilir. Benzer şekilde, sadece öz bildirim ölçekleri ve ebeveyn ölçekleri kullanan çalışmalar da metodolojik farklılık oluşturmuştur. Yine çalışmaların küçük veya yetersiz örneklem sayısı, coğrafi ve kültürel açıdan farklı bölgelerde yapılması, retrospektif veri kullanımı da farklı tanı oranları ile ilişkili olabilir.

Yapılan çalışmaların bir kısmında JİA hastalarının, dışsallaştırma problemlerine kıyasla, içselleştirme problemleri için daha yüksek risk altında olduğunun altı çizilmiştir (185,198,242,274). Araştırmamızda JİA grubumuzda şimdiki ve yaşam boyu dönemde dışa yönelim tanıları da içe yönelim tanılarına yakın oranlarda saptanmıştır. Bulgularımız neticesinde JİA'lı çocuk ve gençlerin sağlıklı topluma kıyasla hem içselleştirme sorunları hem de dışsallaştırma sorunları ve de ilişkili tanıları daha fazla gösterdikleri söylenebilir.

6.5.4. Duygudurum Bozuklukları ve JİA

Depresyon çocuklarda ve ergenlik döneminde görülen en önemli ruh sağlığı problemlerinden biridir. Son 20 yılı kapsayan araştırmalar affektif bozuklukların, sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde başladığını göstermektedir (629,630). Yaşam boyu görülme sıklığı çocukluk döneminde %3 iken; ergenlik döneminde %30'lara kadar ulaşabilmektedir (631–636). Yapılan çalışmalarda genel popülasyonda depresyon prevalansı; okul öncesi dönemde %0,9, okul çağındaki çocuklarda %1,90, adolesanlarda ise %4,7 olarak bildirilmiştir (636).

JİA gibi kronik hastalıktan muzdarip çocuklar ise, genel popülasyondan daha yüksek anksiyete ve depresyon oranlarına sahiptir (637–639). Depresyon, hem yeti kaybına neden olmakta hem de intihar davranışı için bir risk faktörü oluşturmaktadır (640,641). Ayrıca depresyon kronik bir hastalık olan JİA'lı bireylerin yaşamış olduğu psikososyal güçlükleri artırmakta ve daha fazla uyum sorunlarına yol açmaktadır.

Genç erişkinlerde özürüllüğe yol açan kronik bir hastalık olan JİA'da en yaygın görülen psikiyatrik bozukluk depresyondur (185). Bu popülasyonda depresyon prevalansı %7-36 gibi değişen oranlarda bildirilmiştir (222,309–311,314,333). Türkiye'de 2018

yılında yapılan bir çalışmada JİA vakalarının %28'inde MDB tanısı tespit edilmiştir (310). Çalışmamızda ise JİA'lı katılımcılarda DDB tanı sıklığı açısından sırasıyla şimdiki DDB tanısı %7,6; yaşam boyu DDB tanısı %19 olarak tespit edilmiş olup, bulgularımız literatürle uyumlu bulunmuştur (126,173,333,342,203,221,222,267,309–311,314).

JİA hastalarını sağlıklı kontrollerle karşılaştıran birçok çalışma JİA hastalarının daha fazla depresif belirtilere sahip olduğunu ortaya koysa da (173,310,313,314), bazı çalışmalarda JİA hastaları ile sağlıklı kontroller arasında depresyon ve anksiyete belirtileri açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamış (172), hatta JİA'lı yetişkinlerin yaşam boyu depresyon prevalansının normal sağlıklı toplumdan daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (325). Çalışmamızda JİA grubu ile kontrol grubu arasında şimdiki ve yaşam boyu DDB tanı sıklığı açısından anlamlı fark bulunamamıştır; ancak yaşam boyu DDB tanısı dikkat çekici şekilde JİA grubunda daha fazladır. Hastalığın kronik, progresif seyretmesi ve özürllülüğe yol açıyor olması depresif duygudurumun daha sık olabileceğini düşündürmektedir. Depresyon hastalık süreci sırasında ya da başlangıç semptomu olarak ortaya çıkabileceği gibi, uygulanan tedavilerin yan etkisi olarak da gelişebilmektedir.

6.5.5. Anksiyete Bozuklukları ve JİA

Beynin tehlikeye karşı geliştirdiği normal adaptif bir cevap olan anksiyete, sıklığı, şiddeti ve kalıcılığı arttıkça maladaptif özellik kazanan bir yapıya sahiptir (APA 2000). Bir bozukluk olarak anksiyete, kalıcı ve yaygın nitelikte olup kaçınma, öznel stres ve fonksiyonel bozulma ile karakterizedir (642). Bu bağlamda çocuk ve ergenlerde anksiyete bozuklukları yaygınlığı çalışmalarda değerlendirilen yaş grubu, değerlendirme enstrümanları gibi yöntemlere ve bilgi kaynaklarına bağlı olarak değişiklik göstermekte olup; %3,1 ile %17,5 arasındaki değişen oranlarda görülmektedir (643,644). Başka bir çalışmada yaşam boyu bir anksiyete bozukluğu prevalansı çocuklar ve ergenler için %15-20 arasında saptanmıştır (642). Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada anksiyete bozukluklarının çocuklarda en yaygın ruh sağlığı bozuklukları arasında olduğu gösterilmiştir (645–648).

JİA gibi kronik hastalığa sahip çocuklarda ölüm, bağımlılık, yani kendi kendine yetebilme gücünün kaybı, beden görünümünün bozulması ve ağrı, acı çekme endişeleri, kilo azlığı, atletik yetersizlik, fiziksel görünümünden etkilenen olumsuz benlik algısı,

ilaçların yan etkisinden çekinme (361) ve başkalarına ihtiyacın devam edeceği bağımlı bir geleceğin korkusu gibi etkenler anksiyetenin temelini oluşturmakta (324,339,340), bu popülasyonda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek AB tanısı saptanmaktadır (173,309–311,314,341,342,649).

JİA'lı çocuk ve gençlerde klinik olarak anlamlı anksiyete semptomlarının prevalansı %7 ila %64 arasında değişmektedir (173,309–311,314,341,342). Çalışmamızda JİA grubunda şimdiki AB tanısı %10,1; yaşam boyu AB tanısı ise %25,3 olarak tespit edilmiş olup; AB prevalansı literatürle uyumlu bulunmuştur (173,309–311,314,341,342). Çalışmamızda JİA grubu ile kontrol grubu arasında şimdiki ve yaşam boyu AB tanı sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktur, ancak JİA grubunda özellikle yaşam boyu dönemde AB tanısı daha yüksek oranlarda bulunmuştur.

6.5.6. Yıkıcı Davranım Bozuklukları ve JİA

DEHB dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüsellik ile karakterize, çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen nörogelişimsel bozukluk olup dünyada yaşam boyu yaygınlığının %5,2 (650) ülkemizde ise %8-13'lük bir orana sahip olduğu tahmin edilmektedir. (651–655). Toplum örneklemiyle yapılan çalışmalarda DEHB tanısı olan çocuk ve adölesanların %44'ünde DEHB'ye eşlik eden komorbid bir hastalık olduğu; en sık bulunan komorbid hastalıkların ise Karşıt Olma Karşı Gelme Bozukluğu (KOKGB) ve daha az olarak Davranım Bozukluğu (DB) olduğu tespit edilmiştir (651). DEHB doğası gereği önemli derecede sosyal, akademik ve psikiyatrik sorunlara yol açan ve olumsuz etkileri yaşam boyu sürebilen bir hastalıktır. JİA'lı çocuklarda ise erken yaşlarda algılanan ağrı ve fiziksel kısıtlılığa ek olarak DEHB tanısı bireyin psikososyal uyumunu güçleştirecek, yaşam kalitesini azaltırken çocuğun hastalıkla baş etmesini daha da zorlaştıracaktır (188).

JİA'lı çocuk ve ergenlerde literatür incelendiğinde dışa yönelim sorunları (DEHB, KOKGB, davranım bozukluğu, agresyon vb.) birçok çalışmada araştırılmış (6,174,346–349,183,184,188,193,231,314,319,323) ancak görüş birliğine varılamamıştır. Bazı çalışmalarda JİA hasta popülasyonunda dışa yönelim riskinin arttığına (188,314) dair bulgular bildirirken, bazı çalışmalar bu ilişkiyi doğrulamamıştır (218,350). Çalışmamızda ise DEHB, KOKGB ve DB içeren yıkıcı davranış bozuklukları tanı grubu incelendiğinde; JİA grubundaki YDB sıklığı şimdiki tanı %13,9, yaşam boyu

tanı %19 olarak tespit edilmiştir. Gruplar arasında şimdi ve yaşam boyu YDB tanı sıklığı açısından istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklılık saptanmamıştır. Ancak yaşam boyu YDB sıklığı JİA örnekleminde istatistiksel anlamlılık düzeyine yakın şekilde daha yüksek bulunmuştur. Bulgularımız ilgili yazın bilgisiyle uyumludur (188,314).

Türkiye’de yapılan bir tez çalışmasında JİA ve AAA tanılı çocuklardan oluşan 202 kişiden oluşan hasta grubunun %51,3’ünde (AAA tanılı hastaların %51,97’sinde ve JİA tanılı hastaların %51,38’inde) DEHB tanısı saptanmıştır (628). Bu oranlar çalışma bulgularımıza göre oldukça yüksek gözükmemektedir. Yine ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında Oligoartiküler JİA’lı ve Poliartiküler JİA’lı toplam 45 hastanın psikiyatrik değerlendirilmesi sonucu %2,2’si DSM-IV tanı kriterlerine göre KOKGB tanısı almıştır ve sağlıklı kontrollerle JİA grubundaki çocuk ve ergenler arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır (627). Çalışmamızda şimdiki YDB tanıları ayrı ayrı incelendiğinde JİA grubundaki çocuk ergenlerin %13,9’unda DEHB tanısı tespit edilirken, yaşam boyu dönemde %19’unda DEHB tanısı olduğu görülmüştür. Katılımcılar arasında şimdiki ve yaşam boyu YDB tanı sıklığı açısından ayrı ayrı alt gruplar karşılaştırıldığında JİA ve sağlıklı kontrol grubu arasında hiçbir alt grupta istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda JİA hasta popülasyonunda %19’luk bir oranla toplum sıklığından daha fazla DEHB tanısı gözlenmesinin birçok nedeni olabileceği düşünülmektedir. DEHB’nin etiyolojisinde inflamatuvar ve anti-inflamatuvar düzenekler arasındaki dengenin bozulmasının çok önemli bir rol oynadığının altı çizilmiştir (656–658). Yapılan çalışmalar; hamilelikte, doğumda ve erken çocukluk döneminde geçirilen enfeksiyonların, çocukluk çağı kronik inflamatuvar hastalıklarının DEHB riskini artırdığını (223) ve gelişimin erken evrelerinde bağışıklık sistemi aktivasyonunun santral sinir sistemini etkileyerek DEHB gibi nörogelişimsel bozuklukların oluşmasında önemli bir rol oynadığını göstermektedir (384). Yine DEHB ile otoimmünite arasındaki ilişkiyi göstermek için yapılan çalışmalarda DEHB’li çocukların DEHB’li olmayan çocuklara kıyasla otoimmün hastalık sıklığının yüksek olduğu, ebeveynlerinde de daha fazla otoimmün hastalık varlığı gösterilmiştir. Buna destek olarak, otoimmün hastalığa sahip bireylerde normal toplumdan yaklaşık 2 kat fazla DEHB görülebileceği de belirtilmiştir (223–225,387). JİA gibi etyopatogenezinde otoimmünitenin ve kronik inflamatuvar

süreçlerin suçlandığı bir hastalık varlığında DEHB'nin sıklığındaki bu artış şaşırtıcı değildir, etiolojideki nöroimmün hipotezi destekler niteliktedir.

Çalışmamızda psikotik bozukluklar, konuşma bozuklukları, tik bozuklukları, dışa atım bozuklukları, somatoform bozukluklar, trikotillomani, sigara kullanım bozukluğu ve uyku bozuklukları açısından tanı alan katılımcı olmaması ya da çok az sayıda olması örneklem büyüklüğü ile ilişkilidir. Bu nedenle bu tanımlar açısından grup karşılaştırması yapmak mümkün olmamıştır.

Bu zamana kadar JİA grubunda yapılan ruh sağlığı çalışmalarından anlaşılmıştır ki, psikiyatrik hastalığın yoğunluğu ve prevalansı tıbbi tanının şiddeti, hastalığın hangi aşamasında psikiyatrik değerlendirme yapıldığı, ağrı (203,332,333) ,sakatlığın derecesi (315,330), mizaç özellikleri (331), hastalık alt tipi (333), hastalık aktivasyonu (332), hastalık süresi (342) gibi multi-faktöriyel bir süreçten etkilenmektedir. Çalışmamızda şimdi ve yaşam boyu psikiyatrik tanıların hastalık alt tipi, hastalık aktivasyonu, kullanılan medikal tedavi türü, hasta yaşı gibi klinik etmenlerle ilişkisi incelenmiştir.

✓ **Hastalık alt tipi;**

Poliartiküler JİA tanılı hastaların depresif semptomlarda Oligoartiküler JİA ve EİA hastalarından anlamlı olarak daha yüksek puan aldıkları gösterilmiştir (333). Daha eski bir çalışmada da RF-Negatif Poliartiküler JİA olan yetişkinlerin diğer alt tiplere kıyasla daha yüksek depresif semptomlara sahip olduğu bildirilmiştir (353). Tersine, bazı çalışmalarda ise Poliartiküler, Oligoartiküler, sJİA ve EİA alt tiplerinde depresif puanlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (332). Ülkemizde yapılan bir tez çalışmasında benzer şekilde Oligoartiküler JİA'lı ve Poliartiküler JİA'lı toplam 45 hasta için ÇDÖ (Çocuklar için Depresyon Ölçeği) ortalaması 7.60 olarak bulunmuş, iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanamamıştır (627). Çalışmamızda ise JİA alt tiplerinin aldıkları ruhsal tanımlar arasında anlamlı bir ilişki bulmadık. Her grupta gözlenen ruhsal bozukluk tipleri ve ruhsal bozukluk bulunma olasılığı benzer olup, bulgularımızı destekleyen literatür çalışmaları bulunmaktadır (332,627).

✓ **Hastalık aktivasyonu;**

JİA'lı çocuklarda depresyon ve ağrının yetişkin hastalarda olduğu gibi hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (317). Birçok çalışmada hastalık aktivite belirteçleri ile depresyon belirtileri arasında bir korelasyon bulunmuş, özellikle daha yüksek aktif eklem sayısının daha yüksek depresif puanlarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (251,332,333). Tam tersi bazı çalışmalarda ise depresyon veya anksiyete ile toplam aktif eklem sayısı arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (172). Çalışmamızda ise aktif-inaktif hastalığa sahip JİA grubu kıyaslandığında şimdi ve yaşam boyu psikiyatrik tanı açısından, aktif hastalığa sahip JİA grubunda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır. Bulgularımız hastalık aktivasyonunun ruhsal patolojiye neden olabileceği bilgisini doğrular niteliktedir (251,332,333).

✓ **Medikal tedavi türü;**

Literatürde JİA'lı çocukların almakta oldukları tedavi protokollerinin ruhsal bozukluk üzerinde etkisini incelendiğinde, MTX ile ilgili yapılan çalışmalarda ilacın uygulanmasına yönelik enjeksiyon ve kan testlerine özgü kaygı bakımından hastaların yarısından fazlasının endişeli olduğu tespit edilmiştir (295). Olah ve ark.'nın (2019) yapmış olduğu yakın zamanlı bir çalışmada RA'lı katılımcılara anksiyete ve depresyon ölçekleri uygulamış, şimdiki ve yaşam boyu anksiyete testi değerleri kontrollere kıyasla tüm RA'lı grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada RA'lı katılımcılarda medikal tedavi türü açısından MTX ve biyolojik ajanla tedavi edilen grup kendi aralarında karşılaştırıldığında medikal tedavi türleri arasında anksiyete düzeyi bakımından istatistiksel anlamlı farklılık bulunamamıştır (659). 2020 yılında yapılan bir çalışmada MTX kullanan hastalarda indüklenen bulantıya sekonder anksiyete skorunun JİA'lı hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (660). Çalışmamızda JİA'lı çocukların almakta oldukları tedavi protokollerinin ruhsal bozukluk üzerinde etkisini değerlendirdiğimizde, DMARD tedavisi alan çocukların, diğer tedavi türlerine göre ruhsal bozukluk tanı sıklığı daha yüksek bulunmuştur, ancak istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmemiştir.

✓ **Hastalık süresi;**

Literatürde hastalık süresinin anksiyete ve depresyon riskini nasıl etkileyeceği halen belirsizdir. Yapılan bazı çalışmalarda JİA hastalık tanısına ilk uyumdan sonra psikiyatrik semptomların düzeleceği, daha düşük anksiyete ve depresyon semptomları olan JİA'lı ergenlerin daha uzun hastalık süresine sahip oldukları bulunmuştur (203,342). Öte yandan başka bir çalışmada hastalık süresi artıkça daha kötü depresyon belirtileri olacağı, hastalık süresi uzadıkça ruhsal bozukluk görülme sıklığının artacağı ileri sürülmüştür (332). Aynı çalışmada hastalık süresi uzadıkça ruhsal hastalığa yatkınlığın artması; yaşanan belirsizlik, anlaşılama, yanlış tanımlar alma ya da yanlış müdahalelere maruz kalmanın, çocuk için örseleyici bir süreç olduğu ve artan psikopatolojinin altında yatan neden olabileceği belirtilmiştir (332). Aksine, Tarakcı ve ark. (2011) hastalık süresi ile depresif belirtiler arasında hiçbir ilişki bulamamıştır (172). Çalışmamızda JİA grubu ruhsal bozukluk varlığı açısından hastalık süresine göre ikiye ayrılarak (36 ay ve üstü /36 ay altı) değerlendirilmiştir. Hastalık süresi bakımından iki grup arasında şimdiki ve yaşam boyu ruhsal bozukluk gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bulgularımız Tarakcı ve ark.'nın (2011) sonuçları ile uyumludur (172).

6.6. JİA VE NÖROKOGNİTİF PROFİL

Bu bölümde, araştırmamızın üçüncü araştırma sorusu olan “JİA tanısı alan 7-18 yaş aralığındaki JİA tanılı çocuk ve ergenler ile sağlıklı kontroller arasında, CNSVS’nin ana bölüm puanları (nörokognitif indeks, toplam bellek puanı, psikomotor hız puanı, reaksiyon zamanı puanı, bütüncül dikkat puanı, bilişsel esneklik puanı ve yürütücü işlev puanı) ve ek ara bölüm puanları (duygusal keskinlik, mantık, çalışma belleği) arasında anlamlı bir ilişki var mıdır?” sorusuna ait bulgular tartışılmıştır.

Çalışmamızda JİA hastaları ile sağlıklı kişilerin bilişsel fonksiyon durumunu değerlendirmek için, dünya genelinde çok geniş çapta kullanılan en duyarlı test olan CNSVS bataryası uygulanmıştır. Çalışmamızda tercih edilmesinin bir nedeni ise bilişsel bozukluğu saptamak için oldukça duyarlı olup ve diğer nöropsikoloji testlerine göre daha düşük maliyetli ve daha az zaman alıcı olmasıdır (563).

RA hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla bilişsel işlev testlerinde önemli ölçüde düşük performans sergilediği (24,413,469,661) gösterilmiştir. Ayrıca, hafif düzeyde bilişsel bir bozukluğun bile RA hastalarının fonksiyonel kapasitesini, tedaviye uyumunu ve yaşam kalitesini etkileyebileceği (24,411,413,469) uzun zamandır iyi bilinmektedir. Ancak, JİA hasta popülasyonunda bu konuyla ilgili bilgiler oldukça kısıtlıdır.

Aşağıda, JİA hasta popülasyonunda CNSVS test bataryası sonucunda elde ettiğimiz nöropsikolojik bulgular literatürdeki çalışmalar eşliğinde tartışılmıştır.

6.6.4. JİA ve Sağlıklı Olgularda Nörokognitif Profil

Çalışmamızda JİA tanılı olgularda, sağlıklı kontrol olgularına göre “nörokognitif indeks, toplam bellek, reaksiyon süresi, bütüncül dikkat, bilişsel esneklik, psikomotor hız test puanı, yürütücü işlevler, çalışma belleği, mantık, duygusal keskinlik” yönünden istatistiksel anlamlı farklılık saptanmış olup; JİA grubu nörokognitif test skorlarında daha kötü ve düşük performans sergilemiştir. Bu sonuçlar JİA tanılı çocuk ve ergenlerde bilişsel bir bozulmanın olduğunu göstermektedir.

Aşağıda, nörokognitif test sonuçları, sırasıyla ana ve ara bölüm puanları gözetilerek literatür eşliğinde tartışılmıştır

❖ Nörokognitif İndeks:

CNSVS testinin sonucunda elde edilen ana bölüm puanlarının ortalamasıdır. nörokognitif indeksin, olguların nöropsikolojik profilleri açısından özet bilgi sağladığı ifade edilmektedir (563). Çalışmamızda, nörokognitif indeks puanı, JİA tanılı olgularda, sağlıklı kontrol olgularına göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Çalışmamız literatürde yer alan JİA ve yürütücü işlevler arasındaki ilişkiyi inceleyen kısıtlı sayıdaki çalışmaların (418) sonuçlarının aksine; JİA’da bilişsel işlev bozukluğu ortaya koyan ilk çalışma olması bakımından oldukça önemlidir.

Feldmann ve ark. (2005) tarafından, sistemik tip JİA (sJİA) tanılı hastalar sağlıklı kontrollerle bilişsel işlevler ve sosyal uyum açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaya 6 ila 24 yaş arası, ortalama hastalık süresi 6,2 yıl olan 31 sJİA tanılı çocuk ve ergen ve 31 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Bu çalışmada sJİA’lı çocuk ve ergenlerin WISC -R (Wechsler Çocuklar için Zekâ Ölçeği) ve WAIS -R (Wechsler Yetişkin Zekâ Ölçeği) testinin sözel, performans ve tam ölçekli puanları içinde normal performans gösterdikleri, hastaların ortalama test skorlarının sağlıklı kontrol grubuyla benzer olduğu görülmüştür. Çalışmada motor hız performansı JİA hasta grubunda daha iyi iken, sağlıklı kontroller daha yüksek sekanslama hızı göstermiştir. Bellek testleri açısından her iki grup karşılaştırıldığında sağlıklı kontrollere kıyasla sJİA’lı hastalarda bellek fonksiyonlarının bozulmadığı, hastaların kontrollerden daha fazla tekrarlamaya ihtiyaç duymadıkları saptanmıştır. Yine hasta bireylerin sayı kombinasyon testi, işitsel sözel öğrenme testinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur (418). Sonuç olarak 2005 yılında yapılan bu çalışmada; sJİA’nın, külfetli bir kronik hastalık olmasına rağmen, hastalıktan etkilenen bireylerin normal bilgi işleme hızına sahip olduğu, hafıza ve dikkat alanlarının sağlıklı popülasyonla benzer ve normal sınırlar içerisinde olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalığın bilişsel bozukluk veya artmış sosyal ve duygusal problemlerle ilişkili olmadığı, sJİA olan genç hastaların bilişsel performansının ve sosyal uyumunun hastalık aktivitesi ve süresinden etkilenmediği de ortaya konulmuştur (418).

JİA hasta popülasyonunda bilişsel değerlendirme yapan bir diğer çalışma ise 2010 yılında Teresa ve ark. (2010) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada JİA tanısına sahip (6-11 yaş) 37 aktif hastalık ve 32 inaktif hastalık evresinde olan okul çağı çocuklarında gündüz uyukluk hali ve nörodavranışsal test performansı [Cambridge

Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB)] karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda ise uyku bozukluğu indekslerinin, hastalık aktivitesinden bağımsız nörokognitif test performansını etkileyebileceği tespit edilmiştir. Uyku bozukluğu indeksleri özellikle dikkat ve reaksiyon zamanı gibi bilişsel alanlarda daha kötü performans ile ilişkilendirilmiştir. Aktif ve inaktif evrede olan bütün katılımcıların toplam IQ (Intelligence Quotient) skorlarının normal sınırlarda olduğu iki grup arasında nörokognitif performans testlerinde anlamlı farklılık gözlenmediği, aktif hastalığın nörobilişsel performansı etkilemediği ileri sürülmüştür (144). Aynı ekip 2011 yılında 70 JİA tanılı çocuğu, 46 sağlıklı kontrolle gündüz uykuluk hali ve nörodavranışsal test performansı yönünden karşılaştırmış, çalışmanın sonucunda iki grup arasında nörokognitif test performansı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmediğini ortaya koymuştur (419).

Yapılan çalışmalar RA'lı hastaların %31-71 arasında değişen oranlarda kognitif fonksiyonlarının bozulduğunu göstermektedir (23,547,662). Yine yakın zamanda yapılan bir çalışmada RA hastalarının %30'unda ve sağlıklı kontrollerin %7.5'inde bilişsel bozukluk olduğu gözlenmiştir (417). Çalışmalarda bu oranlardaki farklılık temel olarak bilişin değerlendirilmesinde kullanılan farklı araçlardan kaynaklanmaktadır. Çünkü bazı çalışmalar tam nöropsikolojik test bataryasını (24), bazıları ise MMSE'yi kullanmıştır (22,417).

Bizim çalışmamızda ise JİA'lı çocuk ve ergenlerden oluşan popülasyonumuzda bilişsel bozulma prevalansı (hafif+ orta+ ağır düzeyde etkilenme/ 89 ve altında puan) CNSVS-NCI'ye göre %70 iken, sağlıklı kontrollerde %11,1 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda bu oranlar RA'da yapılan çalışmalara benzerlik göstermektedir.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde JİA'da bilişsel bozukluğu tespit etmek için CNSVS'yi kullanan bir çalışma yoktur. Yine ilgili yazında JİA'da yürütücü işlev bozukluğunu gösteren herhangi bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamız daha önce tüm JİA alt gruplarının nörokognitif profilini inceleyen, ayrıntılı yapılandırılmış bir nörokognitif değerlendirme yapan ve JİA'lı çocuk ve ergenlerde bilişsel etkilenim boyutunu ilk ortaya koyan çalışmadır.

❖ **Toplam Bellek Puanı;**

Sözel bellek testi ile görsel bellek testi alt test puanlarının toplamı sonucundan oluşmaktadır. Çalışmamızdaki toplam bellek puanına bakıldığında, JİA'lı olgular ile sağlıklı kontroller arasında anlamlı farklılık bulunmakta olup, JİA'lı katılımcılar toplam bellek alanında daha kötü bilişsel test performansı sergilemiştir. Literatür incelendiğinde, RA'lı bireylerin özellikle bellek testlerinde daha düşük performans sergiledikleri, sözel/görsel bellek ve epizodik belleği değerlendiren alanlarda daha kötü sonuçlar elde ettikleri, mantıksal hafıza ve kısa hafıza alanlarında güçlükler gösterdiklerine dair kanıtlar bildirilmiştir (23,24,413,417,420,423,446).

Çalışmamızdaki alt testlerden sözel bellek testi ayrıca incelendiğinde yalnızca iki alt testinde (hızlı ve gecikmeli doğru isabet), JİA tanılı olgular, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha kötü performans göstermişlerdir. Bu yönüyle çalışmamız RA hasta popülasyonunda sözel bellek etkilenimini ortaya koyan daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir (23,413,422,423,446).

Çalışmamızdaki alt testlerden görsel bellek testi ayrıca incelendiğinde ise yalnızca bir alt testinde (doğru isabet gecikmeli), JİA tanılı olgular, anlamlı olarak sağlıklı kontrol grubundan daha kötü performans göstermişlerdir. Bu yönüyle çalışmamız RA hasta popülasyonunda görsel bellek etkilenimini ortaya koyan daha önceki çalışmalarla benzerlik göstermektedir (23,24,413). Yazında JİA'lı olguların özel olarak bellek durumunu değerlendiren bir çalışmaya ulaşılamamıştır.

❖ **Psikomotor Hız;**

Bir diğer alt test olan parmak vurma testinden elde edilen sağ el ve sol el basma sayısı ile, sembol-sayı kodlama testinden elde edilen doğru cevapların toplanmasıyla oluşmaktadır. Çalışmamızdaki psikomotor hız puanına bakıldığında JİA'lı katılımcıların psikomotor hızının istatistiksel anlamlı olarak daha yavaş olduğu tespit edilmiştir. İlgili literatür incelendiğinde çalışmamızla benzer sonuçlar olduğu gözlenmektedir (663). Kauranen ve ark.(2000) tarafından RA'lı hasta popülasyonunda katılımcıların hareket hızı, parmak vurma hızı ve koordinasyon (yani hareket hızı / doğruluk) süreleri karşılaştırılmış, RA'lı hastaların psikomotor fonksiyonlarının ölçülen tüm yönlerde (işaret parmağı vurma testi hariç) bozulduğu tespit edilmiştir (663). Öte yandan

sonuçlarımızdan farklı olarak sJİA tanılı katılımcılarda yapılan bir çalışmada motor performansın, sağlıklı kontrollere kıyasla daha iyi olduğu bildirilmiştir (352).

Çalışmamızdaki alt testlerden sağ el parmak vurma testinden (FTT) elde edilen sonuçlarda JİA grubunun anlamlı daha kötü performans sergilediği ortaya konulmuştur. Yukarıda da belirtildiği gibi, bulgularımız Kauranen ve ark. (2000) tarafından yapılan işaret parmağı vurma testinde sağlıklı kontroller ile RA'lı olgular arasında farklılık bulmadığı çalışmanın sonuçlarıyla uyuşmamaktadır (663). Bulgumuz, gerçekte beklenen bir durumdur. JİA'nın günlük yaşam aktivitelerinde zorluklara yol açan, bireylerin fonksiyonel kapasitenin azalmasına neden olabilen, eklemlerde iltihaplı, yıkıcı değişikliklerle seyreden bir hastalık olması bu duruma yol açmış olabilir. Ayrıca, hastalığın seyri boyunca devam eden kronik ağrı sonucunda eklemlerdeki hareket aralığının azalıp, kas atrofisine yol açabileceği, bundan dolayı parmak vurma testinde sağlıklı toplumdan farklı olarak daha kötü performans sergileyebileceği düşünülmüştür. Çalışmamız yürütülürken hastaların yaklaşık %32'sinin aktif hastalık evresinde olduğu ve bu katılımcıların özellikle el parmakları ve el bileklerindeki eklemlerdeki hastalık tutulumu nedeniyle basit eklem hareketlerini bile gerçekleştirmekte zorlandıkları, bu durumun da JİA hasta popülasyonunda psikomotor hız alanında elde edilen daha düşük performansa katkıda bulunmuş olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda sembol-sayı kodlama testinden elde edilen sonuçlar incelendiğinde, JİA'lı bireylerin, sağlıklı kontrollere göre daha az doğru yanıt vererek daha kötü performans sergilediği anlaşılmıştır. Hatalı yanıt verme oranları da istatistiksel anlamlılık düzeyinde olmasa da daha fazladır. Bu durum "davranışa geçmeden önce durup düşünme" kapasitesi hakkında bize bilgi veren tepki ketleme konusunda JİA'lı çocuk ve ergenlerin daha kötü olduklarını ve daha dürtüsel olduklarını düşündürmüştür. Nitekim bu hasta popülasyonun da yaşam boyu dönemde DEHB eş tanısının yüksek komorbidite göstermesi bunu destekler niteliktedir. Zira, DEHB'de eyleme geçmeden önce düşünme, tepki kontrolü ile ilgili zorluklar olduğu ve "impulsivite"nin bozukluğun çekirdek belirtileri arasında yer aldığı bilinen bir durumdur (664).

❖ Reaksiyon Süresi Puanı;

Reaksiyon süresinin amaca yönelik davranışı gerçekleştirebilmek adına gereken süre ile ilgili olduğu ifade edilmektedir (563). Stroop testinden elde edilen karmaşık reaksiyon süresi ile stroop reaksiyon süresinin aritmetik ortalaması reaksiyon süresi puanını vermektedir. Çalışmamızda, JİA ve sağlıklı kontroller reaksiyon süresi açısından karşılaştırıldığında, aralarında anlamlı farklılık saptanmış olup; JİA grubu daha kötü performans sergilemiştir. İlgili literatür incelendiğinde de çalışmamıza benzer nitelikte, romatolojik hastalarla yürütülen çalışmalar bulunmaktadır (514,663).

Yapılan bir çalışmada, reaksiyon süresinin, RA tanılı olgularda, sağlıklı olgulara göre, anlamlı olarak daha uzun olduğu saptanmıştır (663). Hanly ve ark. (2010) tarafından yapılan 68 SLE, 33 RA, 20 MS tanılı hasta ve 29 sağlıklı bireyin katıldığı geniş örneklemlili bir çalışmada, katılımcılar arasında bilişsel performans incelenmiş ve SLE hastalarının %50'sinin, RA hastalarının %61'inin ve MS hastalarının %75'inin yapılan testler sonucunda basit reaksiyon süresinde düşük performans gösterdikleri tespit edilmiştir (514). Yine RA'lı hasta popülasyonunda yapılan bir çalışmada, bireylerin basit reaksiyon süresi, seçim reaksiyon süresinin sağlıklı topluma göre tüm yönlerde bozulduğu gösterilmiştir (663).

Çalışmamızda yalnızca stroop testi tüm bölümleri için süre ve hata ortalamaları açısından yapılan karşılaştırmalarda, JİA ve kontroller arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte; JİA'lı bireylerin sağlıklı kontrollere kıyasla stroop testinin alt bölümlerinde daha fazla hatalı yanıt vererek, daha kötü performans gösterdikleri, yine daha yavaş reaksiyon zamanları olduğu, testin tüm bölümlerini daha uzun sürede tamamladıkları gösterilmiştir. Literatüre baktığımızda JİA tanılı çocuk ve ergenlerde stroop testi kullanarak yanıt inhibisyonunu değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Stroop testi, birbiriyle yarışan iki uyarandan birinin baskılanarak diğerine ait dikkatin sürdürülebilmesi işlevini, yani değişen isteklere karşı kişinin var olan algısal durumunu değiştirip değiştiremeyeceğini ölçmektedir (665).

Çalışmamızdaki bu farklılık JİA'lı çocuk ve ergenlerin, bozucu etkiye karşı koyabilmek ve yönelimlerdeki sürekliliklerini sürdürebilmeleri için daha uzun süreye ihtiyaç duymakta olduğunu ve buna rağmen daha çok düzeltme ve hata yapmakta olduklarını gösterir niteliktedir. Stroop testi bozucu etkiyi ölçmede etkili bir testtir (666). Çalışma sonucumuz, JİA'lı çocukların reaksiyon süresinin daha uzamış olduğunu ve

anlamlılık düzeyinde olmasa da bozucu etki karşısında daha fazla hata yaptığını ortaya koymuştur.

❖ **Bütüncül Dikkat Puanı;**

Stroop testinden elde edilen komisyon hata sayısı, dikkat değişim testinden elde edilen hata sayısı, CPT'den elde edilen komisyon ve omisyon hata sayılarının toplanmasıyla oluşmaktadır. Bütüncül dikkat puanının, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırabilme, odaklanma ve odaklanmayı sürdürübilme ile ilgili olduğu ifade edilmektedir (563). Dikkatin etkili bir şekilde düzenlenmesinin, prefrontal ve parietal korteks arasında yakın etkileşimin yanı sıra kolinerjik bazal ön beyin nöronlarından nöromodülasyonu gerektirdiği düşünülmektedir (667,668).

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, RA tanılı bireylerin, dikkat alanında, sağlıklı kontrol olgularına göre daha fazla bozulma gösterdiği bildirilmektedir (23,24,413,417,425,470).

Çalışmamızda, bütüncül dikkat puanında, JİA'lı olguların, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük puanlar aldığı saptanmış olup bulgularımız literatür ile uyumludur (23,24,413,417,425,470).

❖ **Bilişsel Esneklik Puanı;**

Dikkat değişim testinden elde edilen doğru cevap sayısından, aynı testten elde edilen yanlış cevap sayısının ve stroop testinden elde edilen komisyon hata sayılarının çıkarılmasıyla oluşmaktadır. Bilişsel esneklik puanı, bir etki altında davranışı değiştirebilme becerisini ifade etmektedir (563).

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, RA tanılı bireylerin, bilişsel esneklik alanında, sağlıklı kontrol olgularına göre daha fazla bozulma gösterdiği bildirilmektedir (23). Bartolini ve ark. (2002), RA hastalarında bilişsel işlev bozukluğunun yaygın olduğunu, % 38'inde bölünmüş / sürekli dikkat ve bilişsel esneklik ile % 71'inde görsel-uzamsal ve planlama alanlarının daha çok etkilenim gösterdiğini ortaya koymuştur (23).

Çalışmamızda, bilişsel esneklik puanını belirlemek için kullandığımız testlerde, JİA'lı olguların, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük puanlar aldığı saptanmış olup bulgularımız literatürle uyumludur.

❖ **Yürütücü İşlevler Puanı;**

Yürütücü işlevler kuralları ve kategorileri tanıma, hızlı karar vermeyi yönetmeye yardımcı olma talimatları izleme ve bunlara uygun yanıt verebilme yeteneğini ölçer.

Bu etki alanı, bir kişinin görevlerini sırayla yönetebilme yeteneği ve aynı anda birden fazla görevi tamamlama becerisi hakkında önemli bilgiler sağlar. Dikkat değişim testinden elde edilen doğru cevap sayısından, aynı testten elde edilen yanlış cevap sayısının çıkarılmasıyla oluşmaktadır (563)

Literatürdeki çalışmalarda, RA tanılı bireylerin, yürütücü işlev alanında, sağlıklı kontrol olgularına göre daha fazla bozulma gösterdiği bildirilmektedir (448).

Çalışmamızda, yürütücü işlev puanını belirlemek için kullandığımız testlerde, JİA'lı olguların, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük puanlar aldığı saptanmış olup bulgularımız literatürle uyumludur. Yazında JİA'lı hastalarda yürütücü işlevlerin değerlendirildiği bir çalışmaya ulaşamamıştır.

❖ **Çalışma Belleği Puanı;**

Çalışma belleği 4'lü sürekli performans testinden elde edilen doğru cevap sayısından, aynı testten elde edilen yanlış cevap sayısının çıkarılmasıyla oluşmaktadır. Çalışma belleği bilgiyi akılda tutma ve zihinsel olarak onunla çalışma yeteneğini ifade eder (669,670). Çalışma belleği, diğer yüksek bilişsel işlevlerle yakından ilişkili olsa da gizli bir düzeyde onlardan ayırt edilebilmekte (670), uzun süreli bellekten alınan hedefleri daha cazip ve dikkat dağıtıcı durumlardan ayırarak akılda tutmaya izin vermekte olup (671), ayrıca hedefleri akılda tutarak, alışılmış eylemlerden ziyade hedefe yönelik çalışmak için düşünceleri veya olası yanıtları önleme yeteneğini desteklemektedir (669).

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, RA tanılı bireylerin, çalışma belleği alanında, sağlıklı kontrol olgularına göre daha fazla bozulma gösterdiği bildirilmektedir (413,420,423,426,446). Brown ve ark. (2002) RA'lı hastalarda ağrının büyük ölçüde depresif bozukluğu yordayacağını, bu durumun da işlem hızı, akıl yürütme, çalışma belleği ve sözel epizodik bellek ölçümleri üzerinde olumsuz bir etki göstereceğini ileri sürmüştür (446). Daha yakın zamanda, Abeare ve ark.'nın (2010) yapmış olduğu çalışma da seçici dikkat, inhibisyon ve çalışma belleği gerektiren görevlerin ağrı ile negatif korelasyon gösterdiğini doğrulamıştır.

Çalışmamızda ise çalışma belleği puanını belirlemek için kullandığımız testlerde, JİA'lı olguların, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük puanlar aldığı saptanmıştır. Buradan yola çıkarak JİA tanısının hem kısa süreli bellek, hem uzun süreli bellek, hem de çalışma belleğinde üzerinde olumsuz etkisi olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda uygulanan 4'lü sürekli performans alt testinde, JİA ve sağlıklı kontroller kendi aralarında karşılaştırıldığında, sağlıklı kontrollerin part-2//part-4 doğru yanıtlarının daha fazla olduğu, JİA grubunun da part-2/part-3/part-4 kısmında daha fazla omisyon hatası yaptığı görülmektedir. JİA grubunun omisyon hatalarının fazla çıkması, bu gruptaki dikkatin sürdürülebilmesi ve konsantrasyon için gerekli temel yapıya ait bozukluğu bize söyleyebilir.

❖ **Duygusal keskinlik puanı;**

Duyguların algılanması testi (POET)'den elde edilen doğru cevap sayısından, aynı testten elde edilen komisyon hata sayılarının çıkarılmasıyla oluşmaktadır. Zihinsel işlevlerin yapı taşı olan duygusal süreçler gündelik yaşamımızın da ayrılmaz bir parçası olup düşünce, inanç ve karar verme süreçlerimizle etkileşim içine girerek davranışlarımıza rehberlik etmektedir. Yalnızca kendi davranışlarımızı yönlendirmekle kalmaz, başkalarının zihinsel süreçlerini algılamamıza da yardımcı olarak sosyal ilişkilerimizi şekillendirmektedir (672). Duygu tanıma, bir diğer ifadeyle “kişinin kendisinin ve başkalarının duygu ve hislerini gözlemleyebilme, aralarındaki farkı ayırt edebilme ve kişinin düşünce ve hareketlerine rehberlik etmesi için bunu kullanabilme yeteneği” olarak tanımlanmaktadır (673). Yüz ifadeleriyle duyguların yansıtılması ve algılanması konusunda yapılan çalışmalar bebeklikten itibaren yüz ifadelerinden duyguların tanındığını göstermiştir (674).

Duygu tanıma becerisinin gelişiminin deneyime dayalı olduğu, bilişsel süreçlerin ve motivasyonun duyguların anlaşılması ve tanımlanabilmesinde etkili olduğu bildirilmektedir (675,676). Yüz ipuçlarından duyguların tanınması en yaygın olarak incelenen sosyal bilişsel beceridir. Duyguların yüz ifadelerinden tanınması, sözel olmayan iletişimin bir bileşenidir. Şizofrenide yapılan birçok çalışmada sosyal yeterlilikle (social competence) duygu tanıma becerileri arasında ilişki olduğu, mesleki işlevselliği ve bağımsız yaşayabilme becerilerini yordadığı vurgulanmıştır. Yüz duygu tanıma, bir bireyin başkalarının duygusal durumlarını tanımlama ve ayırt etme yeteneğini ifade eder

(677). İnsan beyininde, amigdala, insula, orbitofrontal korteks ve subkortikal yapıları içeren limbik yapılar ağı, yüzlerdeki duygusal özelliklere yanıt olarak aktive olan merkezlerdir (678,679).

İlgili alanda literatür incelendiğinde daha çok nörolojik yakınmaları olan hastalarla ve şizofreni, otizm gibi birçok psikiyatrik tanımlı hastalarla yapılan Benton yüz tanıma testi ile ilgili çalışmalar mevcuttur (680). Yine bir çok gelişimsel ve nörodejeneratif bozuklukta (parkinson hastalığı (681)), multipl skleroz (682–684), HIV gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda (685), temporal lob epilepsisi (686), pediatrik beyin tümörü gibi kronik birçok hastalıkta sosyal bilişsel bozukluk bildirilmiştir (687–690).

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde JİA'lı hasta popülasyonunda duygu tanıma ile ilgili bir çalışmaya ulaşılmıştır. Bonner ve ark. (2008) beyin tümörü (BT) sonrası hayatta kalan 51 çocuğun ve JİA tanısı olan 31 çocuğun sosyal işlevselliğini bir yüz ifadesi tanıma görevi ve bir IQ taraması kullanarak değerlendirmiştir. Bu çalışmanın sonucunda BT'den hayatta kalan çocukların, yetişkin yüz ifadelerini yorumlarken JİA'lı çocuklara kıyasla önemli ölçüde daha fazla hata yaptıkları, sosyal işlevsellikte önemli ölçüde bozulma yaşadıkları gösterilmiştir (691). Ancak yazında JİA'lı çocuklar ile sağlıklı kontrolleri kıyaslayan bir çalışmaya ulaşılmamıştır.

Çalışmamızda duygusal temsillerle ilgili JİA grubunun test maddelerini değerlendirdiğimizde olumlu zihinsel temsilleri (POET Doğru Yanıt/Pozitif Duygular) tanıma kontrol grubuna kıyasla daha başarısız oldukları saptandı. Mutlu, sakın gibi test sırasındaki olumlu yüz ifadelerinin etiketlenmesinde güçlükler edildi. Ayrıca JİA'lı bireylerin istatistiksel anlamlı farklılık saptanmasa da olumsuz duyguları tanımakta zorlandıkları, olumlu ve olumsuz duyguları tanıma süresi açısından kontrol grubundan daha fazla zamana ihtiyaç duydukları gözlenmiştir.

Sosyal bilişsel eksiklikler, JİA'daki sosyal işlevsellik ve yaşam kalitesi için potansiyel prognostik önemi olan ancak, bilişsel bozukluğun gözden kaçan bir yönüdür. Sosyal bilişsel disfonksiyonun uzunlamasına seyrini, JİA hastalığı klinik özellikleri ve diğer nörokognitif bozukluk alanları ile ilişkisini ve bu eksikliklerin altında yatan JİA'ya özgü olası nörolojik/immünolojik hasarı açıklığa kavuşturmak için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Çünkü, başkalarının duygusal ifadelerini, empatik yeteneklerini tanımak, karmaşık zihinsel durumlarını okumak ve pragmatik dil ifadelerini

(ironi gibi) anlamaktaki küçük zorluklar JİA'da gözlenen kişilerarası sorunlara katkıda bulunuyor ve yaşam kalitesini bu yönden de etkiliyor olabilir.

Bu çalışma, JİA grubunda duyguları tanıma becerilerini sağlıklı kontrollerle karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmamız, JİA'da genel bir sosyal bilgi işleme ilgili bozukluk olduğunu desteklemiştir

❖ **Mantık (Sözsüz Akıl yürütme) Puanı:**

Sözsüz akıl yürütme testi (NVRT)'den elde edilen doğru cevap sayısından, aynı testten elde edilen komisyon hata sayılarının çıkarılmasıyla oluşmaktadır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, RA tanılı bireylerin, akıl yürütme alanında, sağlıklı kontrol olgularına göre daha fazla bozulma gösterdiği bildirilmektedir (423,446).

Çalışmamızda, akıl yürütme puanını belirlemek için kullandığımız testlerde, JİA'li olguların, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük puanlar aldığı saptanmış olup bulgularımız RA tanılı hastalarla yapılan çalışmalardan elde edilen verilerle uyumludur (423,446). Ancak yazında JİA grubunda akıl yürütme becerilerini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

❖ **Test süresi:**

Gruplar test süresi açısından karşılaştırıldığında testi tamamlama süreleri açısından, istatistiksel anlamlı farklılık tespit edilmiş olup, JİA tanılı çocuk ve ergenler testi daha uzun sürede tamamlamışlardır. Bu bulgular, JİA'lı olguların, bellek, dikkat, psikomotor hız, bilişsel esneklik, zihinsel faaliyetin seçilmesi, uygun olmayanların bastırılması ve dikkatin sürdürülebilmesi gibi bilişsel işlevler açısından sağlıklı kontrollere kıyasla daha yavaş yanıt verdikleri ve testler sırasında daha çok zorlandıklarını göstermiştir. Özetle JİA'li hasta grubunda bilgi işleme hızı ve dikkatin sürdürülmesinde bir sorun olduğu desteklenmiştir. Ayrıca ince motor beceri ve koordinasyon gerektiren bir test olan CNSVS testini tamamlamak için yaklaşık 45 dakika gibi uzun sayılabilecek bir süre gerekiyor olması, hasta grubundaki motor beceri kaybı ve aktif hastalık nedeniyle el ve el bileği eklemının tutulması gibi fiziksel zorlukların test sonuçlarına daha çok yansımaya neden olmuş olabilir. Yine, kronik dönemde oluşan romatoid nodüller de test sırasında el eklem hareketlerini kısıtlamış olabilir.

Sonuç olarak; çalışmamız, JİA'lı çocuklarda nörobilişsel profilde etkilenme olduğunu gösteren ilk çalışmadır. JİA hasta popülasyonunda ortaya çıkan bu bilişsel bozulmanın ilişkili olduğu klinik parametreler hakkındaki bilgimiz ise son derece kısıtlıdır. Hastalığın kliniğinde yer alan hastalığın alt tipleri, hastalığın evresi, ruhsal bozukluk varlığı, tedavilerin etkileri, hastalık süresi gibi etmenlerin bilişsel profil ile ilişkisini inceleyen daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Aşağıda, JİA örnekleminde hastalıkla ilişkili faktörlerin bilişsel profile olan etkisi literatür eşliğinde tartışılmıştır.

6.6.5. JİA'da Hastalık Alt Tiplerine Göre Nörokognitif Profil

Tüm JİA alt grupları içinde hastalık profilinin heterojen olduğu belirtilmekte, hastalık, seyir olarak farklılık göstermektedir. Çalışmalarda Oligoartiküler hastalarda uzun dönem sonuçların en iyi olduğu; öte yandan RF-Pozitif Poliartritli hastalar (37), sJİA, RF-Negatif Poliartritli hastalar (152,259) ve EİA (38) alt grubunda ise kötü olabileceği ileri sürülmektedir (39).

JİA'da alt tiplere göre bilişsel bozukluğun sınıflandırılması, farklı tiplerdeki bozulmaların, altta yatan nöropatoloji ve klinik seyir açısından farklı olup olmadığının keşfedilmesi açısından önemli görülmektedir. Çalışmamızda bu dört grup arasında “nörokognitif indeks”, “psikomotor hız”, “bütüncül dikkat”, “bilişsel esneklik”, “yürütücü işlevler” “çalışma belleği” ve “mantık” yönünden anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır.

Alt gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; Poliartiküler JİA'lı ve EİA'lı olgular Oligoartiküler JİA tanılı olgulara göre “nörokognitif indeks”, “psikomotor hız”, “bütüncül dikkat”, “bilişsel esneklik” ve “yürütücü işlevler” alanında anlamlı olarak daha kötü performans sergilemiş ve daha düşük puan almıştır. Ayrıca EİA'lı olgular Oligoartiküler JİA tanılı olgulara göre “çalışma belleği”, “mantık” yönünden de istatistiksel olarak anlamlı düşük puan almıştır.

İlgili yazın incelendiğinde JİA'da özellikle Poliartiküler alt tipin daha ağır seyretmekte olduğu, inflamasyonu baskılamak, hastalığı kontrol altına almanın daha zor olduğu anlaşılmaktadır. Morbidite riski en fazla olan grup RF-pozitif Poliartiküler tiptir. Öte yandan prognozu en iyi olan grup Oligoartritli hastaların olduğu gruptur (692).

Çalışmamızda Poliartiküler JİA 'lı ve EİA 'lı alt grupların daha fazla nöropsikolojik alanda bozukluk göstermesi, JİA 'nın klinik semptom tiplerinin bilişsel fonksiyonları etkileyebileceği görüşünü desteklemektedir. Poliartiküler JİA hastalarının diğer alt tiplere kıyasla bilişsel bozulma için daha yüksek risk altında olması mümkündür. Poliartiküler alt tip genellikle daha fazla aktif eklem sayısı ve genel fonksiyonu bozabilecek ve daha düşük yaşam kalitesine yol açabilecek daha yüksek hastalık aktivitesine sahiptir. Girişimsel müdahaleler daha fazla gerekmektedir, ciddi fiziksel işlev kayıplarına yol açacak fonksiyon bozukluğu daha sıktır (3). Bu durum, bir biçimde olumsuz bilişsel etkilenmeyi artırıyor gözükmektedir. Çalışma bulgularımız bu görüşü desteklemiştir. Ayrıca Poliartiküler JİA ve EİA hastalarının test sırasında büyük çoğunluğunun aktif hastalık evresinde olması, yine çalışmamızda bu hastaların diğer alt gruplara kıyasla daha fazla medikal ajan tedavisi alması, bu hasta grubunun hastalık prognozu açısından genelde daha dirençli seyir göstermesi (39) Poliartiküler JİA ve EİA hastalarının diğer JİA alt tiplerine göre daha kötü bir fiziksel fonksiyon, daha yüksek ağrı skorları ve daha fazla oranda devam eden hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmesi (2), öte yandan Oligoartiküler JİA 'nın daha iyi bir prognoza, daha iyi fonksiyonel sonuçlara, daha az eroziv hasara, daha fazla remisyona girme özelliğine sahip olması (9,37), çalışmamızdaki hastalık alt grupları arasındaki nörokognitif profildeki farklılıkların nedeni olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızın hasta örnekleminde az sayıda sJİA hastası olması, hastalık alt grupları kıyaslanırken gruplardaki aktif hastalık, hastalık remisyonu, eşlik eden ruhsal patoloji, kullanılan medikal tedavi türü gibi nörokognitif profili etkileyecek birçok faktörün etkisinin dışlanmamış olması, çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. İleride daha büyük örneklemelerde hastalık aktivasyon durumu gibi klinik parametrelerin etkisini kontrol ederek yapılacak çalışmalar, hastalık alt tiplerinin nörobilişsel profil üzerindeki etkisinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

6.6.6. JİA 'da Hastalık Aktivasyonu Göre Nörokognitif Profil

Bu alanda literatür incelendiğinde yapılan birkaç çalışmada RA aktivitesi veya şiddeti ile ilişkili birkaç faktörün bilişsel işlev bozukluğu ile de ilişkili olduğu, CRP seviyesi veya interlökin-6 gibi enflamatuvar belirteçlerin, genel popülasyon da dahil olmak üzere diğer romatizma durumlarında ve bir çok hastalıkta meydana gelen bilişsel bozulma

ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (451,465–467,529,693–695). Uzunlamasına yapılan izlem çalışmalarında bilişsel gerilemenin itici gücü olarak sistemik inflamasyonun önemli bir rol oynayabileceği vurgulanmıştır (696–699).

Bartolini ve ark. (2000) tarafından yapılan bir çalışmada; RA'lı bireylerin bilhassa dikkat gerektiren görevlerde, planlama yeteneklerinde ve bilişsel esneklikte ve kortikal fonksiyonla ilgili tanımlanmış bilişsel performansta bozulma olduğu gözlenmiştir. Aynı çalışmada özellikle aktif ve yüksek hastalık aktivitesi olan RA'lı hastaların % 71'inde görsel-mekansal görevlerde anlamlı bir bozulma olduğu ve bu kötü performansların, frontal ve parietal lobların hipoperfüzyonu ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (23).

RA'da bilişsel bozukluğun yakın tarihli bir sistematik incelemesinde, hastalık aktivitesi ve bilişsel fonksiyon testlerindeki düşük performans arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (497). Yine Lee ve ark. (2018) tarafından yapılan bir çalışmada; RA'da bilişsel fonksiyonlardaki bozulma karotisdeki aterosklerozdan daha ziyade hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (451). Shadick ve ark. (2019) yüksek hastalık aktivitesi ile düşük konsantrasyon puanlarına doğru bir eğilim olduğunu göstermiştir (468).

Literatür incelendiğinde akut inflamasyonda görev alan TNF birtakım nöropatolojilerle ilişkilendirilmiştir (700). TNF'nin sıçanların beyinleri üzerindeki etkilerini araştırmaya yönelik yapılan bir çalışmada TNF tip-2 reseptör aktivasyonunun serebral kan hacminde % 15 ila 30 oranında azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (701). Raftery ve ark. (2012) ise RA'da yorgunluğun ve bilişsel etkilenmenin TNF-alfa kaynaklı serebral kan akışının düzensizliği ile ilişkili olduğunu varsaydıkları bir çalışmada; anti-TNF tedavisine başlamadan önce ve sonra yorgunluk, bilişsel işlev ve serebral kan akımını değerlendirmiştir. Çalışmanın sonucunda aktif hastalığın RA'lı hastalarda yorgunluk ve bilişsel performansta etkilenmeye neden olacağı, tam tersi TNF blokajının hem yorgunluk hem de bilişsel işlevlerde iyileşmelere yol açabileceği-gösterilmiştir (421).

MS hastalarında yapılan çalışmalarda hastalığın akut atak döneminde, MR görüntülemeye yeni lezyon gelişimi görülmüş ve bununla birlikte hastanın dikkat, bellek ve bilgi işleme gibi yürütücü fonksiyonlarının bozulduğu tespit edilmiştir(702)

Tampubolon ve ark.'nın (2016) yapmış olduğu bir çalışmada demansı olmayan yaşlı bireylerde inflamasyon ile bilişsel fonksiyonların ilişkisi incelenmiş, CRP ve Fibrinojenin yüksekliğinin daha kötü epizodik bellek ile ilişkili olduğu ortaya

konulmuştur (529). Diğer çalışmalarda, hipokampusün deneysel sepsis sırasında sıçanlarda en savunmasız beyin bölgesi olduğu, bu bölgede iltihaplanmaya yol açan ekspres proinflamatuvar sitokin reseptörleri bulunduğu (531) ve enflamatuvar sitokinlerin hipokampusün dentat girus (DG) bölgesinde sinaptik plastisiteyi bozabildiğini gösterilmiştir (703–707). Ayrıca hayvan ve yaşlı yetişkinlerle yapılan çalışmalarda inflamasyonun hipokampal bağımlı öğrenme ve hafıza üzerinde olumsuz etkileri olduğu rapor edilmiştir (708–713).

Literatürde aksine bazı çalışmalarda ise RA’da hastalık süresi, aktivitesi, şiddeti ile bilişsel bozukluk arasında ilişki bulunamamıştır (417,469,470). Türkiye’de Özer ve ark. (2017) tarafından yapılan Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) rahatsızlığına sahip 52 çocuğun nörokognitif profilinin incelendiği çalışmada, FMF ve kontrol grupları arasında bilişsel performans alanlarında FMF’li katılımcıların puanlarının kontrol katılımcılarına göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmış ancak hastalık aktivasyonu belirteçleri olan CRP-Serum Amiloid A (SAA) proteini ile nörokognitif etkilenme arasında bir ilişki bulunamamıştır (714).

Çalışmamızda aktif hastalığı olan JİA’lı katılımcılarda bilişsel etkilenimin daha sık görülebileceği düşünülerek bu yönde incelemeler yapılmıştır. Çalışmamızda aktif ve inaktif hastalığa sahip JİA’lı katılımcıların karşılaştırılmasında; nörokognitif test bataryasının bütün alt testlerinde aktif hastalığa sahip katılımcıların daha düşük puan aldığı, ancak istatistiksel anlamlı farklılığın sadece “nörokognitif indeks”, “bilişsel esneklik”, “yürütücü işlevler” ve “duygusal keskinlik” testlerinde elde edildiği görülmüştür.

Çalışmamızda olguların nöropsikolojik profilleri açısından özet bilgi sağladığı düşünülen “nörokognitif indeks” yönünden aktif hastalığa sahip grup, daha kötü performans sergilemiştir. Bu sonuçlar akut inflamasyonun bilişsel profili etkilediği literatür bilgisiyle uyumludur (451,465–467,529,693–695).

Literatür incelendiğinde bir çalışmada, sistemik inflamasyonun yaşlı sıçanlarda bütüncül dikkat ve bilişsel esnekliği bozduğu, bu bozulmanın sistemik inflamasyondan etkilenen prefrontal korteks ve kortikal-subkortikal ağlardaki disfonksiyondan kaynaklanabileceği ileri sürmüştür (530). Çalışmamızda ise JİA grubunda aktif hastalığa sahip olan bireylerin, inaktif hastalığı olan bireylere göre “bilişsel esneklik” puanının

istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük olduğu saptanmış olup bulgularımızın literatürle uyumlu olduğu görünmektedir.

Çalışmamızda ilginç bir şekilde aktif ve inaktif iki grup arasında “duygusal keskinlik” yönünden fark olduğu gözlenmiş, aktif hastalığa sahip olan bireyler daha kötü performans sergilemişlerdir. Çalışmamızdaki bu sonuç akut inflamasyonun sosyal biliş ile ilgili beyin merkezlerini etkileme olasılığı ile ilişkili olabilir. Ayrıca, çalışma örneklemimizde aktif hastalığa sahip hastaların büyük çoğunluğunda eşlik eden psikiyatrik komorbidite varlığı da hasta popülasyonunda sosyal bilişsel alanda etkilenmeye neden olmuş olabilir. Çalışmamız literatürde JİA hasta popülasyonunda duygu tanıma bozukluğu ile hastalık aktivasyonu arasında ilişki olduğunu gösteren ilk çalışma olması bakımından önemlidir.

2010 yılında yapılan bir çalışmada; inaktif hastalık / aktif hastalık evresindeki JİA’lı çocuk ve ergenler nörokognitif test performansı açısından karşılaştırılmış, iki grup arasında reaksiyon süreleri açısından farklılık olmadığı ortaya konulmuştur (144). Yine 2005 yılında sJİA tanılı çocuklar, yaş uyumlu sağlıklı kontrollerle bilişsel fonksiyonlar açısından kıyaslandığında, sJİA’lı katılımcıların çoğunda aktif hastalık olmasına rağmen bellek, ince motor performansı ve sürekli dikkat testlerinde sağlıklı çocuklardan hiçbir farklılık göstermediği bulunmuştur (418). Bizde çalışmamızda literatürle uyumlu olarak aktif ve inaktif hastalığa sahip iki grup arasında reaksiyon süreleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. İnaktif hastalığı olan çocuklarla karşılaştırıldığında, aktif hastalığı olan çocukların semptomlar veya diğer hastalıklarla ilişkili faktörler nedeniyle daha yavaş reaksiyon süreleri gösterebileceği yönünde olan beklentimiz çalışma bulguları neticesinde karşılanmamıştır. Aktif RA ve inaktif RA’lı katılımcılarla yapılan bir çalışmada inaktif hastalığa sahip RA’lı hastalarda sözel akıcılık, mantıksal bellek ve kısa süreli bellekte inaktif gruba göre daha kötü skorlar elde edilmiştir. Aynı çalışmada aktif hastalığa sahip bireylerin MRG görüntüleme raporlarında %35 oranında beyaz cevher hiperintensitesi olduğu tespit edilmiş, bu katılımcıların hepsinin düşük dikkat, yürütme ve görsel-uzamsal testlere sahip olduğu gösterilmiştir (421). Yakın zamanda yapılan bir hayvan çalışmasında ise; Escherichia coli ile enfekte olmuş yaşlı sıçanlarda hipokampusta IL-1beta seviyelerinde belirgin bir artış olduğu ve bu durumun da hipokampal bağımlı bellek ve öğrenme eksikliklerine neden olduğu bildirilmiştir (713). Yapılan birkaç hayvan modeli çalışmada tetiklenen sistemik inflamasyonun, çalışma belleğini

etkileyebildiği gösterilmiştir (715–717). Matsumoto ve ark. (2004) tarafından yapılan bir rat çalışmasında, sıçanların dorsal hipokampusüne bilateral olarak enjekte edilen İnterlökin-1 beta sonrası, ratlarda arasıdonik asit kaskadının aktive olacağı, bu durumun da çalışma belleği alanında bozulmalara katkıda bulunacağı gösterilmiştir (717). Yazın bilgileri, akut inflamasyon ve aktif hastalık süreçlerinin hafıza ve bilişsel fonksiyonları etkileyeceğini destekler niteliktedir.

Çalışmamızda ise JİA grubunda aktif hastalığa sahip olan bireylerin, toplam bellek puanları düşük saptanmış olmasına rağmen fark istatistiksel anlamlı değildir. Bunun nedeni küçük örneklem büyüklüğü olabilir.

Sonuç olarak aktif hastalığa sahip JİA'lı bireylerde akut inflamasyon, hastaları bilişsel işlev bozukluğu gibi komplikasyonlar geliştirme riskine sokabilmektedir. Hastaların özellikle atak döneminde yönetici işlev performanslarının azaldığı ve dolayısıyla testlerde daha düşük performans gösterdikleri saptanmış olup bulgularımız literatürle uyumludur (17). Bizim çalışmamızda da bilişsel işlevlerin bütünü yansıtan nörokognitif indeks ve ayrıca yürütücü işlevlerde anlamlı düşüklük aktif hastalığın beklediğimiz yöndeki olumsuz etkilerini desteklemiştir. Nörobilişsel işlevlerin inflamasyon parametreleri ile birlikte değerlendirileceği ileriki çalışmalar etkilenmenin nereden kaynaklandığını daha net ortaya koyacaktır.

4.3.4. JİA'da Medikal Tedavi Türüne Göre Nörokognitif Profil

JİA hastalarının nöropsikolojik işlevlerini değerlendirirken göz önünde bulundurulması gereken başka bir husus da hastaların değerlendirme sırasında kullandıkları anti-romatizmal ajanlardır. Literatür incelendiğinde RA'da ilaç etkisinin nörokognitif profil üzerindeki etkisini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur (24,421,508,510,514,659,718–720,459,497–499,501,502,506,507).

İlgili yazında RA hastalarında saptanan bilişsel bozulmada bir risk faktörü olarak GCs tedavisi olduğu düşünülmektedir (24,413,506–508). Çalışmalar incelendiğinde herhangi bir oral GCs kullanımı olan RA'lı hastalarda, kullanmayanlara kıyasla bilişsel bozukluk görülme olasılığının yaklaşık 3 kat arttığı belirlenmiştir. Özellikle steroidlerin nörobilişsel alanlardan bellek problemleri üzerinde etkisi olduğunu bulgulanmıştır (507). Bu sonuçların tam aksine RA hastalarında kontrollerden daha fazla bilişsel bozukluk

tespit edilse de, bu sorunun GCs kullanımı ve kümülatif GCs dozları ile ilişkili olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (417,468,508).

JİA tedavisi uzun süreli kullanıldığında nörotoksisiteye yol açabilen çeşitli immünoşüpresif ajanlarla yürütülmekte olup (514), bunlar içinde en yaygın kullanılan ajan MTX, son 20 yılda RA ve JİA tedavisinde vazgeçilmez bir ilaç olmuştur (721–723). Hastalığın tedavisinde son derece etkili olmasına rağmen (510), bilişsel bozukluk (459), ruh hali değişiklikleri ve konfüzyon ile ilişkili olabilmektedir (497–499). Türkiye’de Pamuk ve ark. (2013) tarafından yapılan bir çalışmada MTX kullanımı sonucu nötropeni gelişen RA hastalarında bilişsel işlevler değerlendirilmiş, çalışmanın sonucunda nötropenili tüm RA hastalarının mini-mental durum muayenesi (MMSE) puanlarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük puan aldıkları ortaya konulmuştur (500). Öte yandan bu sonuçların aksine Meade ve ark. (2013) 24 saatlik MTX öncesi (0.saat) ve doz uygulaması sonrası (24.saat) RA hasta popülasyonunun bilişsel işlev değişikliklerini araştırmış; çalışmanın sonucunda daha yüksek dozlarda MTX alan hastaların diğer gruba kıyasla daha düşük bilişsel performansa sahip olduğunu, ancak düşük veya yüksek doz MTX alan her iki RA grubunda kognitif profilinin sağlıklı kontrollerden farklı olmadığı ortaya koymuştur (498).

Bir diğer bakış açısından bakıldığında birçok çalışmada MTX ve GCs bilişsel bozukluk ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen (497–500), inflamasyon ve aktif hastalığın RA’da kognitif disfonksiyonun ana sebeplerinden biri olmasından dolayı, hastalık aktivitesinin baskılanmasının ve hastalık kontrolünün sağlanmasının bu hasta popülasyonunda bilişsel bozukluğun önlenmesi için yararlı olabileceğini söyleyen çalışmalar da mevcuttur (421,501). Ayrıca bazı çalışmalarda bilişsel profil ve kullanılan medikal tedavi ajanlarıyla hiçbir ilişki bulunamamıştır (468).

Biyolojik ajanlarla biliş etkisini araştıran çalışmalar yapılmış olsa da, ilgili literatür tarandığında birkaç çalışma mevcut olup (414,421,468,501,659,718), biyolojik ilaçlarla etkili tedavinin bilişi iyileştirip iyileştirmediği henüz çok açık değildir (724). Olah ve ark. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada biyolojik ajanlarla tedavi edilen RA hastalarının, MTX ile tedavi edilen hastalara göre dikkat ve konsantrasyonu değerlendiren iz sürme testinin-görsel-motor işlem hızını değerlendiren bölüm-A (TMT-A) alt testini daha uzun sürede tamamladıklarını ortaya koymuştur (659). Raftery ve ark. (2012) ise 15 RA hastasının biyolojik ajanlardan biri olan Anti-TNF ajanı Adalimumab ile etkili tedaviyi

takiben DAS28'deki (hastalık aktivasyon skoru) iyileşmeye paralel olarak tam ölçekli, sözel ve performans IQ'da belirgin bir iyileşme olduğunu göstermiştir (421). Camara ve ark.'nın (2014) yaptığı hayvan deneyinde farelere intraserebroventriküler enjeksiyon olarak verilen Anti-TNF ajanı Etanercept sonrası farelerin anksiyete benzeri davranışlarında ve kognitif fonksiyonlarında iyileşme sağlandığı, aynı zamanda kognitif bozulmadan sorumlu tutulan hipokampus içindeki artan mikrogliaların Etanercept tedavisi sonrası önemli ölçüde azaldığı ortaya konulmuştur (718). Yine yakın zamanlı bir çalışmada yüksek hastalık aktivitesinin, konsantrasyon puanlarıyla negatif korelasyon gösterdiği ve tedavide kullanılan biyolojik ajanlardan Anti-TNF'in, hafıza şikayetlerine ve konsantrasyon zorluklarına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (468). Başka bir çalışmada ise RA popülasyonunda Etanercept'e maruz kalanlarda Alzheimer hastalığı riskinin azaldığı doğrulanmıştır (414).

Çalışmamızda bu üç grup arasında “nörokognitif indeks”, “bütüncül dikkat”, “bilişsel esneklik”, “yürütücü işlevler” ve “çalışma belleği”, yönünden anlamlı istatistiksel farklılık saptanmıştır. Testin alt grupları incelendiğinde NSAİİ+ GCs kullanımı olan grubun bütün alanlarda, DMARDs ve biyolojik ajan kullanan hastalardan daha yüksek puan aldıkları, yine biyolojik ajan kullanan bireylerin birçok alt testte DMARDs alan gruptan daha yüksek performans gösterdiği bulunmuştur.

Yazında, JİA tanılı olgularda kullanılan anti-romatizmal ilacın bilişsel profil üzerine etkinliğini araştıran benzer bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte, yetişkin RA tanılı gruplarla yapılan çalışmalarda kullanılan ilaçların nörokognitif profili etkileyebileceği bildirilmiştir. Çalışmamız ise JİA'lı olgularda medikal tedavinin CNSVS test performansına etkisinin olabileceğini düşündürmüştür. DMARDs tedavisi gören bireylerin tüm alt testlerde daha düşük performans göstermesi çeşitli nedenlere bağlı olabilir. DMARDs alan hastaların büyük çoğunluğunun yüksek hastalık aktivitesine sahip Poliartiküler JİA tanılı katılımcılardan oluşması, yine MTX'in çocuklar için oldukça örselleyici olması, hastaların her hafta tekrarlanan enjeksiyon girişimleri, tedavi sonrası meydana gelen bulantı, kusma, halsizlik, iştahsızlık gibi pek çok fiziksel durum değişikliğine maruz kalması nedeniyle nörokognitif profilin bu grupta daha çok etkilenmiş olabileceğini düşündük. Ayrıca, NSAİİ tedavisi alan bireylerin büyük çoğunluğunun hastalığın remisyon evresinde olması gibi faktörler de sonuçlarımıza katkıda bulunmuş olabilir. Bu alanda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

4.3.5. JİA'da Ruhsal bozukluk Varlığına Göre Nörokognitif Profil

RA'da ruhsal bozukluk varlığının bilişsel işlevler üzerine etkisini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur (456,468,469,659,725). Bu çalışmalar incelendiğinde; RA tanılı hastalarda daha yüksek depresyon ve daha yüksek yorgunluk düzeylerinin bilişsel işlev bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (469). Yakın zamanlı bir çalışmada tüm bilişsel testlerde normal performans gösteren RA hastaları ile en az bir testte anormal sonuç elde edilen RA hastaları, yaşam boyu anksiyete ve depresyon test puanları temel alınarak karşılaştırıldığında bilişsel bozukluğu olanlarda anksiyete ve depresyon skorlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (659). Yine geçmiş dönemde yapılan 2 çalışmada RA'lı hastalarda depresyon (somatik semptomlar) (456) ve anksiyetenin (725) bilişsel işlevlerde bozulmayla ilişkili olduğu saptanmıştır. Öte yandan bu bulguların tam aksine Shadick ve ark.(2019), daha yüksek depresyon puanlarının konsantrasyon, bellek veya kelime bulma güçlüğü gibi sorunların gelişimini etkilemeyeceğini ileri sürmüştür (468).

İlgili yazın incelendiğinde eşlik eden depresyon ve anksiyetenin bilhassa yaşlı hastalarda bilişsel işlevleri etkileyebileceği ortaya koyulmuştur (482).

Yapılan birçok çalışma neticesinde, depresyonunun konsantrasyon (483) ve yürütücü işlev (484) ile ilgili sorunlara yol açabildiği, bilişsel bozukluğun depresyonun bir özelliği olabildiği (485) ve bilişsel gerileme için bağımsız bir risk faktörü olduğu (486) bilinmektedir. Depresyon ve biliş arasındaki ilişki RA'lı (726) bireyler dahil olmak üzere birçok kronik ağrı hastasında (727) gösterilmiştir. Ağrının depresyonla pozitif yönde, bilişsel işlevler ile negatif yönde ilişkili olduğu, depresyonun ağrı ve bilişsel işlevler arasındaki ilişkiye aracılık ettiği, ağrının daha çok bilişsel işlev bozukluğuna neden olan depresyona yol açtığı öne sürülmüştür (728).

Yakın zamanda yapılan, MS, RA, İBH gibi kronik inflamatuvar hastalık tanısı olan bireylerin katılmış olduğu geniş örneklemlili bir çalışmada, tüm grupların, genel nüfus normlarına göre işlem hızı, sözel öğrenme ve gecikmiş hatırlama belleği alanlarında daha yüksek fonksiyon kaybı gösterdiği bulunmuştur. Aynı çalışmada daha yüksek anksiyete belirtileri daha düşük işlem hızı, daha düşük sözel öğrenme ve daha düşük çalışma belleği performansı ile ilişkilendirilmiştir (493).

Çalışmamızda ruhsal hastalığı olan /ruhsal hastalığı olmayan JİA'lı bireyler karşılaştırıldığında, ruhsal bozukluk tanısı olan bireylerin toplam bellek hariç tüm alt

testlerde daha düşük puan aldığı, ancak sadece “duygusal keskinlik” alanında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunduğu tespit edilmiştir. Diğer alt testlerde anlamlı farklılığın olmaması ruhsal bozukluğu olan olgu sayısının az olması nedeniyle olabilir. İlgili alanda literatür incelendiğinde Otizm (729) başta olmak üzere, şizofrenik bozukluk (677,689,730,731), MD (688,732), bipolar bozukluk (733), OKB (734), DEHB (687) gibi birçok psikiyatrik bozuklukta sosyal bilişsel bozukluk bildirilmiştir. Ayrıca depresif bir dönem boyunca yüzleri mutlu olarak tanıma yeteneğinin azaldığı ve tersine depresif belirtilerdeki azalmayla yüz tanımanın iyileştiği gösterilmiştir (735).

İstatistiksel anlamlılık düzeyinde olmasa da eş ruhsal hastalığı olan JİA’lı çocukların, daha kötü bilişsel performans göstermesi JİA olgularında görülen bilişsel etkilenenin, ruhsal bozukluklarla da ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Ruhsal bozukluklarla birlikteliği yüksek olan bir hastalık olmasına karşın, yazında, JİA olgularında ruhsal bozuklukların söz konusu nörobilişsel işlevlere etkisinin kontrol edildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Her ne kadar seçili bir örnekleme yansıtırsa da çalışmamızın sonuçları oldukça anlamlıdır. Bu alanda yapılacak yeni çalışmalara gereksinim vardır. Sonuç olarak JİA gibi kronik inflamatuvar bir hastalığın etkileri ve eşlik eden ruhsal bozukluk gibi zorluklar neticesinde bu popülasyonda sosyal bilişsel eksiklikler oluşabilir. Ayrıca çalışmamızın bu bulgusu bilişin ve affektin birbirini etkilediği beyin işlevlerinde birbirleriyle etkileşim halinde olduğunu gösterir niteliktedir. Çalışmamızda psikiyatrik komorbiditenin nöropsikolojik değerlendirmenin tüm alanlarında değil de özellikle sosyal bilişsel eksiklik alanında güçlük yaratması dikkat çekicidir.

4.3.6. JİA’da Hastalık İzlem Süresi ve Tanı Yaşına Göre Nörokognitif

Profil

Appenzeller ve ark.’nın (2004) yapmış olduğu bir çalışmada; RA hastalarında yüksek bilişsel bozukluk prevalansı gözlemlemesine rağmen hastalığın süresi ile kognitif bozulma arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (417).

Çalışmamızda hastalık semptom başlangıç yaşı ile CNSVS’nin yalnızca “duygusal keskinlik” alt skoru arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Çalışmamızdaki bu sonuç hastalık süresi arttıkça bireyin psikolojik esneklik, öz-yeterlik, algılanan sosyal destekle birlikte duygu tanıma becerisinin gelişebileceği, yine büyüdükçe artan bilişsel

gelişmeye paralel olarak sosyal bilişsel alanlarında daha yüksek performans sergileyebileceği, genelde hastalık izlem süresi uzun olan bireylerin hastalığın remisyon aşamasında olması, hastalık yükünün yeni tanı konan ve aktif hastalığı olan bireylere göre kısmen daha az olması gibi nedenlerden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca bu konuda genel sonuçlar çıkarmak için daha fazla araştırmaya ve daha çok kişinin katılımına ihtiyaç vardır. Daha önce bu alanda yazın incelendiğinde yapılmış çalışma olmadığından sonuçlarımızın çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Ayrıca, ruhsal bozukluk varlığı ile de ilişkili bulunan duygusal keskinliğin hastalık izlem süresi ile ilişkili tek bilişsel parametre olması ilgi çekicidir. Uzayan izlem süreleri, psikopatoloji varlığı ve sosyal biliş arasında olabilecek olası bir etkileşim ilerleyen çalışmalarda araştırılmalıdır.

Çalışmamızda diğer bilişsel işlev parametreleri ile hastalık izlem süresi arasında bir ilişki bulunmaması, JİA'nın kronik bir hastalık olması ile ilişkili olabilir. Hastalığın yeni tanı evresi, izlem süreci ve ilerleyen dönemler farklı mekanizmalarla farklı etkiler yaratıyor olabilir. Çalışmamızın kesitsel doğası nedeni ile bu konuda yorum yapılabilmesi mümkün değildir. İleride yapılacak boylamsal izlem çalışmaları, bu konuda bizi aydınlatılabilir. Yine, hastalık başlangıç yaşları farklı olan, daha dar bir aralıkta benzer yaş grubunda fakat farklı hastalık sürelerine sahip olan hastalarla yapılacak bir çalışma da bu konuda daha farklı bilgiler kazandırabilir.

5. SONUÇLAR

JİA özellikle genç yaştaki bireyleri etkileyen en sık romatolojik hastalık olup, hastalığın kronik seyri yanında ataklar halinde seyredebilmesi ve oluşturabildiği fiziksel sekellerden dolayı etkilenen bireyi kısır döngü içine sokmaktadır. Genç popülasyonu etkilediğinden toplum içinde hem iş hem zihin gücü kaybı anlamına gelmektedir. Bu nedenle bu hastalığın medikal tedavisinin yanı sıra ruh sağlığı yönüyle yaratacağı etkileri de tanımak ve uygun şekilde yönetebilmek önemlidir.

Bu çalışmada, JİA tanılı 7-18 yaş aralığındaki çocuk ve ergenlerin sosyodemografik özellikleri incelenmiş, psikopatolojileri saptanmış, yaşam kaliteleri araştırılmış ve bilişsel değerlendirilmeleri yapılmıştır. Bulgular yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kronik hastalık tanısı olmayan sağlıklı çocuk ve ergen kontrol grubu ile karşılaştırılmış, ayrıca JİA grubunda psikopatoloji gelişimi, yaşam kalitesi ve nörobilişsel gelişim üzerinde etkili olabileceği düşünülen bazı klinik değişkenlerin olası etkileri incelenmiştir.

YAŞAM KALİTESİ

Çalışmamızda yapılan değerlendirmede yaşam kalitesi ölçeği hem ebeveyn hem çocuk gözünden değerlendirilmiş, ebeveynin bildirdiği yaşam kalitesi ile çocuğun bildirdiği yaşam kalitesinin birbiri ile uyumlu olduğu bulunmuştur.

JİA grubunda hem ebeveyn hem de çocuk için yaşam kalitesi alt ölçek puanının sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı istatistiksel farklılık oluşturduğu, JİA'nın tüm kronik hastalıklarda olduğu gibi hem fiziksel hem de psikososyal işlevleri bozduğu ve düşük yaşam kalitesi skorlarına neden olduğu ortaya konulmuştur.

Çalışmamızda, çocuğun bildirdiği yaşam kalitesi puanlarının ebeveynin bildirdiğine kıyasla daha yüksek olduğu saptanmış, bu durum çocuk ve ergenlerin, ebeveynlerinin değerlendirmeleri ile karşılaştırıldığında kendilerini daha sağlıklı algıladığı şeklinde yorumlanmıştır.

JİA'lı çocuklar tarafından bildirilen yaşam kalitesi ölçeğinde, en düşük alt ölçek puanı fiziksel sağlık puanı, ebeveyn ÇİYKÖ'da ise okul işlevselliği puanı olarak saptanmış hem ebeveynler hem de çocuklar tarafından doldurulan ölçeklerde sosyal

işlevselliğin en az etkilenen kısım olduğu, en yüksek alt ölçek puanına sahip olduğu gözlenmiştir

Çalışmamızda araştırmanın ikinci sorusu olan hastalık kliniğindeki faktörlerin yaşam kalitesi üzerine etkisi incelendiğinde “hastalık alt tipleri” açısından ÇİYKÖ ölçeklerinde Poliartiküler JİA ve daha belirgin olarak da sJİA hastaları genel olarak daha düşük puan alsa da aradaki farkın istatistiksel anlamlılık düzeyinde olmadığı görülmüştür. “Hastalık aktivasyonu” açısından aktif hastalığı olan çocuklar tarafından bildirilen ÖTP ve FSTP puanlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu, ebeveyn formunda ise aktif hastalığa sahip bireylerin ÖTP, FSTP ve PSTP puanlarının anlamlı derecede daha düşük olarak izlendiği anlaşılmıştır. “Ruhsal bozukluk” tanısı alan çocuklar tarafından bildirilen yaşam kalitesi ÖTP ve PSTP puanlarının anlamlı olarak daha düşük olduğu, ebeveyn formunda ise ruhsal bozukluk tanısı olan JİA grubunda yaşam kalitesi ÖTP, FSTP, PSTP puanlarının anlamlı derecede daha düşük olarak izlendiği belirlenmiştir. “Medikal tedavi”, “hastalık izlem süresi”, “yaş” ve “ailesinde ruhsal bozukluk varlığı” açısından yaşam kalitesi ölçeklerinde anlamlı bir farklılık bulunmadığı ortaya koyulmuştur.

Ayrıca literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda yapılan korelasyon analizleri sonucunda ebeveynlerin doldurduğu yaşam kalitesi FSTP ile nörokognitif indeks, toplam bellek, reaksiyon zamanı psikomotor hız; PSTP ile nörokognitif indeks, bütüncül dikkat ve yürütücü işlevler; ÖTP ile nörokognitif indeks, toplam bellek, görsel hafıza psikomotor hız, reaksiyon zamanı, bütüncül dikkat, yürütücü işlevler, duygusal keskinlik ve çalışma belleği ilişkili bulunmuştur. Çocuk yaşam kalitesi FSTP ile, bilişsel esneklik, yürütücü işlevler ve çalışma belleği; ÖTP ile bütüncül dikkat, bilişsel esneklik, yürütücü işlevler ve çalışma belleği arasında aynı yönde ilişki saptanmış ve bilişsel işlevlerin yaşam kalitesinin üzerinde etkisinin olduğu gösterilmiştir.

RUHSAL TANI

Yapılan psikiyatrik değerlendirmede ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T ve klinik değerlendirme sonucunda şimdiki eksen I tanı oranları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı, ancak yaşam boyu psikiyatrik tanı sıklığının JİA’lı çocuk ve ergenlerde istatistiksel anlamlı olarak yüksek olduğu bulgulanmıştır. Ayrıca çalışma örneklemimizdeki

DEHB sıklığının, dünyadaki ve Türkiye’deki sağlıklı popülasyondan daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda JİA’lı çocuk ve ergenlerde gerek DEHB tanı oranının yüksek olması (%19), gerekse bu çocukların CNSVS alt testlerinden dikkati değerlendiren testlerde sağlıklı kontrollere göre daha düşük performans sergilemeleri, bu popülasyonda dikkat fonksiyonlarının bozuk olduğunu göstermektedir. Sonuçlarımız yorumlanırken JİA’lı hasta popülasyonda bilişsel işlev bozukluğunun nedenlerinin sadece hastalık süreciyle ilgili olmayabileceği, yine bu popülasyonda daha sık görülen DEHB tanısının da bir sonucu olarak nörokognitif profilin etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızdaki bu sonuçlar JİA ile DEHB ilişkisinin akılda tutulması ve bu alanda yeni çalışmalar yapılması gerektiğini gösterir niteliktedir.

Çalışmamızda hastalık kliniğindeki faktörlerin psikiyatrik bozukluklar üzerine etkisi de incelenmiştir. Çalışmamızda JİA’da “hastalık alt tipleri”, “medikal tedavi”, “hastalık izlem süresi” açısından kıyaslandığında gruplarda ruhsal tanılar açısından farklılık olmadığı, her grupta gözlenen ruhsal bozukluk tipleri ve ruhsal bozukluk bulunma olasılığının benzer olduğu görülmüştür. Ancak JİA’da “hastalık aktivasyonu” açısından aktif-inaktif hastalığa sahip JİA grubu kıyaslandığında, aktif hastalığa sahip JİA grubunda şimdi ve yaşam boyu psikiyatrik tanı açısından istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptandığı, hastalık aktivasyonunun ruhsal bozukluklarla ilişkili olabileceği ortaya konulmuştur.

NÖROKOGNİTİF PROFİL

Araştırmanın ana sorusu doğrultusunda JİA tanısı olan ve olmayan sağlıklı çocuklar arasında yürütücü işlevler açısından anlamlı düzeyde fark olup olmadığı araştırılmış, uygulanan CNSVS testi sonucunda bütün test alt puanlarında anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir. JİA’lı grubun sağlıklı gruba göre tüm alt test puanlarının anlamlı olarak düşük olması, JİA’nın bilişsel fonksiyonları etkileyebileceğini göstermektedir.

Genel olarak yürütücü işlevler açısından JİA tanılı çocukların sağlıklı çocuklara kıyasla, “psikomotor hız açısından daha yavaş performans gösterdikleri, bütüncül dikkat alanında daha yoğun problem yaşadıkları, dürtüsellikten kaynaklanan hataları daha fazla yaptıkları, toplam bellek etkileniminin olduğu, daha az bilişsel esneklik gösterdikleri, reaksiyon sürelerinin daha uzun olduğu, bilgi işlem süreci ve hızının daha düşük olduğu,

yürütücü işlevlerin etkilendiği, çalışma belleğinin işlevleri olarak kavramsallaştırılan süreçler olan zihinde bilgiyi tutma ve değiştirme kapasitesinin azaldığı ve ayrıca duygusal ifadeleri tanıma gibi sosyal bilgi işleme sürecinde defisitler gösterebileceği” saptanmıştır.

Çalışmamızda araştırmanın ikinci sorusu olan hastalık kliniğindeki faktörlerin bilişsel işlevler üzerine etkisi incelenmiştir. Buna göre; JİA’da “hastalık alt tipleri” arasında Poliartiküler JİA ve EİA alt tipleri “nörokognitif indeks”, “psikomotor hız”, “bütüncül dikkat”, “bilişsel esneklik” ve “yürütücü işlevler” alanında anlamlı olarak daha kötü performans sergilemiştir. “Hastalık aktivasyonu”nun JİA’lı katılımcıların bilişsel performansında bozukluğa neden olduğu, özellikle aktif hastalığa sahip katılımcıların “nörokognitif indeks”, “bilişsel esneklik”, “duygusal keskinlik” ve “yürütücü işlevler” yönünden daha düşük puan aldığı, anlamlı istatistiksel farklılık olduğu görülmüştür. “Medikal tedavi” açısından DMARD tedavisi alan katılımcıların NSAİİ+GCs kullanan JİA’lı katılımcılara göre “nörokognitif indeks”, “bütüncül dikkat”, “bilişsel esneklik”, “çalışma belleği” yönünden daha düşük puan aldığı, anlamlı istatistiksel farklılık olduğu saptanmıştır. “Ruhsal bozukluk” tanısı olan JİA’lı bireyler ruhsal bozukluk tanısı olmayanlara kıyasla tüm alt testlerde daha düşük puan alsa da, sadece “duygusal keskinlik” alanında anlamlı istatistiksel farklılık olduğu, JİA’da ruhsal bozukluk varlığının sosyal bilişsel eksikliğe neden olabildiği gösterilmiştir. Ayrıca ‘hastalık izlem süresi’ ile duygusal keskinlik arasında aynı yönlü zayıf bir ilişki bulunmuş olup, hastalığın başlangıç yaşı ile CNSVS test skorları arasında anlamlı ilişki olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızdaki bu bulgular JİA hastalarında bilişsel yakınmalara hastalık kliniğinde yer alan farklılıkların; hastalık alt türü, hastalık aktivasyonu, eşlik eden ruhsal patoloji varlığı, kullanılan ilaç türü gibi mekanizmalar ile katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Çalışmamız JİA tanılı çocuk ve ergenlerde ayrıntılı nörokognitif değerlendirme yapan ve bu popülasyonda bilişsel işlev bozukluğu olduğunu bildiren ilk çalışma olması bakımından oldukça önem taşımaktadır. Çalışmamızın planlanması sırasında ruhsal bozukluklar açısından örneklem sınırlaması ya da ruhsal bozukluklara göre eşleştirme yapılmamıştır. Hem JİA grubunda hem de sağlıklı kontrol grubunda ruhsal tanısı olan bireyler de çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmanın sonunda JİA ve sağlıklı kontrol grubu arasında şimdiki ruhsal bozukluk sıklığı ya da saptanan ruhsal bozukluk türü açısından

istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamış olması; ruhsal bozukluğun yürütücü işlevlere olan karıştırıcı etkisinin azalmasını sağlamış ve grupların yürütücü işlevler açısından karşılaştırılmasını kolaylaştırmıştır. Bildiğimiz kadarıyla yaptığımız bu çalışmanın Türkiye’de ve dünyada, JİA ve sağlıklı kontroller arasında duygu, yüz tanıma gibi sosyal bilişin ve yürütücü işlevlerin karşılaştırıldığı ilk çalışma olması da çalışmamızın güçlü yanlarından biridir.

Gelecekte bu ilişkinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacak çalışmalar, çocukluk çağı romatizmal hastalığının mevcut ve uzun vadeli tedavi stratejilerinde gelişme sağlayacaktır.



7. KISITLILIKLAR

1-Çalışmamızda olguların zekâ düzeylerinin değerlendirilmesi için, WISC-R zekâ testi uygulanmamış, sadece klinik görüşme yapılmıştır. Toplam zekâ puanı olmadığından zekanın yürütücü işlevler üzerine etkisi ile ilgili istatistiksel analiz yapılamamıştır. WISC-R'ın tüm alt testlerinin uygulandığı bir çalışma, zekâ kapasitesi açısından daha objektif sonuçlar verebilir.

2-Araştırmamız kesitsel bir çalışma olarak düzenlenmiştir. Uzunlamasına izlem çalışmaları, psikiyatrik bozukluklar, yaşam kalitesi ve bilişsel bozulmanın ilerleyici bir özellik gösterip göstermediği, bu faktörlerin zaman içindeki değişimini belirlemek için yapılacak değerli çalışmalar olacaktır.

3-JİA grubu düzenli takip edilen hastalardan oluşmaktadır ve genel popülasyona oranla daha uygun tedavi ve rehabilitasyon hizmetleri almaktadır. Bu yüzden çalışmanın sonuçları toplumdaki JİA popülasyonunu tüm yönleriyle yansıtmayabilir. Genel toplumdaki JİA'lı çocukların hastalıktan etkilenmesi bizim belirlediğimizden daha fazla olabilir.

8. ÖNERİLER

1-JİA'lı çocuklar ve ergenlerde oluşabilecek bilişsel problemlerin psikolojik testlerle mutlaka değerlendirilmesi gerekmektedir. Gerekliyse hafıza ve dikkat fonksiyonları gibi bilişsel fonksiyonların gelişimi için tedavi önerilmeli, çocukların sosyal performansı ve yetenekleri desteklenmelidir.

2-JİA'dan etkilenen bireylerde okul başarısı, duygusal davranışsal işlevler ve eşlik edebilecek psikiyatrik bozukluklar ayrıntılı olarak ele alınmalıdır.

3- Erken tedavi edilen JİA hastalarında psikopatolojilerin erken tanınım aileye ve çocuğa erken psikolojik desteğin sunulması ve izlemde duygusal ve davranışsal temelli önerilerde bulunulması kritik bir öneme sahiptir.

4-JİA gibi kronik hastalığa sahip olan çocuk ve ergenlerin psikiyatrik tanı alacak kadar ruhsal problemleri olmasa bile, psikiyatrik destek almaları gerekiyor olabilir. Bu nedenle bu tür kronik hastalarla çalışan pediatri ve aile hekimlerinin ruh sağlığı çalışanları ile iş birliği içinde bulunmaları önemlidir.

5- Sonuç olarak, JİA tedavisinde hastalığı sadece biyolojik açıdan tedavi etmek yeterli olmayacaktır. Hastalığın biyopsikososyal açıdan bir bütün olarak ele alınıp ruhsal-bilişsel etkilerin göz önünde bulundurulması gereklidir. JİA'dan etkilenen hastalara psikiyatrik destek sağlamak, sağlam bilişsel fonksiyonlar ve yürütücü işlevler, hastalığın kontrolünün sağlanması, yaşam kalitesinin artması ve de yetiyitiminin azalması açısından oldukça önemlidir

9. KAYNAKÇA

1. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Vol. 369, Lancet. 2007.p.767–78.
2. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L, Preceded by: Cassidy JT. Textbook of pediatric rheumatology. 2015.
3. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn L. Textbook of Pediatric Rheumatology E-Book. Elsevier Health Sciences; 2015.
4. Duffy CM, Colbert RA, Laxer RM, Schanberg LE, Bowyer SL. Nomenclature and classification in chronic childhood arthritis: Time for a change? Vol. 52, Arthritis and Rheumatism. John Wiley & Sons, Ltd; 2005. p. 382–5.
5. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. Arthritis Care Res (Hoboken) . 2019 ;71(6):717–34.
6. Huygen ACJ, Kuis W, Sinnema G. Psychological, behavioural, and social adjustment in children and adolescents with juvenile chronic arthritis. Ann Rheum Dis. 2000;59(4):276–82.
7. Tucker LB. Outcome measures in childhood rheumatic diseases. Vol. 2, Current rheumatology reports. 2000. p. 349–54.
8. Shaw KL, Southwood TR, McDonagh JE, British Paediatric Rheumatology Group. User perspectives of transitional care for adolescents with juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) . 2004 Jun 43(6):770–8.
9. Armon K. Outcomes for Juvenile idiopathic arthritis. Vol. 24, Paediatrics and

Child Health (United Kingdom). 2014. p. 64–71.

10. Gutierrez-Suarez R, Pistorio A, Cespedes Cruz A, Norambuena X, Flato B, Rumba I, et al. Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas. The PRINTO multinational quality of life cohort study. *Rheumatology* . 2006 Jul 28;46(2):314–20.
11. Seid M, Oipari L, Huang B, Brunner HI, Lovell DJ. Disease control and health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* . 2009 Mar 15 ;61(3):393–9.
12. Minden K, Kiessling U, Listing J, Niewerth M, Doring E, Meincke J, et al. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(9):2256–63.
13. Oen K, Malleson PN, Cabral DA, Rosenberg AM, Petty RE, Cheang M. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol*. 2002 Sep;29(9):1989–99.
14. Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood: a long-term follow-up study. *Rheumatology*. 2000 Feb 1;39(2):198–204.
15. Schanberg LE, Sandstrom MJ, Starr K, Gil KM, Lefebvre JC, Keefe FJ, et al. The relationship of daily mood and stressful events to symptoms in juvenile rheumatic disease. *Arthritis Rheum*. 2000 Feb;13(1):33–41.
16. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, Dewitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013 Oct;65(10):2499–512.
17. Abeare CA, Cohen JL, Axelrod BN, Leisen JCC, Mosley-Williams A, Lumley MA. Pain, executive functioning, and affect in patients with rheumatoid arthritis. *Clin J Pain*. 2010;26(8):683–9.

18. Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: A quality of life study. *Arthritis Rheum.* 2003 Mar 1;48(3):767–75.
19. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D. *Neuropsychological assessment* 5th ed. New York: Oxford University Press; 2012.
20. Struchen MA, Clark AN, Sander AM, Mills MR, Evans G, Kurtz D. Relation of executive functioning and social communication measures to functional outcomes following traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation.* 2008;23(2):185–98.
21. Hanks RA, Rapport LJ, Millis SR, Deshpande SA. Measures of executive functioning as predictors of functional ability and social integration in a rehabilitation sample. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999 Sep.;80(9):1030–7.
22. Petersen LE, Baptista TSA, Molina JK, Motta JG, do Prado A, Piovesan DM, et al. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: role of lymphocyte subsets, cytokines and neurotrophic factors. *Clin Rheumatol.* 2018 May 1;37(5):1171–81.
23. Bartolini M, Candela M, Brugni M, Catena L, Mari F, Pomponio G, et al. Are behaviour and motor performances of rheumatoid arthritis patients influenced by subclinical cognitive impairments? A clinical and neuroimaging study. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(4):491–7.
24. Shin SY, Katz P, Wallhagen M, Julian L. Cognitive impairment in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Aug; 64(8)
25. Korte-Bouws GAH, Albers E, Voskamp M, Hendriksen H, de Leeuw LR, Güntürkün O, et al. Juvenile arthritis patients suffering from chronic inflammation have increased activity of both IDO and GTP-CH1 pathways but decreased BH4 efficacy: Implications for well-being, including fatigue, cognitive impairment, anxiety, and depression. *Pharmaceuticals.* 2019 Mar 1;12(1).
26. Cassidy TJ PR. Juvenile rheumatoid arthritis. In: *Textbook of pediatric Rheumatology* Third ed. 1995. p. 133–223.

27. Ozdogan H, Kasapçopur O, Dede H, Arisoy N, Beceren T, Yurdakul S, et al. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. Clin Exp Rheumatol.1991 .;9(4):431–5.
28. Cleary AG, Sills JA, Davidson JE, Petty RE. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997- Vol. 27, Journal of Rheumatology. 2000. p. 1568.
29. Kahn PJ. Juvenile idiopathic arthritis: What the clinician needs to know. Bull Hosp Joint Dis. 2013;71(3):194–9.
30. Giancane Alessandro Consolaro Stefano Lanni Sergio Davi G, Schiappapietra Angelo Ravelli B. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. Rheumatol Ther . 2016 .;3:187–207.
31. Still GF. On a form of chronic joint disease in children. Arch Dis Child. 1941;16(87):156–65.
32. Kesen MR, Setlur V, Goldstein DA. Juvenile Idiopathic Arthritis-related Uveitis. Int Ophthalmol Clin . 2008;48(3):21–38.
33. BREWR, EJ. Criteria classification of juvenile rheumatoid arthritis. Bull Rheum Dis. 1972;23:712–9.
34. EULAR ELAR. (1977) European League Against Rheumatism EULAR Bulletin no. 4: nomenclature and classification of arthritis in children, National Zeitung AG, Basel. - Open Access Library . European League Against Rheumatism EULAR. 1977
35. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, Maldonado-Cocco J, Suarez-Almazor M, Orozco-Alcala J PA. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997. 1997
36. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. Vol. 31, Journal of

Rheumatology. 2004. p. 390–2.

37. Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M. Juvenile chronic arthritis in adult life: A study of long-term outcome in patients with juvenile chronic arthritis or adult rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 1999;18(3):220–6.
38. Weiss PF, Beukelman T, Schanberg LE, Kimura Y, Colbert RA. 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 Dec;39(12):2341–51.
39. Ravelli A. Toward an understanding of the long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* . 2004;22(3):271–5.
40. Lindsley, C., B., Russo, R., A., G., Scott C (2016). MC with RD. Managing Children with Rheumatic Diseases. In: Petty, R E, Wedderburn, L, İley, C B, & Laxer, R M (edt) *Textbook of Pediatric Rheumatology E-Book* 7th edt. 2016. p. Chapter 11, 129-139.e3.
41. Saurenmann RK, Levin A V., Feldman BM, Rose JB, Laxer RM, Schneider R, et al. Prevalence, risk factors, and outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: A long-term followup study. *Arthritis Rheum* . 2007 Feb;56(2):647–57.
42. Oen K, Fast M, Postl B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975-92: cycles in incidence. *J Rheumatol* . 1995 Apr .;22(4):745–50.
43. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Vol. 81, *Joint Bone Spine*. Elsevier Masson SAS; 2014. p. 112–7.
44. Towner Ba SR, Michet CJ, M. O’Fallon W, Nelson AM. The epidemiology of juvenile arthritis in rochester, minnesota 1960–1979. *Arthritis Rheum* . 1983 Oct .;26(10):1208–13.

45. Symmons DP, Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol* . 1996 Nov .;23(11):1975–80.
46. Danner S, Sordet C, Terzic J, Donato L, Velten M, Fischbach M, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in Alsace, France. *J Rheumatol*. 2006;33(7).
47. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2011 Jun;377(9783):2138–49.
48. Gowdie PJ, Tse SML. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2012 Apr;59(2):301–27.
49. Arendarczyk Z. Rheumatoid arthritis in children up to the age of 15 in Poland. *Pediatr Pol* . 1977 Jan 1;52(1):73–8.
50. Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. *Pediatrics*. 1996 Jul;98(1):84–90.
51. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, et al. Prevalence of juvenile chronic arthritis and familial Mediterranean fever in Turkey: a field study. *J Rheumatol*. 1998 Dec;25(12):2445–9.
52. Weakley K, Esser M, Scott C. Juvenile idiopathic arthritis in two tertiary centres in the Western Cape, South Africa. *Pediatr Rheumatol*. 2012 Oct 10;10.
53. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. Pediatric Rheumatology Database Research Group. *J Rheumatol*. 1996;23:1968–74.
54. Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: Results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association disease registry. *J Rheumatol*. 1996;23(11):1981–7.

55. Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: a ten-year retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* . 1998;16(1):99–101.
56. Krumrey-Langkammerer M, Häfner R. Evaluation of the ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* . 2001 Nov;28(11):2544–7.
57. Thomas E, Barrett JH, Donn RP, Thomson W, Southwood TR. Subtyping of juvenile idiopathic arthritis using latent class analysis. *Arthritis Rheum* . 2000 Jul 43(7):1496–503.
58. Merino R, De Inocencio J, García-Consuegra J. Evaluation of ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children. *J Rheumatol* . 2001 Dec;28(12):2731–6.
59. Adib N, Hyrich K, Thornton J, Lunt M, ... JD-, 2008 undefined. Association between duration of symptoms and severity of disease at first presentation to paediatric rheumatology: results from the Childhood Arthritis Prospective. *academic.oup.com* .
60. Weakley K, Esser M, Scott C. Juvenile idiopathic arthritis in two tertiary centres in the Western Cape, South Africa. *Pediatr Rheumatol* . 2012 Dec 10;10(1):35.
61. Kunjir V, Venugopalan A, Chopra A. Profile of Indian patients with juvenile onset chronic inflammatory joint disease using the ILAR classification criteria for JIA: A community-based cohort study. *J Rheumatol*. 2010 Aug;37(8):1756–62.
62. Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB, Inal A, Kilic M. Juvenile idiopathic arthritis profile in Turkish children. *Pediatr Int*. 2008 Apr;50(2):154–8.
63. Gutierrez-Suarez R, Pistorio A, Cespedes Cruz A, Norambuena X, Flato B, Rumba I, et al. Health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis coming from 3 different geographic areas. The PRINTO multinational quality of life cohort study. *Rheumatology* . 2006 Jul 28;46(2):314–20.
64. Chipeta J, Njobvu P, Wa-Somwe S, Chintu C, McGill PE, Bucala R. Clinical patterns of juvenile idiopathic arthritis in Zambia. *Pediatr Rheumatol* . 2013 Dec

14 11(1):33.

65. Thatayatikom A, De Leucio A. Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) . StatPearls. StatPearls Publishing; 2020.
66. Sen V, Ece A, Uluca Ü, Günes A, Yel S, Tan I, et al. Evaluation of children with juvenile idiopathic arthritis in southeastern Turkey: a single center experience. *Hippokratia*. 2015;63–8.
67. Miller ML, Levinson L, Pachman LM, Poznanski A. Abnormal muscle MRI in a patient with systemic juvenile arthritis. *Pediatr Radiol* 1995 Nov;25 Suppl 1:S107-8.
68. Laxer RM, Sherry DD, Hashkes PJ. Pediatric rheumatology in clinical practice, second edition. *Pediatric Rheumatology in Clinical Practice, Second Edition*. Springer International Publishing; 2016. 1–294 p.
69. Nijhof LN, Van De Putte EM, Wulffraat NM, Nijhof SL. Prevalence of Severe Fatigue among Adolescents with Pediatric Rheumatic Diseases. *Arthritis Care Res*. 2016 Jan 1;68(1):108–14.
70. Norheim KB, Jonsson G, Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. Vol. 50, *Rheumatology* (Oxford, England). 2011. p. 1009–18.
71. Repping-Wuts H, Uitterhoeve R, van Riel P, van Achterberg T. Fatigue as experienced by patients with rheumatoid arthritis (RA): A qualitative study. *Int J Nurs Stud*. 2008 Jul;45(7):995–1002.
72. Hewlett S, Cockshott Z, Byron M, Kitchen K, Tipler S, Pope D, et al. Patients' perceptions of fatigue in rheumatoid arthritis: Overwhelming, uncontrollable, ignored. *Arthritis Care Res*. 2005 Oct 15;53(5):697–702.
73. Saha M-T, Verronen P, Laippala P, Lenko H. Growth of prepubertal children with juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr* . 2007 Jan 2 .;88(7):724–8.
74. Rusconi R., Corona F. GA et al. Age at menarche in juvenile rheumatoid arthritis.

In: J Pediatr Endocrinol Metab 2003. 2003. p. 16: 285–288.

75. Cimaz R, Biggioggero M. Osteoporosis. Vol. 3, Current rheumatology reports. 2001. p. 365–70.
76. Thornton J, Pye SR, O'Neill TW, Rawlings D, Francis RM, Symmons DPM, et al. Bone health in adult men and women with a history of juvenile idiopathic arthritis. J Rheumatol. 2011 Aug;38(8):1689–93.
77. Haugen M, Lien G, Flatø B, Kvammen J, Vinje O, Sørskaa D, et al. Young adults with juvenile arthritis in remission attain normal peak bone mass at the lumbar spine and forearm. Arthritis Rheum . 2000 Jul .;43(7):1504–10.
78. Henderson CJ, Specker BL, Sierra RI, Campaigne BN, Lovell DJ. Total-body bone mineral content in non-corticosteroid-treated postpubertal females with juvenile rheumatoid arthritis: Frequency of osteopenia and contributing factors. Arthritis Rheum . 2000 Mar .;43(3):531.
79. Burnham JM. Inflammatory diseases and bone health in children. Vol. 24, Current Opinion in Rheumatology. 2012. p. 548–53.
80. Anink J, Nusman CM, van Suijlekom-Smit LW, van Rijn RR, Maas M, van Rossum MA. Automated determination of bone age and bone mineral density in patients with juvenile idiopathic arthritis: a feasibility study. Arthritis Res Ther . 2014 Aug 27 .;16(4):424.
81. Benedetti F. De SR. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. In: Textbook of Pediatric Rheumatology Elsevier Saunders Company Philadelphia, USA, 7th ed, 2016. 2016. p. 205–2016.
82. Brinkman GL, Chaikof L. Rheumatoid Lung Disease ¹. Am Rev Respir Dis . 1959 Nov .;80(5):732–7.
83. Athreya BH, Doughty RA, Bookspan M, Schumacher HR, Sewell EM, Chatten J. Pulmonary manifestations of juvenile rheumatoid arthritis. A report of eight cases and review. Clin Chest Med . 1980 Sep .;1(3):361–74.

84. Naber AHJ, Van Haelst U, Yap SH. Nodular regenerative hyperplasia of the liver: an important cause of portal hypertension in non-cirrhotic patients. *J Hepatol.* 1991;12(1):94–9.
85. Schaller J, Beckwith B, Wedgwood RJ. Hepatic involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1970;77(2):203–10.
86. Oguz D, Ocal B, Ertan Ü, Narin H, Karademir S, Senocak F. Left ventricular diastolic functions in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Cardiol.* 2000 Jul;21(4):374–7.
87. Bernstein B, Takahashi M, Hanson V. Cardiac involvement in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1974;85(3):313–7.
88. Miller JJ, French JW. Myocarditis in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Am J Dis Child.* 1977;131(2):205–9.
89. Dhib M, Prieur AM, Courville S, Niaudet P, Francois A, Godin M, et al. Crescentic glomerulonephritis in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* . 1996 Sep ;23(9):1636–40.
90. Calabro JJ. Amyloidosis and juvenile rheumatoid arthritis. Vol. 75, *The Journal of Pediatrics.* 1969. p. 521.
91. Lanzillo B, Pappone N, Crisci C, Di Girolamo C, Massini R, Caruso G. Subclinical peripheral nerve involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998 Jul;41(7):1196–202.
92. Sivri A, Güler-Uysal F. The electroneurophysiological findings in rheumatoid arthritis patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 1999;39(7):387–91.
93. Hadchouel M, Prieur AM, Griscelli C. Acute hemorrhagic, hepatic, and neurologic manifestations in juvenile rheumatoid arthritis: Possible relationship to drugs or infection. *J Pediatr.* 1985;106(4):561–6.
94. Turesson C, Mathsson L, Jacobsson LTH, Sturfelt G, Rönnelid J. Antibodies to

- modified citrullinated vimentin are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec;72(12):2047–8.
95. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev*. 2011 Dec;11(2):123–31.
96. Bottini N, Firestein GS. Epigenetics in rheumatoid arthritis: A primer for rheumatologists. *Curr Rheumatol Rep*. 2013 Nov;15(11).
97. Rigante D, Bosco A, Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Oct;49(2):253–61.
98. Hinks A, Cobb J, Marion MC, Prahalad S, Sudman M, Bowes J, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet*. 2013 Jun;45(6):664–9.
99. Husby G, Williams RC, Tung KSK, Smith FE, Cronin RJ, Sletten K, et al. Immunologic studies in identical twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis but discordant for monoclonal gammopathy and amyloidosis. *J Lab Clin Med*. 1988;111(3):299–306.
100. Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, Thompson SD, Glass DN, Giannini EH. Twins concordant for juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Nov ;43(11):2611–2
101. Nepom B. The immunogenetics of juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1991 Nov;17(4):825–42.
102. Angeles-Han S, Prahalad S. The genetics of juvenile idiopathic arthritis what is new in 2010? Vol. 12, *Current Rheumatology Reports*. 2010. p. 87–93.
103. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balk Med J*. 2017;34:90–101.
104. Aggarwal A, Misra DP. Enthesitis-related arthritis. *Clin Rheumatol*. 2015

Nov;34(11):1839–46.

105. Ferucci ED, Majka DS, Parrish LA, Moroldo MB, Ryan M, Passo M, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide are associated with HLA-DR4 in simplex and multiplex polyarticular-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Jan;52(1):239–46.
106. Hinks A, Bowes J, Cobb J, Ainsworth HC, Marion MC, Comeau ME, et al. Fine-mapping the MHC locus in juvenile idiopathic arthritis (JIA) reveals genetic heterogeneity corresponding to distinct adult inflammatory arthritic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2017 Apr;76(4):765–72.
107. Hinks A, Cobb J, Marion MC, Prahalad S, Sudman M, Bowes J, et al. Dense genotyping of immune-related disease regions identifies 14 new susceptibility loci for juvenile idiopathic arthritis. *Nat Genet.* 2013 Jun;45(6):664–9.
108. Prahalad S, Shear ES, Thompson SD, Giannini EH, Glass DN. Increased prevalence of familial autoimmunity in simplex and multiplex families with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002 Jul;46(7):1851–6.
109. Roizen NJ, Magyar CI, Kuschner ES, Sulkes SB, Druschel C, Van Wijngaarden E, et al. A community cross-sectional survey of medical problems in 440 children with down syndrome in New York state. *J Pediatr.* 2014;164(4):871–5.
110. Gonzalez B, Larrañaga C, León O, Díaz P, Miranda M, Barría M, et al. Parvovirus B19 may have a role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2007 Jun;34(6):1336–40.
111. Pritchard Mh, Matthews N, Munro J. Antibodies to Influenza a in a Cluster of Children with Juvenile Chronic Arthritis. *Rheumatology.* 1988;27(3):176–80.
112. Chinniah K, Mody GM, Bhimma R, Adhikari M. Arthritis in association with human immunodeficiency virus infection in Black African children: causal or coincidental? *Rheumatology.* 2005 Jul 1;44(7):915–20.
113. Weibel RE, Benor DE. 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 Sep;39(9):1529–34.
114. Aslan M, Kasapcopur O, Yasar H, Polat E, Saribas S, Cakan H, et al. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatol Int*. 2011 Feb;31(2):215–20.
 115. Mason T, Rabinovich CE, Fredrickson DD, Amoroso K, Reed AM, Stein LD, et al. Breast feeding and the development of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 1995 Jun ;22(6):1166–70.
 116. Rosenberg AM. Evaluation of associations between breast feeding and subsequent development of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*.1996 Jun;23(6):1080–2.
 117. Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol* . 2005 Jun 1 ;34(3):664–71.
 118. Picco P, Gattorno M, Marchese N, Vignola S, Sormani MP, Barabino A, et al. Increased gut permeability in juvenile chronic arthritides. A multivariate analysis of the diagnostic parameters. 2000.
 119. Malin M, Verronen P, Mykkänen H, Salminen S, Isolauri E. Increased bacterial urease activity in faeces in juvenile chronic arthritis: evidence of altered intestinal microflora? *Br J Rheumatol*. 1996 Jul;35(7):689–94.
 120. Horton DB, Scott FI, Haynes K, Putt ME, Rose CD, Lewis JD, et al. Antibiotic Exposure and Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case-Control Study. *Pediatrics*. 2015 Aug;136(2):e333–43.
 121. Arvonen M, Virta LJ, Pokka T, Kröger L, Vähäsalo P. Repeated Exposure to Antibiotics in Infancy: A Predisposing Factor for Juvenile Idiopathic Arthritis or a Sign of This Group’s Greater Susceptibility to Infections? *J Rheumatol*. 2015 Mar;42(3):521–6.
 122. Jernberg C, Lofmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term impacts of antibiotic

- exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*. 2010 Nov;156(11):3216–23.
123. Rashid T, Ebringer A, Wilson C, Bansal S, Paimela L, Binder A. The Potential Use of Antibacterial Peptide Antibody Indices in the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. *JCR J Clin Rheumatol* . 2006 Feb ;12(1):11–6.
 124. Altun S, Kasapcopur O, Aslan M, Karaarslan S, Koksall V, Saribas S, et al. Is there any relationship between *Chlamydia pneumoniae* infection and juvenile idiopathic arthritis? *J Med Microbiol*. 2004 Aug;53(8):787–90.
 125. Vandvik IH, Høyeraal HM, Fagertun H. Chronic family difficulties and stressful life events in recent onset juvenile arthritis. *J Rheumatol* . 1989 Aug ;16(8):1088–92.
 126. Anthony K, Bromberg M, Gil K, Schanberg L. Parental Perceptions of Child Vulnerability and Parent Stress as Predictors of Pain and Adjustment in Children With Chronic Arthritis. *Child Heal Care* . 2011 Jan ;40(1):53–69.
 127. Herrmann M, Schölmerich J, Straub RH. Stress and rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26(4):737–63.
 128. Neufeld KM, Karunanayake CP, Maenz LY, Rosenberg AM. Stressful life events antedating chronic childhood arthritis. *J Rheumatol*. 2013 Oct;40(10):1756–65.
 129. Donn RP. Neuroendocrine gene polymorphisms and susceptibility to juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* . 2002 Aug 1 ;41(8):930–6.
 130. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2005 Apr;52(2):413–42.
 131. Gaffen SL. The role of interleukin-17 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Vol. 11, *Current Rheumatology Reports*. 2009. p. 365–70.
 132. Mangge H, Kenzian H, Gallistl S, Neuwirth G, Liebmann P, Kaulfersch W, et al. Serum cytokines in juvenile rheumatoid arthritis: correlation with conventional

- inflammation parameters and clinical subtypes. *Arthritis Rheum* . 1995 Feb ;38(2):211–20.
133. Russ BE, Prier JE, Rao S, Turner SJ. T cell immunity as a tool for studying epigenetic regulation of cellular differentiation. *Front Genet* . 2013 ;4.
 134. Jarvis JN. Pathogenesis and mechanisms of inflammation in the childhood rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* . 1998 Sep ;10(5):459–67.
 135. Appenzeller S, de Carvalho J, Yamamoto JH, Silva De Souza AW. Uveitis in Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and treatment. In: *Advances in Eye Research*. Nova Science Publishers, Inc.; 2011. p. 93–112.
 136. Lipnick RN, Tsokos GC MD. Immune abnormalities in the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. - Abstract - Europe PMC . Immune abnormalities in the pathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. 1991 . p. 17(4):843-57. 78.
 137. Beales JG, Lennox Holt PJ, Keen JH, Mellor VP. Children with juvenile chronic arthritis: Their beliefs about their illness and therapy. *Ann Rheum Dis*. 1983;42(5):481–6.
 138. Barlow JH. Consulting the `experts': children's and parents' perceptions of psycho-educational interventions in the context of juvenile chronic arthritis. *Health Educ Res*. 1999 Oct 1;14(5):597–610.
 139. Beukelman T, Guevara JP, Albert DA. Optimal treatment of knee monoarthritis in juvenile idiopathic arthritis: A decision analysis. *Arthritis Rheum* . 2008 Nov 15 ;59(11):1580–8.
 140. Kliegman RM, MD; Stanton, Bonita F., MD; St Geme, Joseph W., MD; Schor, Nina F. M. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th Edition . Nelson Textbook of Pediatrics. 20 ed. 2016 . p. 302–460.
 141. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, Feitosa De Oliveira SK, Falcini F, 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 Jul ;50(7):2191–201.
142. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* . 2011 Apr ;63(4):465–82.
 143. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* . 2002 Jan [cited 2020 Feb 19];109(1):109–15.
 144. Ward TM, Archbold K, Lentz M, Ringold S, Wallace CA, Landis CA. Sleep Disturbance, Daytime Sleepiness, and Neurocognitive Performance in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Sleep* . 2010 Feb 1 ;33(2):252–9.
 145. Horneff G, Ebert A, Fitter S, Minden K, Foeldvari I, Kummerle-Deschner J, et al. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* . 2009 Aug 1 ;48(8):916–9.
 146. Packham JC, Hall MA, Pimm TJ. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: Predictive factors for mood and pain. *Rheumatology*. 2002 Dec 1;41(12):1444–9.
 147. Flatø B, Lien G, Smerdel A, Vinje O, Dale K, Johnston V, et al. Prognostic factors in juvenile rheumatoid arthritis: A case-control study revealing early predictors and outcome after 14.9 Years. *J Rheumatol*. 2003 Feb 1;30(2):386–93.
 148. Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: A cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. *J Rheumatol*. 2003 Mar 1;30(3):579–84.
 149. Oliveira-Ramos F, Eusébio M, Martins FM, Mouraõ AF, Furtado C, Campanilho-Marques R, et al. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood: Fulfilment of classification criteria for adult rheumatic diseases, long-term outcomes and

- predictors of inactive disease, functional status and damage. *RMD Open*. 2016 Sep 1;2(2).
150. Laaksonen AL. A prognostic study of juvenile rheumatoid arthritis. Analysis of 544 cases. *Acta Paediatr Scand* . 1966 ;1–163.
 151. Flatø B, Aasland A, Vinje O, Førre O. Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthropathy. *J Rheumatol* . 1998 Feb;25(2):366–75.
 152. Rebane K, Ristolainen L, Relas H, Orenius T, Kautiainen H, Luosujärvi R, et al. Disability and health-related quality of life are associated with restricted social participation in young adults with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2019 Mar 4;48(2):105–13.
 153. Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Flatø B. Disease progression into adulthood and predictors of long-term active disease in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan 1;75(1):190–5.
 154. Vidqvist KL, Malin M, Varjolahti-Lehtinen T, Korpela MM. Disease activity of idiopathic juvenile arthritis continues through adolescence despite the use of biologic therapies. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013 Nov;52(11):1999–2003.
 155. Guillaume S, Prieur A-M, Coste J, Job-Deslandre C. Long-term outcome and prognosis in oligoarticular-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* . 2000 Aug;43(8):1858–65.
 156. Kulas D, Rheumatology LS-C opinion in, 2001 U. Juvenile idiopathic arthritis. *journals.lww.com* . 2001
 157. Fisher C, Sen D. Juvenile idiopathic arthritis: In adolescence and beyond. *Br J Hosp Med*. 2012;73(10):564–70.
 158. Ravelli A, Consolaro A, Horneff G, Laxer RM, Lovell DJ, Wulffraat NM, et al. Treating juvenile idiopathic arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun 1;77(6):819–28.

159. Albers HM, Wessels JAM, Van Der Straaten RJHM, Brinkman DMC, Suijlekom-Smit LWA, Kamphuis SSM, et al. Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* . 2009 Jan 15;61(1):46–51.
160. Sengler C, Klotsche J, Niewerth M, Liedmann I, Föll D, Heiligenhaus A, et al. The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care: Data from a German inception cohort. *RMD Open*. 2015 Jan 1;1(1).
161. Tong A, Jones J, Craig JC, Singh-Grewal D. Children's experiences of living with juvenile idiopathic arthritis: A thematic synthesis of qualitative studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)* . 2012 Sep ;64(9):1392–404.
162. F.Çuhadaroğlu AC, E.İşeri, S.Miral, N.Motavallı, B.Pehlivan Türk, T. Türkbay, R.Uslu FÜ (eds). *Hastalık karşısında çocuk ve ergen*. Ankara, Hekimler Yayın Birliği. 2008;
163. Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis - Why does it vary so much? *J Rheumatol*. 2002;29(7):1520–30.
164. Adam V, St.-Pierre Y, Fautrel B, Clarke AE, Duffy CM, Penrod JR. What is the impact of adolescent arthritis and rheumatism? Evidence from a national sample of Canadians. Vol. 32, *Journal of Rheumatology*. 2005. p. 354–61.
165. Christie D, Viner R. Adolescent development. *BMJ*. 2005 Feb 5;330(7486):301.
166. Ireys HT, Werthamer-Larsson LA, Kolodner KB, Gross SS. Mental health of young adults with chronic illness: The mediating effect of perceived impact. *J Pediatr Psychol* . 1994 Apr ;19(2):205–22.
167. Konkol L, Lineberry J, Gottlieb J, Shelby PE, Iii M, Lorig AK. Impact of juvenile arthritis on families. An educational assessment. *Arthritis Care Res (Hoboken)* . 1989 Jun ;2(2):40–8.
168. Barlow J, Harrison K, Shaw K. The Experience of Parenting in the Context of

- Juvenile Chronic Arthritis. *Clin Child Psychol Psychiatry* . 1998 Jul ;3(3):445–63.
169. Taylor J, Passo MH, Champion VL. School Problems and Teacher Responsibilities in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *J Sch Health* . 1987 May ;57(5):186–90.
 170. Mohammad S.I. Mullick JSN and SAH. Psychiatric Morbidity, Stressors, Impact, and Burden in Juvenile Idiopathic Arthritis on JSTOR. *J Heal Popul Nutr* . 2005;Vol. 23(No. 2):142–9.
 171. Phipps S, medicine RS-P, 2002 undefined. Repressive adaptive style in children with chronic illness. *journals.lww.com* .
 172. Tarakci E, Yeldan I, Kaya Mutlu E, Baydogan SN, Kasapcopur O. The relationship between physical activity level, anxiety, depression, and functional ability in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011 Nov;30(11):1415–20.
 173. Bomba M, Meini A, Molinaro A, Cattalini M, Oggiano S, Fazzi E, et al. Body experiences, emotional competence, and psychosocial functioning in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2013 Aug;33(8):2045–52.
 174. Degotardi PJ, Revenson TA, Ilowite NT. Family-level coping in juvenile rheumatoid arthritis: Assessing the utility of a quantitative family interview. *Arthritis Rheum*. 1999 Oct;12(5):314–24.
 175. Ansell BM, Chamberlain MA. Children with chronic arthritis: The management of transition to adulthood. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998;12(2):363–74.
 176. Lovell DJ, Athreya B, Emery HM, Gibbas DL, Levinson JE, Lindsley CB, et al. School attendance and patterns, special services and special needs in pediatric patients with rheumatic diseases: Results of a multicenter study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* . 1990 Dec ;3(4):196–203.
 177. Bulatović M, Heijstek MW, Verkaaik M, Van Dijkhuizen EHP, Armbrust W, Hoppenreijs EPA, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: Development and validation of a methotrexate intolerance

severity score. *Arthritis Rheum*. 2011 Jul;63(7):2007–13.

178. Jacobse J, ten Voorde W, Rissmann R, Burggraaf J, ten Cate R, Schrier L. The effect of repeated methotrexate injections on the quality of life of children with rheumatic diseases. Vol. 178, *European Journal of Pediatrics*. Springer Verlag; 2019. p. 17–20.
179. Orr DP, Weller SC, Satterwhite B, Pless IB. Psychosocial implications of chronic illness in adolescence. *J Pediatr*. 1984;104(1):152–7.
180. Wallander JL, Varni JW, Babani L, Banis HT, Wilcox KT. Family resources as resistance factors for psychological maladjustment in chronically ill and handicapped children. *J Pediatr Psychol*. 1989 Jun;14(2):157–73.
181. Ungerer JA, Horgan B, Chaitow J, Champion GD. Psychosocial Functioning in Children and Young Adults With Juvenile Arthritis. *Pediatrics*. 1988;81(2).
182. Mrazek D. Chronic pediatric illness and multiple hospitalizations. *Adolesc Psychiatry a Compr Textb*. 1996;
183. Vandvik IH. Mental Health and Psychosocial Functioning in Children with Recent Onset of Rheumatic Disease. *J Child Psychol Psychiatry* . 1990 Sep ;31(6):961–71.
184. Wallander JL, Varni JW, Babani L, Banis HT, Wilcox KT. Children With Chronic Physical Disorders: Maternal Reports of Their Psychological Adjustment. *J Pediatr Psychol* . 1988 ;13(2):197–212.
185. Rangel L, Garralda ME, Hall A, Woodham S. Psychiatric adjustment in chronic fatigue syndrome of childhood and in juvenile idiopathic arthritis. *Psychol Med*. 2003 Feb;33(2):289–97.
186. Pinquart M, Shen Y. Depressive Symptoms in Children and Adolescents with Chronic Physical Illness: An Updated Meta-Analysis. *J Pediatr Psychol* . 2011 May ;36(4):375–84.

187. Pinquart M, Shen Y. Anxiety in children and adolescents with chronic physical illnesses: a meta-analysis. *Acta Paediatr* . 2011 Aug ;100(8):1069–76.
188. Daltroy LH, Larson MG, Eaton HM, Partridge AJ, Pless IB, Rogers MP, et al. Psychosocial Adjustment in Juvenile Arthritis. *J Pediatr Psychol* . 1992 ;17(3):277–89.
189. Russo E, Trevisi E, Zulian F, Battaglia MA, Viel D, Facchin D, et al. Psychological profile in children and adolescents with severe course Juvenile idiopathic arthritis. *Sci World J*. 2012;2012.
190. Baildam EM, Holt PJL, Conway SC, Morton MJS. The association between physical function and psychological problems in children with juvenile chronic arthritis. *Rheumatology*. 1995 May;34(5):470–7.
191. Kellerman J, Zeltzer L, Ellenberg L, Dash J, Rigler D. Psychological effects of illness in adolescence. I. Anxiety, self-esteem, and perception of control. *J Pediatr*. 1980;97(1):126–31.
192. Billings AG, Moos RH, Miller JJ, Gottlieb JE. Psychosocial adaptation in juvenile rheumatic disease: a controlled evaluation. *Health Psychol*. 1987;6(4):343–59.
193. Harris JA, Newcomb AF, Gewanter HL. Psychosocial effects of juvenile rheumatic disease the family and peer systems as a context for coping. *Arthritis Rheum*. 1991;4(3):123–30.
194. Reisine ST. Arthritis and the family. *Arthritis Care Res (Hoboken)* . 1995 Dec ;8(4):265–71.
195. Aasland A, Flatø B, Vandvik IH. Psychosocial outcome in juvenile chronic arthritis: a nine-year follow-up. *Clin Exp Rheumatol* . 1997;15(5):561–8.
196. Patterson JM, Garwick AW. The impact of chronic illness on families: A family systems perspective. *Ann Behav Med*. 1994;16(2):131–42.
197. Roberts M. Models for service delivery in children’s mental health: Common

- characteristics. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 1994 Jun 1;23(2):212–9.
198. LeBovidge JS. Psychological Adjustment of Children and Adolescents With Chronic Arthritis: A Meta-analytic Review. *J Pediatr Psychol* . 2003 Jan 1;28(1):29–39.
199. Quirk ME, Young MH. The impact of JRA on children, adolescents, and their families. Current research and implications for future studies. *Arthritis Care Res* . 1990 Mar;3(1):36–43.
200. Jaworski TM. Juvenile rheumatoid arthritis: pain-related and psychosocial aspects and their relevance for assessment and treatment. *Arthritis Care Res* . 1993 Dec;6(4):187–96.
201. Cousino MK, Hazen RA. Parenting Stress Among Caregivers of Children With Chronic Illness: A Systematic Review. *J Pediatr Psychol*. 2013 Sep 1;38(8):809–28.
202. Moorthy LN, Peterson MGE, Hassett AL, Lehman TJA. Burden of childhood-onset arthritis. Vol. 8, *Pediatric Rheumatology*. 2010.
203. Vuorimaa H, Tamm K, Honkanen V, Komulainen E, Kontinen Y, Santavirta N. Pain in Juvenile Idiopathic Arthritis A Family Matter. *Child Heal Care* . 2011 Jan;40(1):34–52.
204. Manuel JC. Risk and resistance factors in the adaptation in mothers of children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Psychol*. 2001;26(4):237–46.
205. Lustig JL, Ireys HT, Sills EM, Walsh BB. Mental Health of Mothers of Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis: Appraisal as a Mediator. *J Pediatr Psychol* . 1996 ;21(5):719–33.
206. Timko C, Stovel KW, Moos RH, Miller JJ. Adaptation to juvenile rheumatic disease: a controlled evaluation of functional disability with a one-year follow-up. *Health Psychol*. 1992;11(1):67–76.

207. Miller S. Living with a disabled sibling--a review. *Paediatr Nurs* . 1996 Oct 8(8):21–4.
208. Haverman L, van Oers HA, Maurice-Stam H, Kuijpers TW, Grootenhuis MA, van Rossum MAJ. Health related quality of life and parental perceptions of child vulnerability among parents of a child with juvenile idiopathic arthritis: Results from a web-based survey. *Pediatr Rheumatol*. 2014 Aug 7;12(1).
209. Zelkowitz P, Looper KJ, Mustafa SS, Purden M, Baron M. Parenting disability, parenting stress and child behaviour in early inflammatory arthritis. Vol. 33, *Chronic Diseases and Injuries in Canada*. 2013. p. 81–7.
210. Timko C, Baumgartner M, Moos RH, Miller JJ. Parental risk and resistance factors among children with juvenile rheumatic disease: a four-year predictive study. *J Behav Med* . 1993 Dec;16(6):571–88.
211. von Weiss RT, Rapoff MA, Varni JW, Lindsley CB, Olson NY, Madson KL, et al. Daily Hassles and Social Support as Predictors of Adjustment in Children With Pediatric Rheumatic Disease. *J Pediatr Psychol*. 2002 Mar 1;27(2):155–65.
212. Fong CY, Chang WM, Kong AN, Rithauddin AM, Khoo TB, Ong LC. Quality of life in Malaysian children with epilepsy. *Epilepsy Behav* . 2018 Mar 1;80:15–20.
213. Greco D. An assessment of the knowledge of school teachers on type 1 diabetes mellitus. *Recenti Prog Med* . 2018 Oct 1 109(10):509–12.
214. Sönmez AÖ, Sönmez HE, Çakan M, Yavuz M, Keskindemirci G, Aktay Ayaz N. The evaluation of anxiety, depression and quality of life scores of children and adolescents with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int* . 2020 Jan 25
215. Varni JW, Rapoff MA, Waldron SA, Gragg RA, Bernstein BH, Lindsley CB. Chronic pain and emotional distress in children and adolescents. *J Dev Behav Pediatr* . 1996 Jun ;17(3):154–61.
216. Sanzo M. The Child With Arthritis in the School Setting. *J Sch Nurs* . 2008 Aug 1;24(4):190–6.

217. Eyckmans L, Hilderson D, Westhovens R, Wouters C, Moons P. What does it mean to grow up with juvenile idiopathic arthritis? A qualitative study on the perspectives of patients. *Clin Rheumatol*. 2011 Apr 10;30(4):459–65.
218. Meijer SA, Sinnema G, Bijstra JO, Mellenbergh GJ, Wolters WHG. Social functioning in children with a chronic illness. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 2000;41(3):309–17.
219. Tam C, Schwellnus H, Eaton C, Hamdani Y, Lamont A, Chau T. Movement-to-music computer technology: A developmental play experience for children with severe physical disabilities. *Occup Ther Int* . 2007 Jun 1;14(2):99–112.
220. Öktem F. Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları-Oyun terapisi . İstanbul: Golden Print; 2007. 1–1037 p.
221. Abdul-Sattar A, Magd SA El, Negm MG. Associates of school impairment in Egyptian patients with juvenile idiopathic arthritis: Sharkia Governorate. *Rheumatol Int*. 2014 Jan;34(1):35–42.
222. Abdul-Sattar AB, Elewa EA, El-Shahawy EED, Waly EH. Determinants of health-related quality of life impairment in Egyptian children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: Sharkia Governorate. *Rheumatol Int*. 2014;34(8):1095–101.
223. Schmitt J, Romanos M, Schmitt NM, Meurer M, Kirch W. Atopic eczema and attention-deficit/hyperactivity disorder in a population-based sample of children and adolescents. Vol. 301, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2009. p. 724–6.
224. Fasmer OB, Halmøy A, Eagan TM, Oedegaard KJ, Haavik J. Adult attention deficit hyperactivity disorder is associated with asthma. *BMC Psychiatry*. 2011 Aug 7;11.
225. Chen M-H, Su T-P, Chen Y-S, Hsu J-W, Huang K-L, Chang W-H, et al. Comorbidity of Allergic and Autoimmune Diseases Among Patients With ADHD. *J Atten Disord* . 2017 Feb 28;21(3):219–27.

226. Anink J, Prince FHM, Dijkstra M, Otten MH, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term quality of life and functional outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis in the biologic era: A longitudinal follow-up study in the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register. *Rheumatol (United Kingdom)* . 2015 Aug 6 ;54(11):1964–9.
227. Díaz-Mendoza AC, Modesto Caballero C, Navarro-Cendejas J. Analysis of employment rate and social status in young adults with childhood-onset rheumatic disease in Catalonia. *Pediatr Rheumatol* . 2015 Jul 11 ;13(1):29.
228. Cianchetti C, Messina P, Pupillo E, Crichiutti G, Baglietto MG, Veggiotti P, et al. The perceived burden of epilepsy: Impact on the quality of life of children and adolescents and their families. *Seizure* . 2015 Jan;24(C):93–101.
229. Sleeman F, Northam EA, Crouch W, Cameron FJ. Psychological adjustment of well siblings of children with Type 1 diabetes. *Diabet Med* . 2010 Sep;27(9):1084–7.
230. McAnarney ER, Pless IB, Satterwhite B, Friedman SB. Psychological Problems of Children With Chronic Juvenile Arthritis. *Pediatrics*. 1974;53(4).
231. Noll RB, Kozlowski K, Gerhardt C, Vannatta K, Taylor J, Passo M. Social, emotional, and behavioral functioning of children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Jun;43(6):1387–96.
232. Daniels D, Moos RH, Billings AG, Miller JJ. Psychosocial risk and resistance factors among children with chronic illness, healthy siblings, and healthy controls. *J Abnorm Child Psychol*. 1987 Jun;15(2):295–308.
233. Taylor J, Passo MH, Champion VL. School Problems and Teacher Responsibilities in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *J Sch Health* . 1987 May ;57(5):186–90.
234. Hysing M, Askeland KG, La Greca AM, Solberg ME, Breivik K, Sivertsen B. Bullying Involvement in Adolescence: Implications for Sleep, Mental Health, and Academic Outcomes. *J Interpers Violence*. 2019;

235. Naveed S, Waqas A, Aedma KK, Afzaal T, Majeed MH. Association of bullying experiences with depressive symptoms and psychosocial functioning among school going children and adolescents. *BMC Res Notes*. 2019 Apr 2;12(1).
236. Bullinger M, Hasford J. Evaluating quality-of-life measures for clinical trials in Germany. *Control Clin Trials* . 1991 Aug;12(4 Suppl):91S-105S.
237. Saxena S, Orley J. Quality of life assessment: The World Health Organization perspective. In: *European Psychiatry*. Elsevier Masson SAS; 1997. p. 263s-266s.
238. Wilson I, Cleary P. Linking Clinical Variables With Health-Related Quality of LifeA Conceptual Model of Patient Outcomes. 1995;27:59–65.
239. Üneri Ö, Çakin Memik N. çocuklarda yaşam kalitesi kavramı ve yaşam kalitesi ölçeklerinin gözden geçirilm esi ölçek summary: concept of quality of life in children and review inventories about quality of life. 2007.
240. Power M, Kuyken W. World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*. 1998 Jun 15;46(12):1569–85.
241. Uğrak U, Uzuntarla Y, Cihangiroğlu N, Akyüz S. Kronik Hastalık ile Sağlık Hizmetlerini Kullanma Eğilimleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *journalagent.com* . 2016;5(3):158–65.
242. Müller-Godeffroy E, Lehmann H, Küster RM, Thyen U. Lebensqualität und psychosoziale anpassung bei kindern und jugendlichen mit juveniler idiopathischer arthritis und reaktiven arthritiden. *Z Rheumatol*. 2005 Apr;64(3):177–87.
243. Oliveira S, Ravelli A, Pistorio A, Castell E, Malattia C, Prieur AM, et al. Proxy-reported health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis: The pediatric rheumatology international trials organization multinational quality of life cohort study. *Arthritis Care Res*. 2007 Feb 15;57(1):35–43.
244. Hanns L, Cordingley L, Galloway J, Norton S, Carvalho LA, Christie D, et al.

Depressive symptoms, pain and disability for adolescent patients with juvenile idiopathic arthritis: results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatology* . 2018 Aug 1;57(8):1381–9.

245. Magni-Manzoni S, Pistorio A, Labò E, Viola S, Garcia-Munitis P, Panigada S, et al. A longitudinal analysis of physical functional disability over the course of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Aug;67(8):1159–64.
246. Tollisen A, Selvaag AM, Aulie HA, Lilleby V, Aasland A, Lerdal A, et al. Physical Functioning, Pain, and Health-Related Quality of Life in Adults With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Longitudinal 30-Year Followup Study. *Arthritis Care Res*. 2018 May 1;70(5):741–9.
247. Shaw KL, Southwood TR, Duffy CM, McDonagh JE. Health-related quality of life in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res*. 2006 Apr 15;55(2):199–207.
248. Haverman L, Grootenhuis MA, van den Berg JM, van Veenendaal M, Dolman KM, Swart JF, et al. Predictors of health-related quality of life in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: Results from a web-based survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May;64(5):694–703.
249. Mańczak M, Rutkowska-Sak L, Raciborski F. Health-related quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis - Child's and parent's point of view. *Reumatologia*. 2016;54(5):243–50.
250. Bertilsson L, Andersson-Gäre B, Fasth A, Petersson IF, Forsblad-D'elia H. Disease course, outcome, and predictors of outcome in a population-based juvenile chronic arthritis cohort followed for 17 years. *J Rheumatol*. 2013 May;40(5):715–24.
251. Barth S, Haas JP, Schlichtiger J, Molz J, Bisdorff B, Michels H, et al. Long-term health-related quality of life in german patients with juvenile idiopathic arthritis in comparison to german general population. *PLoS One*. 2016 Apr 1;11(4).
252. Solari N, Viola S, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Vitale R, Ruperto N, et al.

- Assessing current outcomes of juvenile idiopathic arthritis: A cross-sectional study in a tertiary center sample. *Arthritis Care Res.* 2008 Nov 15;59(11):1571–9.
253. Ezzahri M, Amine B, Rostom S, Badri D, Mawani N, Gueddari S, et al. Factors influencing the quality of life of Moroccan patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2014 Oct 10;33(11):1621–6.
254. Lundberg V, Lindh V, Eriksson C, Petersen S, Eurenus E. Health-related quality of life in girls and boys with juvenile idiopathic arthritis: self- and parental reports in a cross-sectional study. *Pediatr Rheumatol* . 2012 Dec 17;10(1):33.
255. Charuvanij S, Chaidech C. Health-related quality of life in children with early-stage juvenile idiopathic arthritis. *Musculoskeletal Care.* 2019 Jun 12;17(2):215–20.
256. Anink J, Prince FHM, Dijkstra M, Otten MH, Twilt M, ten Cate R, et al. Long-term quality of life and functional outcome of patients with juvenile idiopathic arthritis in the biologic era: a longitudinal follow-up study in the Dutch Arthritis and Biologicals in Children Register. *Rheumatology* . 2015 Nov;54(11):1964–9.
257. Prince FHM, Geerdink LM, Borsboom GJJM, Twilt M, Van Rossum MAJ, Hoppenreijns EPAH, et al. Major improvements in health-related quality of life during the use of etanercept in patients with previously refractory juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):138–42.
258. Oen K, Guzman J, Dufault B, Tucker LB, Shiff NJ, Duffy KW, et al. Health-Related Quality of Life in an Inception Cohort of Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: A Longitudinal Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* . 2018 Jan;70(1):134–44.
259. Listing M, Mönkemöller K, Liedmann I, Niewerth M, Sengler C, Listing J, et al. The majority of patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis achieve a health-related quality of life that is similar to that of healthy peers: results of the German multicenter inception cohort (ICON). *Arthritis Res Ther* . 2018 Dec 30;20(1):106.

260. Sawyer MG, Whitham JN, Robertson DM, Taplin JE, Varni JW, Baghurst PA. The relationship between health-related quality of life, pain and coping strategies in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2004 Mar;43(3):325–30.
261. Sarma PK, Misra R, Aggarwal A. Physical disability, articular, and extra-articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(10):1261–5.
262. Arkela-Kautiainen M, Haapasaari J, Kautiainen H, Vilkkumaa I, Mätkiä E, Leirisalo-Repo M. Favourable social functioning and health related quality of life of patients with JIA in early adulthood. *Ann Rheum Dis* . 2005 Jun ;64(6):875–80.
263. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davi S, Calandra S, Lanni S, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. Vol. 14, *Pediatric Rheumatology*. BioMed Central Ltd.; 2016.
264. Weitzman ER, Wisk LE, Salimian PK, Magane KM, Dedeoglu F, Hersh AO, et al. Adding patient-reported outcomes to a multisite registry to quantify quality of life and experiences of disease and treatment for youth with juvenile idiopathic arthritis. *J Patient-Reported Outcomes* . 2018 Dec 4;2(1):1.
265. Hersh AO, Salimian PK, Weitzman ER. Using Patient-Reported Outcome Measures to Capture the Patient’s Voice in Research and Care of Juvenile Idiopathic Arthritis. Vol. 42, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2016. p. 333–46.
266. Clarke SA, Eiser C. The measurement of health-related quality of life (QOL) in paediatric clinical trials: A systematic review. Vol. 2, *Health and Quality of Life Outcomes*. 2004.
267. Lal SD, McDonagh J, Baildam E, Wedderburn LR, Gardner-Medwin J, Foster HE, et al. Agreement between proxy and adolescent assessment of disability, pain, and well-being in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2011 Feb;158(2):307–12.
268. Ravelli A, Viola S, Migliavacca D, Pistorio A, Ruperto N, Martini A. Discordance between proxy-reported and observed assessment of functional ability of children

- with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* . 2001 Aug;40(8):914–9.
269. Ringold S, Seidel KD, Koepsell TD, Wallace CA. Inactive disease in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: current patterns and associations. *Rheumatology* . 2009 Aug 1;48(8):972–7.
 270. Hrelac, D., Rouster-Stevens, K., Gewanter, H., Kemper KJ. Sleep problems in JIA patients: relationships with mood, pain, and functional status and health-related quality of life. *J Altern Med Res*. 2010;2(1):97–106.
 271. Stevanovic D, Susic G. Health-related quality of life and emotional problems in juvenile idiopathic arthritis. *Qual Life Res*. 2013 Apr;22(3):607–12.
 272. Feinstein AB, Forman EM, Masuda A, Cohen LL, Herbert JD, Nandini Moorthy L, et al. Pain intensity, psychological inflexibility, and acceptance of pain as predictors of functioning in adolescents with Juvenile idiopathic arthritis: A preliminary investigation. *J Clin Psychol Med Settings*. 2011 Sep;18(3):291–8.
 273. LeBovidge JS, Lavigne J V., Donenberg GR, Miller ML. Psychological adjustment of children and adolescents with chronic arthritis: A meta-analytic review. Vol. 28, *Journal of Pediatric Psychology*. 2003. p. 29–39.
 274. LeBovidge JS, Lavigne J V., Miller ML. Adjustment to chronic arthritis of childhood: The roles of illness-related stress and attitude toward illness. Vol. 30, *Journal of Pediatric Psychology*. 2005. p. 273–86.
 275. Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: Results from the reach-out cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct 1;74(10):1854–60.
 276. Catania H, Fortini V, Cimaz R. Physical Exercise and Physical Activity for Children and Adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis: A Literature Review. Vol. 29, *Pediatric Physical Therapy*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 256–60.
 277. Kuntze G, Nesbitt C, Whittaker JL, Nettel-Aguirre A, Toomey C, Esau S, et al.

- Exercise Therapy in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 99, Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. W.B. Saunders; 2018. p. 178-193.e1.
278. Ruperto N, Lovell DJ, Li T, Sztajn bok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, et al. Abatacept improves health-related quality of life, pain, sleep quality, and daily participation in subjects with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* . 2010 Nov;62(11):1542–51.
 279. Minden K, Niewerth M, Zink A, Seipelt E, Foeldvari I, Girschick H, et al. Long-term outcome of patients with JIA treated with etanercept, results of the biologic register JuMBO. *Rheumatology* . 2012 Aug 1;51(8):1407–15.
 280. Céspedes-Cruz A, Gutiérrez-Suárez R, Pistorio A, Ravelli A, Loy A, Murray KJ, et al. Methotrexate improves the health-related quality of life of children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):309–14.
 281. Tarkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, Kröger L, Aalto K, Lahdenne P. Health-related quality of life during early aggressive treatment in patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis: results from randomized controlled trial. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2019 Dec 16;17(1):80.
 282. Palermo TM. Impact of recurrent and chronic pain on child and family daily functioning: A critical review of the literature. Vol. 21, *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 58–69.
 283. Gauntlett-Gilbert J, Eccleston C. Disability in adolescents with chronic pain: Patterns and predictors across different domains of functioning. *Pain*. 2007 Sep;131(1–2):132–41.
 284. Listing M, Mönkemöller K, Liedmann I, Niewerth M, Sengler C, Listing J, et al. The majority of patients with newly diagnosed juvenile idiopathic arthritis achieve a health-related quality of life that is similar to that of healthy peers: Results of the German multicenter inception cohort (ICON). *Arthritis Res Ther*. 2018 May 30;20(1).

285. Wipff J, Sparsa L, Lohse A, Quartier P, Kahan A, Deslandre CJ. Impact of juvenile idiopathic arthritis on quality of life during transition period at the era of biotherapies. *Jt Bone Spine*. 2016 Jan 1;83(1):69–74.
286. Shiff NJ, Tupper S, Oen K, Guzman J, Lim H, Lee CH, et al. Trajectories of pain severity in juvenile idiopathic arthritis. *Pain* . 2018 Jan ;159(1):57–66.
287. Bromberg MH, Connelly M, Anthony KK, Gil KM, Schanberg LE. Self-Reported Pain and Disease Symptoms Persist in Juvenile Idiopathic Arthritis Despite Treatment Advances: An Electronic Diary Study. *Arthritis Rheumatol* . 2014 Feb;66(2):462–9.
288. Dhanani S, Quenneville J, Perron M, Abdoell M, Feldman BM. Minimal difference in pain associated with change in quality of life in children with rheumatic disease. *Arthritis Rheum*. 2002 Oct 15;47(5):501–5.
289. Lomholt JJ, Thastum M, Herlin T. Pain experience in children with juvenile idiopathic arthritis treated with anti-TNF agents compared to non-biologic standard treatment. *Pediatr Rheumatol*. 2013 May 6;11(1).
290. Leegaard A, Lomholt JJ, Thastum M, Herlin T. Decreased pain threshold in juvenile idiopathic arthritis: A cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2013 Jul;40(7):1212–7.
291. Schanberg LE, Anthony KK, Gil KM, Maurin EC. Daily pain and symptoms in children with polyarticular arthritis. *Arthritis Rheum* . 2003 May;48(5):1390–7.
292. Hannibal KE, Bishop MD. Chronic Stress, Cortisol Dysfunction, and Pain: A Psychoneuroendocrine Rationale for Stress Management in Pain Rehabilitation. *Phys Ther* . 2014 Dec 1 ;94(12):1816–25.
293. Carlsson E, Frostell A, Ludvigsson J, Faresjö M. Psychological Stress in Children May Alter the Immune Response. *J Immunol*. 2014 Mar 1;192(5):2071–81.
294. Faresjö M. The link between psychological stress and autoimmune response in children. *Crit Rev Immunol*. 2015 Jun 26;35(2):117–34.

295. Mulligan K, Kassoumeri L, Etheridge A, Moncrieffe H, Wedderburn LR, Newman S. Mothers' reports of the difficulties that their children experience in taking methotrexate for Juvenile Idiopathic Arthritis and how these impact on quality of life. *Pediatr Rheumatol*. 2013 May 28;11(1).
296. Abad VC, Sarinas PSA, Guilleminault C. Sleep and rheumatologic disorders. Vol. 12, *Sleep Medicine Reviews*. 2008. p. 211–28.
297. Butbul Aviel Y, Stremler R, Benseler SM, Cameron B, Laxer RM, Ota S, et al. Sleep and fatigue and the relationship to pain, disease activity and quality of life in juvenile idiopathic arthritis and juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* . 2011 Nov 1;50(11):2051–60.
298. Passarelli CM, Roizenblatt S, Len CA, Moreira GA, Lopes MC, Guilleminault C, et al. A case-control sleep study in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* . 2006 Apr ;33(4):796–802.
299. Ward TM, Brandt P, Archbold K, Lentz M, Ringold S, Wallace CA, et al. Polysomnography and Self-reported Sleep, Pain, Fatigue, and Anxiety in Children with Active and Inactive Juvenile Rheumatoid Arthritis. *J Pediatr Psychol* . 2007 Sep 12;33(3):232–41.
300. Zamir G, Press J, Tal A, Tarasiuk A. Sleep fragmentation in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* . 1998 Jun 25(6):1191–7.
301. Shyen S, Amine B, Rostom S, EL Badri D, Ezzahri M, Mawani N, et al. Sleep and its relationship to pain, dysfunction, and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2014;33(10):1425–31.
302. Ward TM, Chen ML, Landis CA, Ringold S, Beebe DW, Pike KC, et al. Congruence between polysomnography obstructive sleep apnea and the pediatric sleep questionnaire: fatigue and health-related quality of life in juvenile idiopathic arthritis. *Qual Life Res*. 2017 Mar 1;26(3):779–88.
303. Alfano CA, Ginsburg GS, Kingery JN. Sleep-related problems among children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007

Feb;46(2):224–32.

304. Biggs SN, Lushington K, van den Heuvel CJ, Martin AJ, Kennedy JD. Inconsistent sleep schedules and daytime behavioral difficulties in school-aged children. *Sleep Med.* 2011 Sep;12(8):780–6.
305. Hudson JL, Gradisar M, Gamble A, Schniering CA, Rebelo I. The sleep patterns and problems of clinically anxious children. *Behav Res Ther.* 2009 Apr;47(4):339–44.
306. Simola P, Liukkonen K, Pitkäranta A, Pirinen T, Aronen ET. Psychosocial and somatic outcomes of sleep problems in children: a 4-year follow-up study. *Child Care Health Dev.* 2014 Jan;40(1):60–7
307. Wallander JL, Varni JW. Effects of pediatric chronic physical disorders on child and family adjustment. Vol. 39, *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines.* 1998. p. 29–46.
308. DeMaso DR, Martini DR, Cahen LA, Bukstein O, Walter HJ, Benson S, Chrisman A, Farchione T, Hamilton J, Keable H, Kinlan J, Schoettle U, Siegel M S. Practice parameter for the psychiatric assessment and management of physically ill children and adolescents. Vol. 48, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* Lippincott Williams and Wilkins; 2009. p. 213–33.
309. Fair DC, Rodriguez M, Knight AM, Rubinstein TB. Depression and anxiety in patients with juvenile idiopathic arthritis: Current insights and impact on quality of life, a systematic review. Vol. 11, *Open Access Rheumatology: Research and Reviews.* Dove Medical Press Ltd; 2019. p. 237–52.
310. Kayan Ocakoglu B, Karaca NE, Ocakoglu FT, Erermis S. Psychological burden of pediatric primary immunodeficiency. *Pediatr Int.* 2018 Oct 1;60(10):911–7.
311. Kuburovic NB, Pasic S, Susic G, Stevanovic D, Kuburovic V, Zdravkovic S, et al. Health-related quality of life, anxiety, and depressive symptoms in children with primary immunodeficiencies. *Patient Prefer Adherence.* 2014 Mar 17;8:323–30.

312. Castaneda AE, Tuulio-Henriksson A, Aronen ET, Marttunen M, Kolho KL. Cognitive functioning and depressive symptoms in adolescents with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 15;19(10):1611–7.
313. Graziano S, Rossi A, Spano B, Petrocchi M, Biondi G, Ammaniti M. Comparison of psychological functioning in children and their mothers living through a life-threatening and non life-threatening chronic disease: A pilot study. *J Child Heal Care*. 2014;20(2):174–84.
314. Memari AH, Chamanara E, Ziaee V, Kordi R, Raeeskarami S-R. Behavioral Problems in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Controlled Study to Examine the Risk of Psychopathology in a Chronic Pediatric Disorder. *Int J Chronic Dis*. 2016;2016:1–5.
315. David J, Cooper C, Hickey I, Lloyd J, Doré C, McCullough C, et al. The functional and psychological outcomes of juvenile chronic arthritis in young adulthood. *Rheumatology*. 1994 ;33(9):876–81.
316. Carter BD, Kronenberger WG, Edwards JF, Marshall GS, Schikler KN, Causey DL. Psychological symptoms in chronic fatigue and juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics*. 1999 May;103(5 I):975–9.
317. Ding T, Hall A, Jacobs K, David J. Psychological functioning of children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis is related to physical disability but not to disease status. *Rheumatology*. 2008 May;47(5):660–4.
318. Billings AG, Moos RH, Miller JJ, Gottlieb JE. Psychosocial adaptation in juvenile rheumatic disease: A controlled evaluation. *Heal Psychol*. 1987;6(4):343–59.
319. Gartstein M, Short A, 1999. Psychosocial adjustment of children with chronic illness: An evaluation of three models. *Dev Behav Pediatr*. 1999;20:157–63.
320. Noll RB, Kozlowski K, Gerhardt C, Vannatta K, Taylor J, Passo M. Social, emotional, and behavioral functioning of children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000 Jun;43(6):1387–96.

321. Bromberg MH, Gil KM, Schanberg LE. Daily sleep quality and mood as predictors of pain in children with juvenile polyarticular arthritis. *Heal Psychol*. 2012 Mar;31(2):202–9.
322. Brace MJ, Smith MS, McCauley E, Sherry DD. Family reinforcement of illness behavior: A comparison of adolescents with chronic fatigue syndrome, juvenile arthritis, and healthy controls. *J Dev Behav Pediatr*. 2000;21(5):332–9.
323. Hagglund KJ, Vieth AZ, Sadler CS, Johnson JC, Hewett JE. Caregiver personality characteristics and adaptation to juvenile rheumatic disease. *Rehabil Psychol*. 2000;45(3):242–59.
324. Ennett ST, DeVellis BM, Anne Earp J, Kredich D, Warren RW, Wilhelm CL. Disease Experience and Psychosocial Adjustment in Children with Juvenile Rheumatoid Arthritis: Children's Versus Mothers' Reports. *J Pediatr Psychol* . 1991 ;16(5):557–68.
325. Raab A, Sengler C, Niewerth M, Klotsche J, Horneff G, Zink A, et al. Comorbidity profiles among adult patients with juvenile idiopathic arthritis: results of a biologic register. *Clin Exp Rheumatol* . 2013;31(5):796–802.
326. Fair DC, Rodriguez M, Knight AM, Rubinstein TB. Depression and anxiety in patients with juvenile idiopathic arthritis: Current insights and impact on quality of life, a systematic review. Vol. 11, *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. Dove Medical Press Ltd; 2019. p. 237–52.
327. Murphy H, Dickens C, Creed F, Bernstein R. Depression, illness perception and coping in rheumatoid arthritis. *J Psychosom Res* . 1999 Feb 1 ;46(2):155–64.
328. Ward MM. Are patient self-report measures of arthritis activity confounded by mood? A longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* . 1994 Jun ;21(6):1046–50.
329. Bano S, Bosan K, Khurshid S, Rasheed U, Zeb A, Zammurad S. Prevalence of Depression in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis Presenting at a Tertiary Care Hospital. *Cureus*. 2020 Jan 29;

330. Hanns L, Radziszewska A, Suffield L, Josephs F, Chaplin H, Peckham H, et al. Anxiety associates with pain and disability but not increased measures of inflammation for adolescent patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Jun 14;
331. Chandarana PC, Eals M, Steingart AB, Bellamy N, Allen S. The detection of psychiatric morbidity and associated factors in patients with rheumatoid arthritis. *Can J Psychiatry* . 1987 Jun ;32(5):356–61.
332. El-Najjar AR, Negm MG, El-Sayed WM. The relationship between depression, disease activity and physical function in juvenile idiopathic arthritis patients in Zagazig University Hospitals - Egypt. *Egypt Rheumatol*. 2014;36(3):145–50.
333. Laura H, Lis C, James G, Sam N, Livia A, Deborah C, et al. Depressive symptoms, pain and disability for adolescent patients with juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatol (United Kingdom)* . 2018;57(8):1381–9.
334. Mojtabai R, Olfson M, Han B. National trends in the prevalence and treatment of depression in adolescents and young adults. *Pediatrics*. 2016 Dec 1;138(6).
335. Hanns L, Cordingley L, Galloway J, Norton S, Carvalho LA, Christie D, et al. Depressive symptoms, pain and disability for adolescent patients with juvenile idiopathic arthritis: Results from the Childhood Arthritis Prospective Study. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2018;57(8):1381–9.
336. Reda MM, Hosny E, AbuSenna H. Psychiatric morbidity in patients with rheumatoid juvenile arthritis. *Middle East Curr Psychiatry* . 2011 Jul 18(3):132–7.
337. Barsdorf AI. The Relationship of Illness Representations to Caregivers' Representations and to Self-Concept in Youths with Juvenile Arthritis. *ETD Collect Fordham Univ* . 2010 Jan 1
338. Hanns L, Suffield L, Josephs F, Chaplin H, Chaplin H, Radziszewska A, et al. 296. Adolescents with juvenile idiopathic arthritis experience lower levels of life event stress than healthy adolescents. *Rheumatology* . 2017 Apr 1;56(suppl_2).

339. Wilkinson VA. Juvenile chronic arthritis in adolescence: Facing the reality. *Disabil Rehabil.* 1981;3(1):11–7.
340. Timko C, Stovel KW, Moos RH. Functioning Among Mothers and Fathers of Children with Juvenile Rheumatic Disease: A Longitudinal Study. *J Pediatr Psychol* . 1992 ;17(6):705–24.
341. Anthony K, Bromberg M, Gil K, Schanberg L. Parental Perceptions of Child Vulnerability and Parent Stress as Predictors of Pain and Adjustment in Children With Chronic Arthritis. *Child Heal Care* . 2011 Jan
342. Butler A, Van Lieshout RJ, Lipman EL, Macmillan HL, Gonzalez A, Gorter JW, et al. Mental disorder in children with physical conditions: A pilot study. *BMJ Open.* 2018 Jan 1;8(1).
343. Banasiak, B., Smolewska, E., Lipińska, J., Zygmunt, A., Biernacka-Zielińska, M., & Stańczyk J. Adaptation to chronic disease in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis based on 2-year observation. *Przegląd Pediatryczny.* 2009;39(2):172–7.
344. Vandvik IH. Mental Health and Psychosocial Functioning in Children with Recent Onset of Rheumatic Disease. *J Child Psychol Psychiatry* . 1990 Sep;31(6):961–71.
345. Raab A, Sengler C, Niewerth M, Klotsche J, Horneff G, Zink A, et al. Comorbidity profiles among adult patients with juvenile idiopathic arthritis: Results of a biologic register. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(5):796–802.
346. Flatø B, Sørskaar D, Vinje O, Lien G, Aasland A, Moum T, et al. Measuring disability in early juvenile rheumatoid arthritis: Evaluation of a Norwegian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol.* 1998 Sep;25(9):1851–8.
347. Weiss KA, Schiaffino KM, Ilowite N. Predictors of sibling relationship characteristics in youth with juvenile chronic arthritis. *Child Heal Care.* 2001;30(1):67–77.

348. Lavigne J V., Ross CK, Berry SL, Hayford JR, Pachman LM. Evaluation of a psychological treatment package for treating pain in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* . 1992 Jun;5(2):101–10.
349. Van Der Net J, Kuis W, Prakken ABJ, Lukkassen I, Sinnema G, Hutter AP, et al. Correlates of disablement in systemic onset juvenile chronic arthritis: A cross sectional study. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(3):188–96.
350. Zashikhina A, Hagglof B. Mental health in adolescents with chronic physical illness versus controls in Northern Russia. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2007 Jun;96(6):890–6.
351. Ward TM, Sonney J, Ringold S, Stockfish S, Wallace CA, Landis CA. Sleep Disturbances and Behavior Problems in Children With and Without Arthritis. *J Pediatr Nurs*. 2014;29(4):321–8.
352. Feldmann R, Weglage J, Roth J, Foell D, Frosch M. Systemic juvenile rheumatoid arthritis: Cognitive function and social adjustment. *Ann Neurol*. 2005 Oct;58(4):605–9.
353. David J, Cooper C, Hickey L, Lloyd J, Doré C, Mccullough C, et al. The functional and psychological outcomes of juvenile chronic arthritis in young adulthood. *Rheumatology*. 1994 Sep;33(9):876–81.
354. Hagglund KJ, Schopp LM, Alberts KR, Cassidy JT, Frank RG. Predicting pain among children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;8(1):36–42.
355. Bostwick JM, Warrington TP. Psychiatric Adverse Effects of Corticosteroids . Vol. 81, *Mayo Clinic Proceedings*. 2006.
356. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulfraat N, Feitosa De Oliveira SK, Falcini F, 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 Jul 1 ;50(7):2191–201.

357. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. Vol. 294, Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2005. p. 1671–84.
358. van der Meer A, Wulffraat NM, Prakken BJ, Gijsbers B, Rademaker CMA, Sinnema G. Psychological side effects of MTX treatment in juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. Clin Exp Rheumatol . 2007;25(3):480–5.
359. Falvey S, Shipman L, Ilowite N, Beukelman T. Methotrexate-induced nausea in the treatment of juvenile idiopathic arthritis. Pediatr Rheumatol. 2017 Jun 19;15(1):1–6.
360. Brunner HI, Johnson AL, Barron AC, Passo MH, Griffin TA, Graham TB, et al. Gastrointestinal Symptoms and Their Association With Health-Related Quality of Life of Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis. JCR J Clin Rheumatol . 2005 Aug ;11(4):194–204.
361. Kyvsgaard N, Thastum M, Mikkelsen TS, Christensen AE, Herlin T. Coping strategies and anxiety in association with methotrexate-induced nausea in juvenile idiopathic arthritis. Rheumatol Int. 2020 Jan 29;1–8.
362. Gerloni V, Pontikaki I, Gattinara M, Fantini F. Focus on adverse events of tumour necrosis factor α blockade in juvenile idiopathic arthritis in an open monocentric long-term prospective study of 163 patients. Ann Rheum Dis . 2008 Aug;67(8):1145–52.
363. Horneff G, De Bock FD, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, et al. Safety and efficacy of combination of Etanercept and methotrexate compared to treatment with Etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (jia): Preliminary data from the german JIA registry. Ann Rheum Dis . 2009 Apr;68(4):519–25.
364. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med . 2000 Mar 16;342(11):763–9.

365. Hider SL, Tanveer W, Brownfield A, Matthey DL, Packham JC. Depression in RA patients treated with anti-TNF is common and under-recognized in the rheumatology clinic. *Rheumatology*. 2009 Sep;48(9):1152–4.
366. Miller AH, Raison CL. Role of inflammation in depression. *Nat Rev Immunol*. 2017;16(1):22–34.
367. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF, et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: The role of baseline inflammatory biomarkers. *Arch Gen Psychiatry*. 2013 Jan;70(1):31–41.
368. Uranova NA, Zimina IS, Vikhрева O V., Krukov NO, Rachmanova VI, Orlovskaya DD. Ultrastructural damage of capillaries in the neocortex in schizophrenia. *World J Biol Psychiatry* . 2010 Jan 29;11(3):567–78.
369. Bechter K, Reiber H, Herzog S, Fuchs D, Tumani H, Maxeiner HG. Cerebrospinal fluid analysis in affective and schizophrenic spectrum disorders: Identification of subgroups with immune responses and blood-CSF barrier dysfunction. *J Psychiatr Res*. 2010 Apr 1;44(5):321–30.
370. Turrin NP, Rivest S. Unraveling the Molecular Details Involved in the Intimate Link between the Immune and Neuroendocrine Systems. *Exp Biol Med* . 2004 Nov 29;229(10):996–1006.
371. Raison CL, Lowry CA, Rook GAW. Inflammation, sanitation, and consternation: loss of contact with coevolved, tolerogenic microorganisms and the pathophysiology and treatment of major depression. *Arch Gen Psychiatry* . 2010 Dec;67(12):1211–24.
372. Capuron L, Schroecksnadel S, Féart C, Aubert A, Higeret D, Barberger-Gateau P, et al. Chronic low-grade inflammation in elderly persons is associated with altered tryptophan and tyrosine metabolism: Role in neuropsychiatric symptoms. *Biol Psychiatry*. 2011 Jul 15;70(2):175–82.
373. Nerurkar L, Siebert S, McInnes IB, Cavanagh J. Rheumatoid arthritis and

- depression: an inflammatory perspective. Vol. 6, *The Lancet Psychiatry*. Elsevier Ltd; 2019. p. 164–73.
374. Felger JC, Li L, Marvar PJ, Woolwine BJ, Harrison DG, Raison CL, et al. Tyrosine metabolism during interferon-alpha administration: Association with fatigue and CSF dopamine concentrations. *Brain Behav Immun*. 2013 Jul;31:153–60.
375. Felger JC, Miller AH. Cytokine effects on the basal ganglia and dopamine function: The subcortical source of inflammatory malaise. Vol. 33, *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2012. p. 315–27.
376. Dantzer R, Wollman EE, Vitkovic L, Yirmiya R. Cytokines, stress, and depression: Conclusions and perspectives. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1999. p. 317–29.
377. Maes M, Berk M, Goehler L, Song C, Anderson G, Galecki P, et al. Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways. Vol. 10, *BMC Medicine*. 2012.
378. Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: Translational implications of the impact of inflammation on behavior. Vol. 37, *Neuropsychopharmacology*. 2012. p. 137–62.
379. Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Zelko F, Thomas EC, Hummel J, Nelson SM, et al. Validation of the Pediatric Automated Neuropsychological Assessment Metrics in childhood-onset systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):372–81.
380. Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: Clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry*. 1998;155(2):264–71.
381. Instanes JT, Halmøy A, Engeland A, Haavik J, Furu K, Klungsøyr K. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring of Mothers With Inflammatory and Immune System Diseases. *Biol Psychiatry*. 2017 Mar 1;81(5):452–9.

382. Yirmiya R, Goshen I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis. *Brain Behav Immun*. 2011 Feb;25(2):181–213.
383. Castillo L, Carcillo J. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis and severe sepsis/systemic inflammatory response syndrome/multiorgan dysfunction syndrome/macrophage activation syndrome share common intermediate phenotypes on a spectrum of inflammation. *Pediatr Crit Care Med*. 2009 May;10(3):387–92.
384. Bradstreet JJ, Smith S, Granpeesheh D, El-Dahr JM, Rossignol D. Spironolactone might be a desirable immunologic and hormonal intervention in autism spectrum disorders. *Med Hypotheses*. 2007;68(5):979–87.
385. Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the Multifactorial Nature of Human Autoimmune Disease. Feero WG, Guttmacher AE, editors. *N Engl J Med* . 2011 Oct 27;365(17):1612–23.
386. Parkes M, Cortes A, Van Heel DA, Brown MA. Genetic insights into common pathways and complex relationships among immune-mediated diseases. Vol. 14, *Nature Reviews Genetics*. 2013. p. 661–73.
387. Nielsen PR, Benros ME, Dalsgaard S. Associations Between Autoimmune Diseases and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Mar 1;56(3):234-240.e1.
388. Singh MK, Chang KD, Mazaika P, Garrett A, Adleman N, Kelley R, et al. Neural Correlates of Response Inhibition in Pediatric Bipolar Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* . 2010 Feb;20(1):15–24.
389. Lezak M, Howieson D, Loring D, Fischer J. *Neuropsychological assessment*. 2004.
390. Welsh MC, Pennington BF, Groisser DB. A Normative-Developmental Study of Executive Function: A Window on Prefrontal Function in Children. *Dev Neuropsychol*. 1991 Jan 1;7(2):131–49.
391. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical

- neuropsychiatry: An update. *J Psychosom Res.* 2002 Aug 1;53(2):647–54.
392. Pennington BF, Ozonoff S. Executive Functions and Developmental Psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* . 1996 Jan;37(1):51–87.
 393. Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull.* 1997;121(1):65–94.
 394. Diamond A, Goldman-Rakic PS. Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget’s AB task: evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res.* 1989 Jan;74(1):24–40.
 395. Brocki K, Fan J, Fossella J. Placing neuroanatomical models of executive function in a developmental context: Imaging and imaging-genetic strategies. In: *Annals of the New York Academy of Sciences.* Blackwell Publishing Inc.; 2008. p. 246–55.
 396. Anderson V. Assessing executive functions in children: Biological, psychological, and developmental considerations. Vol. 8, *Neuropsychological Rehabilitation.* Routledge; 1998. p. 319–49.
 397. Bell MA, Fox NA. The Relations between Frontal Brain Electrical Activity and Cognitive Development during Infancy. *Child Dev* . 1992 Oct 1 63(5):1142–63.
 398. Chugani HT, Phelps ME, Mazziotta JC. Positron emission tomography study of human brain functional development. *Ann Neurol* . 1987 Oct 1;22(4):487–97.
 399. Casaer P. Old and New Facts About Perinatal Brain Development. *J Child Psychol Psychiatry* . 1993 Jan 1 34(1):101–9.
 400. Anderson P. Assessment and development of executive function (EF) during childhood. Vol. 8, *Child Neuropsychology.* 2002. p. 71–82.
 401. Yalcin K, S Karakas. Wisconsin Kart Esleme Testi performansında gelişimin niceliksel ve niteliksel etkileri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi/Turkish J Child Adolesc Ment Heal.* 2007;14(1):24–32.

402. Anderson V, Jacobs R, Anderson PJ (Peter J. Executive functions and the frontal lobes : a lifespan perspective. 2008. 541 p.
403. Coryell W, Scheftner W. The enduring psychosocial consequences of mania and depression. *Am J Dis Child* . 1993;150(5):720–7.
404. Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: A meta-analytic review. Vol. 16, *Neuropsychology Review*. 2006. p. 17–42.
405. Chan RCK, Shum D, Touloupoulou T, Chen EYH. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Arch Clin Neuropsychol*. 2008 Mar;23(2):201–16.
406. Koroğlu E. Psiko-Nöroloji: Tanımlayıcı klinik psikiyatri. 2004;
407. Lin TM, Chen WS, Sheu JJ, Chen YH, Chen JH, Chang CC. Autoimmune rheumatic diseases increase dementia risk in middle-aged patients: A nationwide cohort study. *PLoS One*. 2018 Jan 1;13(1).
408. Biessels GJ, Deary IJ, Ryan CM. Cognition and diabetes: a lifespan perspective. Vol. 7, *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group; 2008. p. 184–90.
409. Tupola S, Salonen I, Hannonen R, Verho S, Saar P, Riikonen R. Comparison of regional cerebral perfusion, EEG and cognitive functions in type 1 diabetic children with and without severe hypoglycaemia. *Eur J Pediatr*. 2004 Jun;163(6):335–6.
410. Gerson AC, Butler R, Moxey-Mims M, Wentz A, Shinnar S, Lande MB, et al. Neurocognitive outcomes in children with chronic kidney disease: Current findings and contemporary endeavors. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* . 2006 12(3):208–15.
411. Gorelick PB. Role of inflammation in cognitive impairment: results of observational epidemiological studies and clinical trials. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Oct;1207(1):155–62.

412. Wallin K, Solomon A, Kåreholt I, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife Rheumatoid Arthritis Increases the Risk of Cognitive Impairment Two Decades Later: A Population-Based Study. *J Alzheimer's Dis.* 2012 Aug;31(3):669–76.
413. Meade T, Manolios N, Cumming SR, Conaghan PG, Katz P. Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res.* 2018 Jan 1;70(1):39–52.
414. Chou RC, Kane M, Ghimire S, Gautam S, Gui J. Treatment for Rheumatoid Arthritis and Risk of Alzheimer's Disease: A Nested Case-Control Analysis. *CNS Drugs* . 2016 Nov 1 30(11):1111–20.
415. Goldacre MJ, Wotton CJ. Associations between specific autoimmune diseases and subsequent dementia: Retrospective record-linkage cohort study, UK. *J Epidemiol Community Health* . 2017 Jun 1 71(6):576–83.
416. Boyd TD, Bennett SP, Mori T, Governatori N, Runfeldt M, Norden M, et al. GM-CSF Upregulated in Rheumatoid Arthritis Reverses Cognitive Impairment and Amyloidosis in Alzheimer Mice. *J Alzheimer's Dis.* 2010 Aug;21(2):507–18.
417. Appenzeller S, Bertolo MB, Costallat LT. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2004;26(5):339.
418. Feldmann R, Weglage J, Roth J, Foell D, Frosch M. Systemic juvenile rheumatoid arthritis: cognitive function and social adjustment. *Ann Neurol.* 2005 Oct;58(4):605–9.
419. Ward TM, Ringold S, Metz J, Archbold K, Lentz M, Wallace CA, et al. Sleep disturbances and neurobehavioral functioning in children with and without juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res.* 2011 Jul;63(7):1006–12.
420. Hamed SA, Selim ZI, Elattar AM, Elserogy YM, Ahmed EA, Mohamed HO. Assessment of biocorrelates for brain involvement in female patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2012 Jan;31(1):123–32.

421. Raftery G, He J, Pearce R, Birchall D, Newton JL, Blamire AM, et al. Disease activity and cognition in rheumatoid arthritis: an open label pilot study. *Arthritis Res Ther* . 2012 Dec 4 ;14(6):R263.
422. Ayhan Bilgici, Murat Terzi, Hatice Güz ÖK. Comparison of The Cognitive Performance Between Healthy Controls, Rheumatoid Arthritis and Fibromyalgia Patients Without Depression. *J Clin Anal Med*. 2014;5(3):214–9.
423. Simos P, Ktistaki G, Dimitraki G, Papastefanakis E, Kougkas N, Fanouriakis A, et al. Cognitive deficits early in the course of rheumatoid arthritis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016 Aug 8;38(7):820–9.
424. Hamed SA, Selim ZI, Elattar AM, Elserogy YM, Ahmed EA, Mohamed HO. Assessment of biocorrelates for brain involvement in female patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012 Jan;31(1):123–32.
425. Yoon BY, Lee JH, Shin SY. Discrepancy between subjective and objective measures of cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017 Oct 1;37(10):1635–41.
426. Szlachetka T, Linda L, Liu-Ambrose T, Xie H, Yazdani K, Lacaille D. Systematic Review of Studies Reporting on Cognitive Function in Rheumatoid Arthritis compared to The General Population. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ; 2019. p. 1598.2-1599.
427. Meade T, Manolios N, Cumming SR, Conaghan PG, Katz P. Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res* . 2018 Jan 1 70(1):39–52.
428. Watson P, Fekete J, Deck J. Central Nervous System Vasculitis in Rheumatoid Arthritis. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol*. 1977 Nov;4(04):269–72.
429. Gobernado JM, Leiva C, Rábano J, Alvarez-Cermeño JC, Fernández-Molina A. Recovery from rheumatoid cerebral vasculitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984 Apr;47(4):410–3.

430. Bathon JM, Moreland LW, DiBartolomeo AG. Inflammatory central nervous system involvement in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 1989 May;18(4):258–66.
431. Paci R, Giuffrida CM, Marangolo M, Ventura F, Di Paola F. Neuroradiologic picture of cerebral vasculitis in rheumatoid arthritis. *Neuroradiology*. 1983;25(5):343–5.
432. Beck DO, Corbett JJ. Seizures due to central nervous system rheumatoid meningovascularitis. *Neurology*. 1983 Aug;33(8):1058–61.
433. Singleton JD, West SG, Reddy V V, Rak KM. Cerebral vasculitis complicating rheumatoid arthritis. *South Med J*. 1995 Apr;88(4):470–4.
434. Ohta K, Tanaka M, Funaki M, Sakauchi M, Suzuki N. [Multiple cerebral infarction associated with cerebral vasculitis in rheumatoid arthritis]. - PubMed - NCBI.
435. Mrabet D, Meddeb N, Ajlani H, Sahli H, Sellami S. Cerebral vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine*. 2007 Mar;74(2):201–4.
436. Matsuura D, Ohshita T, Nagano Y, Ohtsuki T, Kohriyama T, Matsumoto M. [Case of rheumatoid meningitis: findings on diffusion-weighted image versus FLAIR image]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2008 Mar;48(3):191–5.
437. Zolcinski M, Bazan-Socha S, Zwolinska G, Musial J. Central nervous system involvement as a major manifestation of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2008 Jan;28(3):281–3.
438. Kurne A, Karabudak R, Karadag Ö, Yalcin-Cakmakli G, Karli-Oguz K, Yavuz K, et al. An unusual central nervous system involvement in rheumatoid arthritis: combination of pachymeningitis and cerebral vasculitis. *Rheumatol Int*. 2009 Sep;29(11):1349–53.
439. Caballol Pons N, Montalà N, Valverde J, Brell M, Ferrer I, Martínez-Yélamos S. Isolated cerebral vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine*. 2010 Jul;77(4):361–3.

440. Maradit-Kremers H, Nicola PJ, Crowson CS, Ballman K V., Gabriel SE. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Rheum.* 2005 Mar;52(3):722–32.
441. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Doumas M, Petidis K, Aslanidis S, Stella D. Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2012 Dec;18(8):422–30.
442. Baptista TSA, Petersen LE, Molina JK, de Nardi T, Wieck A, do Prado A, et al. Autoantibodies against myelin sheath and S100 β are associated with cognitive dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2017 Sep;36(9):1959–68.
443. Stephan AH, Barres BA, Stevens B. The Complement System: An Unexpected Role in Synaptic Pruning During Development and Disease. *Annu Rev Neurosci.* 2012 Jul 21;35(1):369–89.
444. Miyajima M, Zhang B, Sugiura Y, Sonomura K, Guerrini MM, Tsutsui Y, et al. Metabolic shift induced by systemic activation of T cells in PD-1-deficient mice perturbs brain monoamines and emotional behavior. *Nat Immunol.* 2017 Nov 16;18(12):1342–52.
445. Hong S, Dissing-Olesen L, Stevens B. New insights on the role of microglia in synaptic pruning in health and disease. Vol. 36, *Current Opinion in Neurobiology.* Elsevier Ltd; 2016. p. 128–34.
446. Brown SC, Glass JM, Park DC. The relationship of pain and depression to cognitive function in rheumatoid arthritis patients. *Pain.* 2002;96(3):279–84.
447. Meade T, Manolios N. Assessing Cognitive Function in Rheumatoid Arthritis: Comment on the Article by Shin et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* . 2013 Aug 1 ;65(8):1390–1390.
448. Abeare CA, Cohen JL, Axelrod BN, Leisen JCC, Mosley-Williams A, Lumley MA. Pain, executive functioning, and affect in patients with rheumatoid arthritis. *Clin J Pain.* 2010 Oct;26(8):683–9.

449. Akdoğan S, Ayhan FF, Yildirim Ş, Borman P. Impact of fatigue on cognitive functioning among premenopausal women with fibromyalgia syndrome and rheumatoid arthritis: The controlled study. *J Musculoskelet Pain*. 2013 Jun;21(2):135–46.
450. Hart RP, Wade JB, Martelli MF. Cognitive impairment in patients with chronic pain: The significance of stress. Vol. 7, *Current Pain and Headache Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2003. p. 116–26.
451. Lee JH, Kim G-T, Kim Y-K, Lee S-G, Lee JH, Kim G-T, et al. Cognitive function of patients with rheumatoid arthritis is associated with disease activity but not carotid atherosclerotic changes Cognitive dysfunction in rheumatoid arthritis / J.H. Lee et al. Vol. 36, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018.
452. Demey I, Zimmerman M, Allegri RF, Serrano CM, Taragano FE. Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *Vertex*. 2007;18(74):252–7.
453. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, Petersen RC, Christianson TJH, Pankratz VS, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and normal cognitive aging: Population-based study. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Oct;65(10):1193–8.
454. Ganguli M. Depression, cognitive impairment and dementia: Why should clinicians care about the web of causation? *Indian J Psychiatry*. 2009;51(Suppl1):S29.
455. Gualtieri CT, Morgan DW. The frequency of cognitive impairment in patients with anxiety, depression, and bipolar disorder: An unaccounted source of variance in clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(7):1122–30.
456. Kozora E, Laudenslager M, Lemieux A, West SG. Inflammatory and hormonal measures predict neuropsychological functioning in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *J Int Neuropsychol Soc* . 2001 Sep ;7(6):745–54.

457. Petersen LE, Grassi-Oliveira R, Siara T, Ribeiro dos Santos SG, Ilha M, de Nardi T, et al. Premature Immunosenescence Is Associated with Memory Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Neuroimmunomodulation* . 2015 Jan 21 ;22(3):130–7.
458. Coluccia D, Wolf OT, Kollias S, Roozendaal B, Forster A, Quervain DJ-F de. Glucocorticoid Therapy-Induced Memory Deficits: Acute versus Chronic Effects. *J Neurosci*. 2008 Mar;28(13):3474–8.
459. Pamuk ON, Kisacik B, Pamuk GE, Onat AM, Sayarlioglu M, Donmez S, et al. Do impaired memory, cognitive dysfunction and distress play a role in methotrexate-related neutropenia in rheumatoid arthritis patients? A comparative study. *Rheumatol Int*. 2013 Oct;33(10):2631–5.
460. Gururaj AK, Chand RP, Chuah SP. Cerebral infarction in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Neurol Neurosurg*. 1988;90(3):261–3.
461. Pedersen RC, Person DA. Cerebral vasculitis in an adolescent with juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Neurol*. 1998 Jul;19(1):69–73.
462. Cassidy J, Rheumatology RP-T of pediatric, 1995 U. *Textbook of pediatric rheumatology*. 1995;
463. Yancey CL, Doughty RA, Athreya BH. Central Nervous System Involvement in Childhood Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1981;24(11):1389–95.
464. Jones HJ, Hubbard L, Mitchell RE, Jones SA, Williams NM, Zammit S, et al. Association of Genetic Risk for Rheumatoid Arthritis with Cognitive and Psychiatric Phenotypes Across Childhood and Adolescence. *JAMA Netw Open*. 2019 Jun 21;2(6).
465. Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, Simonsick EM, Pahor M, Kritchevsky S, et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology*. 2003 Jul;61(1):76–80.

466. Gimeno D, Marmot MG, Singh-Manoux A. Inflammatory markers and cognitive function in middle-aged adults: The Whitehall II study. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Nov;33(10):1322–34.
467. Shucard JL, Gaines JJ, Ambrus J, Shucard DW. C-reactive Protein and Cognitive Deficits in Systemic Lupus Erythematosus. *Cogn Behav Neurol*. 2007 Mar;20(1):31–7.
468. Shadick NA, Katz P, Iannaccone CI, Maica G, Coblyn J, Weinblatt ME, et al. The Impact of Exercise, Lifestyle, and Clinical Factors on Perceived Cognitive Function in Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from a Prospective Cohort Study. *ACR Open Rheumatol*. 2019 Dec;1(10):620–6.
469. Shin SY, Katz P, Julian L. Relationship between perceived cognitive dysfunction and objective neuropsychological performance in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Mar;65(3):481–6.
470. Hamida A, Chennouf F, Jalila E, Linda I. Cognitive Impairment and rheumatoid arthritis in moroccan patients. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. BMJ; 2019. p. 686.1-686.
471. Hart RP, Wade JB, Martelli MF. Cognitive impairment in patients with chronic pain: The significance of stress. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Apr;7(2):116–26.
472. Attal N, Masselin-Dubois A, Martinez V, Jayr C, Albi A, Fermanian J, et al. Does cognitive functioning predict chronic pain? Results from a prospective surgical cohort. *Brain*. 2014 Mar;137(3):904–17.
473. Hart RP, Martelli MF, Zasler ND. Chronic pain and neuropsychological functioning. Vol. 10, *Neuropsychology Review*. 2000. p. 131–49.
474. Côté KA, Moldofsky H. Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1997 Oct;24(10):2014–23.

475. Gimse R, Björger IA, Tjell C, Tyssedal JS, Bø K. Reduced cognitive functions in a group of whiplash patients with demonstrated disturbances in the posture control system. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997;19(6):838–49.
476. Grace GM, Nielson WR, Hopkins M, Berg MA. Concentration and memory deficits in patients with Fibromyalgia Syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1999;21(4):477–87.
477. Radanov BP, Hirlinger I, Stefano G Di, Valach L. Attentional processing in cervical spine syndromes. *Acta Neurol Scand*. 1992;85(5):358–62.
478. Sletvold H, Stiles TC, Landro NI. Information processing in primary fibromyalgia, major depression and healthy controls. *J Rheumatol*. 1995;22(1):137–42.
479. Taylor AE, Cox CA, Mailis A. Persistent neuropsychological deficits following whiplash: evidence for chronic mild traumatic brain injury? *Arch Phys Med Rehabil* . 1996 Jun ;77(6):529–35.
480. Schwartz D, Barth. Cognitive deficits in chronic pain patients with and without history of head/neck injury: Development of a brief screening battery. *journals.lww.com* . 1987
481. Pincus T, Fraser L, Pearce S. Do chronic pain patients “Stroop” on pain stimuli. *Br J Clin Psychol*. 1998;37(1):49–58.
482. Eraydin IE, Mueller C, Corbett A, Ballard C, Brooker H, Wesnes K, et al. Investigating the relationship between age of onset of depressive disorder and cognitive function. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019 Jan 1;34(1):38–46.
483. Cabello M, Mellor-Marsá B, Sabariego C, Cieza A, Bickenbach J, Ayuso-Mateos JL. Psychosocial features of depression: A systematic literature review. *J Affect Disord*. 2012 Dec;141(1):22–33.
484. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. *Psychol Bull*. 2013;139(1):81–132.

485. Matcham F, Rayner L, Steer S, Hotopf M. The prevalence of depression in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2013 Dec;52(12):2136–48.
486. Chodosh J, Kado DM, Seeman TE, Karlamangla AS. Depressive Symptoms as a Predictor of Cognitive Decline: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 May;15(5):406–15.
487. Cull A, Hay C, Love SB, Mackie M, Smets E, Stewart M. What do cancer patients mean when they complain of concentration and memory problems? *Br J Cancer* . 1996 Nov 74(10):1674–9.
488. Vermeulen J, Aldenkamp AP, Alpherts WC. Memory complaints in epilepsy: correlations with cognitive performance and neuroticism. *Epilepsy Res* . 1993 Jun 15(2):157–70.
489. Maor Y, Olmer L, Mozes B. The relation between objective and subjective impairment in cognitive function among multiple sclerosis patients - the role of depression. *Mult Scler J* . 2001 Apr 7(2):131–5.
490. Van Dam FSAM, Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, V.D. Wall E, Droogleever Fortuyn ME, et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: High-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 1998 Feb 4;90(3):210–8.
491. Julian L, Merluzzi NM, Mohr DC. The relationship among depression, subjective cognitive impairment, and neuropsychological performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* . 2007 Jan 13(1):81–6.
492. Middleton LE, Manini TM, Simonsick EM, Harris TB, Barnes DE, Tykavsky F, et al. Activity energy expenditure and incident cognitive impairment in older adults. *Arch Intern Med* . 2011 Jul 25 171(14):1251–7.
493. Whitehouse CE, Fisk JD, Bernstein CN, Berrigan LI, Bolton JM, Graff LA, et al. Comorbid anxiety, depression, and cognition in MS and other immune-mediated disorders. *Neurology*. 2019 Jan 29;92(5):E406–17.

494. Stinson JN, Hayden JA, Ahola Kohut S, Soobiah C, Cartwright J, Weiss SK, et al. Sleep problems and associated factors in children with juvenile idiopathic arthritis: A systematic review. Vol. 12, *Pediatric Rheumatology*. BioMed Central Ltd.; 2014.
495. Kim SH, Kim H, Kim S, Paek SI, Koh JH, Lee J, et al. Sleep quality independently affects health-related quality of life and cognitive function in Korean female patients with rheumatoid arthritis: A case-control study. *J Korean Med Sci*. 2018 Aug 1;33(35).
496. Nikolaus S, Bode C, Taal E, Van De Laar MAFJ. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: A systematic review . Vol. 65, *Arthritis Care and Research*. John Wiley & Sons, Ltd; 2013. p. 1128–46.
497. Meade T, Manolios N, Cumming SR, Conaghan PG, Katz P. Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* . 2018 Jan 1;70(1):39–52.
498. Meade T, Cumming S, Hallab L, Spencer D, Howe G, Manolios N. A preliminary investigation of cognitive function in rheumatoid arthritis patients on long-term methotrexate treatment. *J Health Psychol* . 2013 Oct 26;18(10):1353–9.
499. Coluccia D, Wolf OT, Kollias S, Roozendaal B, Forster A, De Quervain DJF. Glucocorticoid therapy-induced memory deficits: Acute versus chronic effects. *J Neurosci*. 2008 Mar 26;28(13):3474–8.
500. Pamuk ON, Kisacik B, Pamuk GE, Onat AM, Sayarlioglu M, Donmez S, et al. Do impaired memory, cognitive dysfunction and distress play a role in methotrexate-related neutropenia in rheumatoid arthritis patients? A comparative study. *Rheumatol Int*. 2013 Oct;33(10):2631–5.
501. Khandaker GM, Oltean BP, Kaser M, Dibben CRM, Ramana R, Jadon DR, et al. Protocol for the insight study: A randomised controlled trial of singledose tocilizumab in patients with depression and low-grade inflammation. *BMJ Open*. 2018 Sep 1;8(9).

502. Lupien SJ, Maheu F, Tu M, Fiocco A, Schramek TE. The effects of stress and stress hormones on human cognition: Implications for the field of brain and cognition. *Brain Cogn.* 2007 Dec;65(3):209–37.
503. Reynolds RM, Strachan MWJ, Labad J, Lee AJ, Frier BM, Fowkes FG, et al. Morning cortisol levels and cognitive abilities in people with type 2 diabetes: The Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care.* 2010 Apr;33(4):714–20.
504. Meaney MJ, Aitken DH, Van Berkel C, Bhatnagar S, Sapolsky RM. Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus. *Science* . 1988;239(4841):766–8.
505. Bruehl H, Wolf OT, Sweat V, Tirsi A, Richardson S, Convit A. Modifiers of cognitive function and brain structure in middle-aged and elderly individuals with type 2 diabetes mellitus. *Brain Res.* 2009 Jul 14;1280:186–94.
506. Belanoff JK, Gross K, Yager A, Schatzberg AF. Corticosteroids and cognition. Vol. 35, *Journal of Psychiatric Research*. Elsevier Ltd; 2001. p. 127–45.
507. Wolkowitz OM, Reus VI, Weingartner H, Thompson K, Breier A, Doran A, et al. Cognitive effects of corticosteroids. *Am J Psychiatry.* 1990 Oct;147(10):1297–303.
508. Said FA, Betoni TB, Magalhaes V, Nisihara R, Skare TL. Rheumatoid arthritis and cognition dysfunction: lack of association with cumulative glucocorticoid use. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2019 Nov 2;
509. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* . 2008 Jun 15;59(6):762–84.
510. Hazlewood GS, Barnabe C, Tomlinson G, Marshall D, Devoe D, Bombardier C. Methotrexate monotherapy and methotrexate combination therapy with traditional and biologic disease modifying antirheumatic drugs for rheumatoid arthritis: abridged Cochrane systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2016

Apr;353:i1777.

511. Salliot C, Van Der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: A systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2009 Jul 1;68(7):1100–4.
512. Sokka T, Pincus T. Contemporary disease modifying antirheumatic drugs (DMARD) in patients with recent onset rheumatoid arthritis in a US private practice: methotrexate as the anchor drug in 90% and new DMARD in 30% of patients. *J Rheumatol* . 2002 Dec 1;29(12):2521–4.
513. Varatharajan N, Lim IGS, Anandacoomarasamy A, Russo R, Byth K, Spencer DG, et al. Methotrexate: long-term safety and efficacy in an Australian consultant rheumatology practice. *Intern Med J* . 2009 Apr 1;39(4):228–36.
514. Hanly JG, Omisade A, Su L, Farewell V, Fisk JD. Assessment of cognitive function in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and multiple sclerosis by computerized neuropsychological tests. *Arthritis Rheum.* 2010 May;62(5):1478–86.
515. Roifman I, Beck PL, Anderson TJ, Eisenberg MJ, Genest J. Chronic Inflammatory Diseases and Cardiovascular Risk: A Systematic Review. *Can J Cardiol.* 2011 Mar;27(2):174–82.
516. Maradit-Kremers H, Crowson CS, Nicola PJ, Ballman K V., Roger VL, Jacobsen SJ, et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Rheum.* 2005 Feb;52(2):402–11.
517. Meyer JS, Rauch GM, Rauch RA, Haque A, Crawford K. Cardiovascular and other risk factors for Alzheimer’s disease and vascular dementia. *Ann N Y Acad Sci.* 2000 Apr;903:411–23.
518. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology.* 2001 Jan;56(1):42–8.

519. Singh-Manoux A, Sabia S, Lajnef M, Ferrie JE, Nabi H, Britton AR, et al. History of coronary heart disease and cognitive performance in midlife: the Whitehall II study. *Eur Heart J*. 2008 Jul;29(17):2100–7.
520. Cournot M, Marquié JC, Ansiau D, Martinaud C, Fonds H, Ferrières J, et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology* . 2006 Oct 10 67(7):1208–14.
521. Lynch JW, Kaplan GA, Shema SJ. Cumulative Impact of Sustained Economic Hardship on Physical, Cognitive, Psychological, and Social Functioning. *N Engl J Med*. 1997 Dec;337(26):1889–95.
522. Adler NE, Ostrove JM. Socioeconomic status and health: what we know and what we don't. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;896:3–15.
523. Lee S, Kawachi I, Berkman LF, Grodstein F. Education, other socioeconomic indicators, and cognitive function. *Am J Epidemiol*. 2003 Apr;157(8):712–20.
524. Cagney KA, Lauderdale DS. Education, wealth, and cognitive function in later life. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2002 Mar;57(2):P163-72.
525. Lim L, Lippe S, Silverman E. Effect of autoimmune diseases on cognitive function. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2013. p. 1275–83.
526. Simen AA, Bordner KA, Martin MP, Moy LA, Barry LC. Cognitive dysfunction with aging and the role of inflammation. Vol. 2, *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2011. p. 175–95.
527. Lyman M, Lloyd DG, Ji X, Vizcaychipi MP, Ma D. Neuroinflammation: The role and consequences. Vol. 79, *Neuroscience Research*. 2014. p. 1–12.
528. O'Shea TM, Shah B, Allred EN, Fichorova RN, Kuban KCK, Dammann O, et al. Inflammation-initiating illnesses, inflammation-related proteins, and cognitive impairment in extremely preterm infants. *Brain Behav Immun*. 2013 Mar;29:104–12.

529. Tampubolon G. Repeated systemic inflammation was associated with cognitive deficits in older Britons. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* . 2016 ;3:1–6.
530. Culley DJ, Snayd M, Baxter MG, Xie Z, Lee IH, Rudolph J, et al. Systemic inflammation impairs attention and cognitive flexibility but not associative learning in aged rats: Possible implications for delirium. *Front Aging Neurosci*. 2014;6(JUN).
531. Semmler A, Okulla T, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Heneka MT. Systemic inflammation induces apoptosis with variable vulnerability of different brain regions. *J Chem Neuroanat*. 2005 Oct;30(2–3):144–57.
532. Nishioku T, Yamauchi A, Takata F, Watanabe T, Furusho K, Shuto H, et al. Disruption of the blood–brain barrier in collagen-induced arthritic mice. *Neurosci Lett*. 2010 Oct;482(3):208–11.
533. Nishioku T, Furusho K, Tomita A, Ohishi H, Dohgu S, Shuto H, et al. Potential role for S100A4 in the disruption of the blood–brain barrier in collagen-induced arthritic mice, an animal model of rheumatoid arthritis. *Neuroscience*. 2011 Aug;189:286–92.
534. Reiber H. Cerebrospinal fluid - physiology, analysis and interpretation of protein patterns for diagnosis of neurological diseases. *Mult Scler J*. 1998 Jun;4(3):99–107.
535. Marchi N, Rasmussen P, Kapural M, Fazio V, Kight K, Mayberg MR, et al. Peripheral markers of brain damage and blood-brain barrier dysfunction. *Restor Neurol Neurosci*. 2003;21(3–4):109–21.
536. Bargerstock E, Puvenna V, Iffland P, Falcone T, Hossain M, Vetter S, et al. Is peripheral immunity regulated by blood-brain barrier permeability changes? *PLoS One*. 2014 Jul 2;9(7).
537. Gruden MA, Davidova TB, Mališauskas M, Sewell RDE, Voskresenskaya NI, Wilhelm K, et al. Differential neuroimmune markers to the onset of Alzheimer's

- disease neurodegeneration and dementia: Autoantibodies to A β (25-35) oligomers, S100b and neurotransmitters. *J Neuroimmunol* . 2007 May;186(1-2):181-92.
538. Barateiro A, Afonso V, Santos G, Cerqueira JJ, Brites D, van Horssen J, et al. S100B as a Potential Biomarker and Therapeutic Target in Multiple Sclerosis. *Mol Neurobiol*. 2016 Aug;53(6):3976-91.
 539. Yang X, Lin J, Lu X, Zhao X. Expression of S100B protein levels in serum and cerebrospinal fluid with different forms of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2008 Mar;27(3):353-7.
 540. Massardo L, Bravo-Zehnder M, Calderón J, Flores P, Padilla O, Aguirre JM, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor and anti-ribosomal-P autoantibodies contribute to cognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015 May;24(6):558-68.
 541. Di Domenico F, Pupo G, Giraldo E, Lloret A, Badia M-C, Eugenia Schinina M, et al. Autoantibodies Profile in Matching CSF and Serum from AD and aMCI patients: Potential Pathogenic Role and Link to Oxidative Damage.
 542. Maetzler W, Berg D, Synofzik M, Brockmann K, Godau J, Melms A, et al. Autoantibodies Against Amyloid and Glial-Derived Antigens are Increased in Serum and Cerebrospinal Fluid of Lewy Body-Associated Dementias. *J Alzheimer's Dis*. 2011 Aug;26(1):171-9.
 543. Papuč E, Kurys-Denis E, Krupski W, Tatara M, Rejdak K. Can antibodies against glial derived antigens be early biomarkers of hippocampal demyelination and memory loss in Alzheimer's disease? *J Alzheimer's Dis* . 2015 Aug 28;48(1):115-21.
 544. Schrepf A, Kaplan CM, Ichescio E, Larkin T, Harte SE, Harris RE, et al. A multi-modal MRI study of the central response to inflammation in rheumatoid arthritis. *Nat Commun*. 2018 Dec 1;9(1).
 545. Yao W. Correlation of cortical abnormality with cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Dep Radiol Dep Integr Chinese West Med First Affil*

Hosp Army Med Univ (Third Mil Med Univ Chongqing, 400038, China. 2018;426–30.

546. Hagberg H, Mallard C. Effect of inflammation on central nervous system development and vulnerability. *Curr Opin Neurol*. 2005 Apr;18(2):117–23.
547. Katchamart W, Narongroeknawin P, Phutthinart N, Srinonprasert V, Muangpaisan W, Chaiamnauy S. Disease activity is associated with cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019 Mar;1–6.
548. Shin SY, Katz P, Wallhagen M, Julian L. Cognitive impairment in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* . 2012 Aug 64(8):1144–50.
549. Kreitler S. Cognitive impairment in chronic pain. 2007.
550. Dixon KE, Keefe FJ, Scipio CD, Perri LCM, Abernethy AP. Psychological interventions for arthritis pain management in adults: A meta-analysis . Vol. 26, *Health Psychology*. 2007 . p. 241–50.
551. Varni J, Seid M. The PedsQL™: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *JSTOR* . 1999;
552. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001 Aug;39(8):800–12.
553. Cakin Memik N, Ağaoğlu B, Coşkun A, Uneri OS, Karakaya I. [The validity and reliability of the Turkish Pediatric Quality of Life Inventory for children 13-18 years old]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2007;18(4):353–63.
554. Cakin Memik N, Ağaoğlu B, Coşkun A, Karakaya I. The validity and reliability of Pediatric Quality of Life Inventory in 8-12 years old Turkish children. 2008.
555. Üneri Ö. Çocuklar için Yaşam Kalitesi Ölçeğinin 2-7 yaşlarındaki Türk çocuklarında geçerlik ve güvenirliği. 2005.
556. Keith Connors C, Sitarenios G, Parker JDA, Epstein JN. The revised Connors'

- Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol*. 1998;26(4):257–68.
557. Kaner S, Büyüköztürk Ş, İşeri E, Ak A, Özaydin L. CONNERS anababa dereceleme ölçeği yenilenmiş uzun formu: faktör yapısı, geçerlik ve güvenirlik çalışması. 2011.
558. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 May;61(5):658–66.
559. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N, Childhood Arthritis Rheumatology Research Alliance, et al. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jul;63(7):929–36.
560. Kaufman J, Birmaher B, Brent D, Rao U, Flynn C, Moreci P, et al. Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(7):980–8.
561. Gökler B. ÜF. PB. Okul Çağı Çocukları İçin Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi- Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli- (ÇDŞG-ŞY-T) | TOAD . 2004 p. 109–16.
562. Fatih ÜNAL. Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi-Şimdi ve Yaşam Boyu Şekli-DSM-5 Kasım 2016-Türkçe Uyarlamasının (ÇDŞG-ŞY-DSM-5-T) Geçerlik ve Güvenirliği. Vol. 30, *Türk Psikiyatri Dergisi*. 2016.
563. Gualtieri C, Johnson I. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Arch Clin Neuropsychol*. 2006 Oct;21(7):623–43.
564. Iverson GL, Brooks BL, Ashton Rennison VL. Minimal gender differences on the CNS vital signs computerized neurocognitive battery. In: *Applied Neuropsychology:Adult* . Routledge; 2014 . p. 36–42.

565. Durak S, Ercan ES, Ardic UA, Yuce D, Ercan E, Ipci M. Effect of Methylphenidate on Neurocognitive Test Battery. *J Clin Psychopharmacol* . 2014 Aug;34(4):467–74.
566. Rimel AR-, R. U, Giordani U, B. U, Barth U, J. U, et al. Lexamen clinique in psychologie. Paris: Press Universitaire de France. L'examen Clin en Psychol. 1964;
567. Taylor EM. Psychological Appraisal of Children with Cerebral Defects. Psychological Appraisal of Children with Cerebral Defects. Harvard University Press; 2014.
568. ROSVOLD HE, DELGADO JM. The effect on delayed-alternation test performance of stimulating or destroying electrically structures within the frontal lobes of the monkey's brain. *J Comp Physiol Psychol*. 1956;49(4):365–72.
569. Carton JS, Kessler EA, Pape CL. Nonverbal decoding skills and relationship well-being in adults. *J Nonverbal Behav*. 1999 Mar;23(1):91–100.
570. Dogan Ozlem. Mantik Klasik Sembolik Mantik Mantik Felsefesi. 2007.
571. Hofer M, Southwood TR. Classification of childhood arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* . 2002 Jul;16(3):379–96.
572. Anderson V. Assessing executive functions in children: Biological, psychological, and developmental considerations. *Pediatr Rehabil*. 2001 Jan 1;4(3):119–36.
573. Brocki KC, Bohlin G. Executive functions in children aged 6 to 13: A dimensional and developmental study. *Dev Neuropsychol*. 2004;26(2):571–93.
574. Klimkeit EI, Mattingley JB, Sheppard DM, Farrow M, Bradshaw JL. Examining the Development of Attention and Executive Functions in Children With a Novel Paradigm. *Child Neuropsychol*. 2004 Sep;10(3):201–11.
575. Luciana M, Lindeke L, Georgieff M, Mills M, Nelson CA. Neurobehavioral evidence for working-memory deficits in school-aged children with histories of

prematurity. *Dev Med Child Neurol*. 1999;41(8):521–33.

576. Taylor HG, Minich N, Bangert B, Filipek PA, Hack M. Long-term neuropsychological outcomes of very low birth weight: Associations with early risks for periventricular brain insults. Vol. 10, *Journal of the International Neuropsychological Society*. Cambridge University Press; 2004. p. 987–1004.
577. Ross G, Lipper EG, Auld PAM. Educational Status and School-Related Abilities of Very Low Birth Weight Premature Children. *Pediatrics*. 1991;88(6).
578. Farah MJ, Shera DM, Savage JH, Betancourt L, Giannetta JM, Brodsky NL, et al. Childhood poverty: Specific associations with neurocognitive development. *Brain Res*. 2006 Sep 19;1110(1):166–74.
579. Noble KG, McCandliss BD, Farah MJ. Socioeconomic gradients predict individual differences in neurocognitive abilities . Vol. 10, *Developmental Science*. John Wiley & Sons, Ltd; 2007. p. 464–80. Available from:
580. Hackman DA, Farah MJ, Meaney MJ. Socioeconomic status and the brain: Mechanistic insights from human and animal research. Vol. 11, *Nature Reviews Neuroscience*. Nature Publishing Group; 2010. p. 651–9.
581. Hoff E. Causes and consequences of SES-related differences in parent-to-child speech. 2003
582. Hoff E. The Specificity of Environmental Influence: Socioeconomic Status Affects Early Vocabulary Development Via Maternal Speech . Vol. 74, *Child Development*. Blackwell Publishing Inc.; 2003.p.1368–78.
583. Aylward GP. The relationship between environmental risk and developmental outcome. *J Dev Behav Pediatr*. 1992;13(3):222–9.
584. Barlow JH, Ellard DR. The psychosocial well-being of children with chronic disease, their parents and siblings: An overview of the research evidence base . Vol. 32, *Child: Care, Health and Development*. 2006. p. 19–31.

585. Sharpe D, Rossiter L. Siblings of Children With a Chronic Illness: A Meta-Analysis. *J Pediatr Psychol*. 2002 Dec 1;27(8):699–710.
586. O'Neill LP, Murray LE. Anxiety and depression symptomatology in adult siblings of individuals with different developmental disability diagnoses. *Res Dev Disabil*. 2016 Apr 1;51–52:116–25.
587. Yuwen W, Lewis FM, Walker AJ, Ward TM. Struggling in the Dark to Help My Child: Parents' Experience in Caring for a Young Child with Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatr Nurs*. 2017 Nov 1;37:e23–9.
588. Dunn J. State of the art: Siblings. *psycnet.apa.org* . 2000 [cited 2020 Mar 3]; Available from: <https://psycnet.apa.org/record/2000-03145-001>
589. Öztürk M. Çocuk ve Ergende Konsültasyon Liyezon Çalışmaları Kronik Hastalığı Olan Çocuklarda Psikiyatrik Özellikler. *Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi Kitabı*. 1996. 117–123 p.
590. Arguedas O, Fasth A, Anderson-Gäre B. A prospective population based study on outcome of juvenile chronic arthritis in Costa Rica. *J Rheumatol*. 2002;29(1):174–83.
591. Kasapçopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y, *Pediatr GE-I*, 2004 undefined. Uveitis and anti nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Citeseer*.
592. Susic GZ, Stojanovic RM, Pejnovic NN, Damjanov NS, Soldatovic II, Jablanovic DB, et al. Paediatric rheumatology Analysis of disease activity, functional disability and articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective outcome study Functional disability and articular damage in JIA / G.Z. Susic et al. *Paediatric Rheumatology*. Vol. 29, Clinical and Experimental Rheumatology. 2011.
593. Tiller G, Buckle J, Allen R, Munro J, Gowdie P, Cox A, et al. Juvenile iTiller, G., Buckle, J., Allen, R., Munro, J., Gowdie, P., Cox, A., & Akikusa, J. (2018). Juvenile idiopathic arthritis managed in the new millennium: one year outcomes

- of an inception cohort of Australian children. *Pediatric Rheumatology Online . Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 Nov 9;16(1):69.
594. Nordal E, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* . 2011 Sep;63(9):2809–18.
 595. Von Koskull S, Truckenbrodt H, Holle R, Hörmann A. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: A prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2001 Oct 1;60(10):940–5.
 596. Bulatovic Calasan M, de Vries LD, Vastert SJ, Heijstek MW, Wulffraat NM. 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* . 2014 Feb 1;53(2):307–12.
 597. Backström M, Tynjälä P, Ylijoki H, Aalto K, Kärki J, Pohjankoski 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. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016 Apr 1;55(4):615–23.
 598. Demirkaya E, Özen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Makay BB, Ünsal E, et al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: Results from the registry of the Turkish paediatric rheumatology association. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jan;29(1):111–6.
 599. Schwartz MM, Simpson P, Kerr KL, Jarvis JN. Juvenile rheumatoid arthritis in African Americans. *J Rheumatol* . 1997 Sep 24(9):1826–9.
 600. Aggarwal A, Misra R. Juvenile chronic arthritis in India: is it different from that seen in Western countries? *Rheumatol Int*. 1994 Aug;14(2):53–6.
 601. Haffejee IE, Raga J, Coovadia HM. Juvenile chronic arthritis in Black and Indian South African children. 1984.

602. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma A, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis: A prospective study. *Ophthalmology*. 2001;108(11):2071–5.
603. Ince A, Akhter IM, Moore TL, Basaran M, Yazici Y, Ozdogan H. Hidden 19S IgM rheumatoid factors in Turkish patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* . 1998 Jan;25(1):190–2.
604. Pongpanich B, Daengroongroj P. Juvenile rheumatoid arthritis: Clinical characteristics in 100 Thai patients. *Clin Rheumatol*. 1988 Jun;7(2):257–61.
605. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis . Vol. 63, *Arthritis Care and Research*. 2011. p. 929–36.
606. Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: II. Predictors of outcome in juvenile arthritis. *Rheumatology* . 2005 Aug 1 44(8):1002–7.
607. Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: I. Frequency of different outcomes. *Rheumatology* . 2005 Aug 1;44(8):995–1001.
608. Pohjankoski H, Latva K, Kautiainen H, Säilä H, Klaukka T, Virta L, et al. Paediatric rheumatology First-year purchases of disease-modifying drugs of incident patients with chronic juvenile arthritis in Finland paediatric rheumatology dmard use in incident patients with JIA in Finland . Vol. 29, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2011.
609. Woo P, Southwood TR, Prieur A-M, Doré CJ, Grainger J, David J, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* . 2000 Aug;43(8):1849–57.

610. Van Rossum MAJ, Van Soesbergen RM, Boers M, Zwinderman AH, Fiselier TJW, Franssen MJAM, et al. Long-term outcome of juvenile idiopathic arthritis following a placebo-controlled trial: Sustained benefits of early sulfasalazine treatment. *Ann Rheum Dis*. 2007 Nov;66(11):1518–24.
611. Andersson Gare B, Fasth A. The natural history of juvenile chronic arthritis: A population based cohort study. II. Outcome. *J Rheumatol*. 1995;22(2):308–19.
612. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000 Mar 16;342(11):763–9.
613. Prince FHM, Twilt M, Jansen-Wijngaarden NCJA, Van Suijlekom-Smit LWA. Effectiveness of a once weekly double dose of etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis: A clinical study [1]. Vol. 66, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2007. p. 704–5.
614. Halbig M, Horneff G. Improvement of functional ability in children with juvenile idiopathic arthritis by treatment with etanercept. *Rheumatol Int*. 2009 Dec;30(2):229–38.
615. Katsicas M, Russo R, Garr JP. Use of infliximab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept. 2004.
616. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* . 2007 Sep;56(9):3096–106.
617. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008 Aug 21;359(8):810–20.

618. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FHM, Zeff A, Rabinovich CE, van Rossum MAJ, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: Report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum* . 2011 Feb;63(2):545–55.
619. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med* . 2012 Dec 20;367(25):2396–406.
620. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tTocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008;371(9617):998–1006.
621. Eiser C, Morse R. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child*. 2001 Mar 1;84(3):205–11.
622. Yavuzer H. Çocuk Psikolojisi I; Duygusal ve Toplumsal Gelişim. 1982; 245–38.
623. Organization WH. The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope. 2001.
624. Kılıç C, Erol N, Ulusoy M, Keçeci M. Türkiye Ruh Sağlığı profili: Erişkin nüfusla ilgili sonuçlar. Türkiye Ruh Sağlığı Profili, Ön Rap. 1997;
625. Hanns L, Suffield L, Josep F, Chaplin H, Radziszewska A, Carvalho LA, et al. The Association Between Psychological Health, Inflammation and Disease Activity for Adolescent Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheumatology* . 2017 Apr 1;56
626. Mullick MSI, Nahar JS, Haq SA. Psychiatric morbidity, stressors, impact, and burden in Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Health Popul Nutr* . 2005 Jun;23(2):142–9.

627. Erdoğan D. Juvenil idiyopatik artrit’ te anksiyete, depresyon ve ağrı. İstanbul; Cerrahpaşa Tıp Fakültesi / Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı-2008.
628. Demirkıran H. Çocuk ve ergenlerde romatolojik hastalıklara eşlik eden psikiyatrik bozuklukların değerlendirilmesi. Adana; Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi / Çocuk Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı-2019.
629. Coghill D, Usala T. Mood disorders in children and adolescents. *Psychiatry*. 2006 Apr 1;5(4):123–7.
630. Baker K. Treatment and management of depression in children. *Curr Paediatr*. 2006 Dec;16(7):478–83.
631. Dopheide JA. Recognizing and treating depression in children and adolescents. *Am J Heal Pharm* . 2006 Feb 1;63(3):233–43.
632. Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR. Major depressive disorder in older adolescents: Prevalence, risk factors, and clinical implications. *Clin Psychol Rev*. 1998;18(7):765–94.
633. Lewinsohn PM, Rohde P, Klein DN, Seeley JR. Natural course of adolescent major depressive disorder: I. Continuity into young adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999;38(1):56–63.
634. Lewinsohn PM, Rohde P, Seeley JR, Klein DN, Gotlib IH. Natural course of adolescent major depressive disorder in a community sample: Predictors of recurrence in young adults. *Am J Psychiatry*. 2000;157(10):1584–91.
635. Bhatia SK, Bhatia SC. Childhood and adolescent depression. Vol. 75, *American Family Physician*. 2007.
636. Kashani JH, Carlson GA, Beck NC, Hooper EW, Corcoran CM, McAllister JA, et al. Depression, depressive symptoms, and depressed mood among a community sample of adolescents. *Am J Psychiatry*. 1987;144(7):931–4.
637. Ferro MA, Boyle MH. The Impact of Chronic Physical Illness, Maternal

- Depressive Symptoms, Family Functioning, and Self-esteem on Symptoms of Anxiety and Depression in Children. *J Abnorm Child Psychol*. 2015 Jan 1;43(1):177–87.
638. Pinquart M, Shen Y. Depressive Symptoms in Children and Adolescents with Chronic Physical Illness: An Updated Meta-Analysis. *J Pediatr Psychol* . 2011 May;36(4):375–84.
 639. Pinquart M, Shen Y. Anxiety in children and adolescents with chronic physical illnesses: a meta-analysis. *Acta Paediatr* . 2011 Aug;100(8):1069–76.
 640. Grøholt B, Ekeberg Ø, Wichstrøm L, Haldorsen T. Young suicide attempters: A comparison between a clinical and an epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2000;39(7):868–75.
 641. Eskin M, Ertekin K, Dereboy C, Demirkiran F. Risk factors for and protective factors against adolescent suicidal behavior in Turkey. Vol. 28, *Crisis*. 2007. p. 131–9.
 642. Beesdo K, Knappe S, Pine DS. Anxiety and Anxiety Disorders in Children and Adolescents: Developmental Issues and Implications for DSM-V. Vol. 32, *Psychiatric Clinics of North America*. 2009. p. 483–524.
 643. Pine DS, Helfinstein SM, Bar-Haim Y, Nelson E, Fox NA. Challenges in developing novel treatments for childhood disorders: Lessons from research on anxiety. Vol. 34, *Neuropsychopharmacology*. 2009. p. 213–28.
 644. Rockhill C, Kodish I, DiBattisto C, Macias M, Varley C, Ryan S. Anxiety disorders in children and adolescents. Vol. 40, *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. Mosby Inc.; 2010. p. 66–99.
 645. McGee R, Feehan M, Williams S, Partridge F, Silva P, Kelly J. DSM-III Disorders in a Large Sample of Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1990;29(4):611–9.
 646. Anderson JC, Williams S, McGee R, Silva PA. DSM-III Disorders in

Preadolescent Children: Prevalence in a Large Sample From the General Population. *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(1):69–76.

- 647. Chavira DA, Stein MB, Bailey K, Stein MT. Comorbidity of generalized social anxiety disorder and depression in a pediatric primary care sample. *J Affect Disord*. 2004 Jun;80(2–3):163–71.
- 648. Egger HL, Angold A. Common emotional and behavioral disorders in preschool children: presentation, nosology, and epidemiology. *J Child Psychol Psychiatry* . 2006 Mar;47(3–4):313–37.
- 649. Eccleston C, Crombez G, Scotford A, Clinch J, Connell H. Adolescent chronic pain: Patterns and predictors of emotional distress in adolescents with chronic pain and their parents. *Pain*. 2004 Apr 1;108(3):221–9.
- 650. Polanczyk G, De Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942–8.
- 651. Ercan ES, Kandulu R, Uslu E, Ardic UA, Yazici KU, Basay BK, et al. Prevalence and diagnostic stability of ADHD and ODD in Turkish children: A 4-year longitudinal study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2013 Aug 7;7(1):1–10.
- 652. Polanczyk G V., Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry* . 2015 Mar;56(3):345–65.
- 653. Loeber R, Burke JD, Lahey BB, Winters A, Zera M. Oppositional defiant and conduct disorder: A review of the past 10 years, part I. Vol. 39, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2000. p. 1468–84.
- 654. Greene RW, Biederman J, Zerwas S, Monuteaux MC, Goring JC, Faraone S V. Psychiatric comorbidity, family dysfunction, and social impairment in referred youth with oppositional defiant disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159(7):1214–24.

655. Willcutt EG, Nigg JT, Pennington BF, Solanto M V., Rohde LA, Tannock R, et al. Validity of DSM-IV attention deficit/hyperactivity disorder symptom dimensions and subtypes. *J Abnorm Psychol.* 2012;121(4):991–1010.
656. Oades RD, Myint A-M, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: an exploration of associations of cytokines and kynurenine metabolites with symptoms and attention. *Behav Brain Funct.* 2010;6(1):32.
657. Oades RD, Dauvermann MR, Schimmelmann BG, Schwarz MJ, Myint AM. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and glial integrity: S100B, cytokines and kynurenine metabolism - effects of medication. *Behav Brain Funct.* 2010 May 28;6.
658. Leffa DT, Torres ILS, Rohde LA. A review on the role of inflammation in attention-deficit/hyperactivity disorder. Vol. 25, *NeuroImmunoModulation*. S. Karger AG; 2019. p. 328–33.
659. Oláh C, Kardos Z, Andrejkovics M, Szarka E, Hodosi K, Domján A, et al. Assessment of cognitive function in female rheumatoid arthritis patients: associations with cerebrovascular pathology, depression and anxiety. *Rheumatol Int.* 2019 Sep 25;1–12.
660. Kyvsgaard N, Thastum M, Mikkelsen TS, Christensen AE, Herlin T. Coping strategies and anxiety in association with methotrexate-induced nausea in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int.* 2020 Jan 29;40(4):591–8.
661. Joaquim AF, Appenzeller S. Neuropsychiatric manifestations in rheumatoid arthritis. Vol. 14, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier; 2015. p. 1116–22.
662. Shin SY, Katz P, Julian L. Relationship between perceived cognitive dysfunction and objective neuropsychological performance in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* . 2013 Mar 1;65(3):481–6.
663. Kauranen K, Vuotikka P, Hakala M. Motor performance of the hand in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(10):812–6.

664. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders . American Psychiatric Association; 2013 271–279 p.
665. Neuber G. Principles of Behavioral and Cognitive Neurology, 2nd Edition. 2000.
666. MacLeod CM. The Stroop task: The “gold standard” of attentional measures. *J Exp Psychol Gen.* 1992;121(1):12–4.
667. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(3):201–15.
668. Sarter M, Paolone G. Deficits in Attentional Control: Cholinergic Mechanisms and Circuitry-Based Treatment Approaches . Vol. 125, Behavioral Neuroscience. 2011 . p. 825–35.
669. Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol* . 2013 Jan 3 ;64(1):135–68.
670. Miyake A, Friedman NP. The Nature and Organization of Individual Differences in Executive Functions. *Curr Dir Psychol Sci* . 2012 Feb ;21(1):8–14.
671. Hofmann W, Schmeichel BJ, Baddeley AD. Executive functions and self-regulation. Vol. 16, Trends in Cognitive Sciences. Elsevier Current Trends; 2012. p. 174–80.
672. Salah A. İnsan ve bilgisayarda yüz tanıma. Uluslararası Nörobilim Kongresi. 2006;
673. Buck R. Social and emotional functions in facial expression and communication: the readout hypothesis. *Biol Psychol.* 1994 Oct 1;38(2–3):95–115.
674. Field TM, Woodson R, Cohen D, Greenberg R, Garcia R, Collins K. Discrimination and Imitation of Facial Expressions by Term and Preterm Neonates*. Vol. 6, Infant Behavior and Development. 1983.
675. Malatesta C. The ontogenesis of human social signals: From biological imperative to symbol utilization. *Dev CE Izard - Psychobiol Affect.* 1984;

676. Pollak SD, Sinha P. Effects of early experience on children's recognition of facial displays of emotion. *Dev Psychol.* 2002;38(5):784–91.
677. Fett AKJ, Viechtbauer W, Dominguez M de G, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. Vol. 35, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2011. p. 573–88.
678. Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, Landi P, Allen P, Surguladze S, et al. Functional atlas of emotional faces processing: A voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. Vol. 34, *Journal of Psychiatry and Neuroscience.* Canadian Medical Association; 2009. p. 418–32.
679. Hsieh S, Hornberger M, Piguet O, Hodges JR. Brain correlates of musical and facial emotion recognition: Evidence from the dementias. *Neuropsychologia.* 2012 Jul;50(8):1814–22.
680. de Heering A, Rossion B, Maurer D. Developmental changes in face recognition during childhood: Evidence from upright and inverted faces. *Cogn Dev.* 2012 Jan;27(1):17–27.
681. Bora E, Walterfang M, Velakoulis D. Theory of mind in Parkinson's disease: A meta-analysis . Vol. 292, *Behavioural Brain Research.* Elsevier; 2015 . p. 515–20.
682. Ayache SS, Chalah MA, Kuempfel T, Padberg F, Lefaucheur J-P, Palm U. Emotionserkennung, Theory of Mind und Empathie bei Multipler Sklerose. *Fortschritte der Neurol · Psychiatr.* 2017 Nov 22 85(11):663–74.
683. Rao SM, Leo GJ, Ellington L, Nauertz T, Bernardin L, Unverzagt F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. II. Impact on employment and social functioning. *Neurology.* 1991;41(5):692–6.
684. Krause I, Kern S, Horntrich A, Ziemssen T. Employment status in multiple sclerosis: Impact of disease-specific and non-disease-specific factors. *Mult Scler J.* 2013 Nov 19(13):1792–9.

685. Clark US, Cohen RA, Westbrook ML, Devlin KN, Tashima KT. Facial emotion recognition impairments in individuals with HIV. *J Int Neuropsychol Soc* . 2010 Nov 16(6):1127–37.
686. Meletti S, Benuzzi F, Cantalupo G, Rubboli G, Tassinari CA, Nichelli P. Facial emotion recognition impairment in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Jun;50(6):1547–59.
687. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of social cognition in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Comparison with healthy controls and autistic spectrum disorder . Vol. 46, *Psychological Medicine*. Cambridge University Press; 2016 . p. 699–716.
688. Dalili MN, Penton-Voak IS, Harmer CJ, Munafò MR. Meta-analysis of emotion recognition deficits in major depressive disorder . Vol. 45, *Psychological Medicine*. Cambridge University Press; 2015 . p. 1135–44.
689. Savla GN, Vella L, Armstrong CC, Penn DL, Twamley EW. Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: A meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophr Bull*. 2013 Sep;39(5):979–92.
690. Poletti M, Enrici I, Adenzato M. Cognitive and affective Theory of Mind in neurodegenerative diseases: Neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels . Vol. 36, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2012 . p. 2147–64.
691. Bonner MJ, Hardy KK, Willard VW, Anthony KK, Hood M, Gururangan S. Social Functioning and Facial Expression Recognition in Survivors of Pediatric Brain Tumors. *J Pediatr Psychol* . 2008 Feb 4 33(10):1142–52.
692. 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 Oct 1;46(10):2708–15.

693. Stacey D, Ciobanu LG, Baune BT. A systematic review on the association between inflammatory genes and cognitive decline in non-demented elderly individuals. *Eur Neuropsychopharmacol* . 2017 Jun 1 ;27(6):568–88.
694. Lai KSP, Liu CS, Rau A, Lanctôt KL, Köhler CA, Pakosh M, et al. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of 175 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* . 2017 Oct 1;88(10):876–82.
695. Goldstein FC, Zhao L, Steenland K, Levey AI. Inflammation and cognitive functioning in African Americans and Caucasians. *Int J Geriatr Psychiatry* . 2015 Sep 1;30(9):934–41.
696. Matsushima J, Kawashima T, Nabeta H, Imamura Y, Watanabe I, Mizoguchi Y, et al. Association of inflammatory biomarkers with depressive symptoms and cognitive decline in a community-dwelling healthy older sample: A 3-year follow-up study. *J Affect Disord* . 2015 Mar 1;173:9–14.
697. Palta P, Xue QL, Deal JA, Fried LP, Walston JD, Carlson MC. Interleukin-6 and C-reactive protein levels and 9-year cognitive decline in community-dwelling older women: The women's health and aging study II. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* . 2015 Jul;70(7):873–8.
698. Walker KA, Gottesman RF, Wu A, Knopman DS, Gross AL, Mosley TH, et al. Systemic inflammation during midlife and cognitive change over 20 years: The ARIC Study. *Neurology* . 2019 Mar 12;92(11):E1256–67.
699. Beydoun MA, Dore GA, Canas JA, Liang H, Beydoun HA, Evans MK, et al. Systemic inflammation is associated with longitudinal changes in cognitive performance among urban adults. *Front Aging Neurosci*. 2018 Oct 9;10(OCT).
700. McCoy MK, Tansey MG. TNF signaling inhibition in the CNS: Implications for normal brain function and neurodegenerative disease. Vol. 5, *Journal of Neuroinflammation*. 2008.

701. Sibson NR. TNF- α reduces cerebral blood volume and disrupts tissue homeostasis via an endothelin- and TNFR2-dependent pathway. *Brain* . 2002 Nov 1;125(11):2446–59.
702. Foong J, Rozewicz L, Quaghebeur G, Thompson AJ, Miller DH, Ron MA. Neuropsychological deficits in multiple sclerosis after acute relapse. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* . 1998 Apr;64(4):529–32.
703. Bellinger FP, Madamba S, Siggins GR. Interleukin 1 β inhibits synaptic strength and long-term potentiation in the rat CA1 hippocampus. *Brain Res*. 1993 Nov 19;628(1–2):227–34.
704. Cunningham AJ, Murray CA, O'Neill LAJ, Lynch MA, O'Connor JJ. Interleukin-1 β (IL-1 β) and tumour necrosis factor (TNF) inhibit long-term potentiation in the rat dentate gyrus in vitro. *Neurosci Lett*. 1996 Jan 12;203(1):17–20.
705. Tancredi V, D'Antuono M, Cafè C, Giovedì S, Buè MC, D'Arcangelo G, et al. The inhibitory effects of interleukin-6 on synaptic plasticity in the rat hippocampus are associated with an inhibition of mitogen-activated protein kinase ERK. *J Neurochem*. 2000;75(2):634–43.
706. Hellstrom IC, Danik M, Luheshi GN, Williams S. Chronic LPS exposure produces changes in intrinsic membrane properties and a sustained IL- β -dependent increase in GABAergic inhibition in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Hippocampus* . 2005;15(5):656–64.
707. Shaw KN, Commins S, O'Mara SM. Cyclooxygenase inhibition attenuates endotoxin-induced spatial learning deficits, but not an endotoxin-induced blockade of long-term potentiation. *Brain Res* . 2005 Mar 21;1038(2):231–7.
708. Palin K, Bluthé RM, Verrier D, Tridon V, Dantzer R, Lestage J. Interleukin-1 β mediates the memory impairment associated with a delayed type hypersensitivity response to bacillus Calmette-Guérin in the rat hippocampus. *Brain Behav Immun* . 2004 May;18(3):223–30.

709. Rosi S, Ramirez-Amaya V, Vazdarjanova A, Worley PF, Barnes CA, Wenk GL. Neuroinflammation alters the hippocampal pattern of behaviorally induced Arc expression. *J Neurosci* . 2005 Jan 19;25(3):723–31.
710. Tanaka S, Ide M, Shibutani T, Ohtaki H, Numazawa S, Shioda S, et al. Lipopolysaccharide-induced microglial activation induces learning and memory deficits without neuronal cell death in rats. *J Neurosci Res* . 2006 Mar;83(4):557–66.
711. Gerson AC, Butler R, Moxey-Mims M, Wentz A, Shinnar S, Lande MB, et al. Neurocognitive outcomes in children with chronic kidney disease: Current findings and contemporary endeavors. Vol. 12, *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 2006. p. 208–15.
712. Iampietro M, Giovannetti T, Tarazi R. Hypoxia and inflammation in children with sickle cell disease: Implications for hippocampal functioning and episodic memory. Vol. 24, *Neuropsychology Review*. Springer New York LLC; 2014. p. 252–65.
713. Barrientos RM, Higgins EA, Biedenkapp JC, Sprunger DB, Wright-Hardesty KJ, Watkins LR, et al. Peripheral infection and aging interact to impair hippocampal memory consolidation. *Neurobiol Aging* . 2006 May;27(5):723–32.
714. Özer S, Bozkurt H, Yılmaz R, Sönmezgöz E, Bütün I. Evaluation of executive functions in children and adolescents with Familial Mediterranean Fever. *Child Neuropsychol* . 2017 Apr 3;23(3):332–42.
715. Murray C, Sanderson DJ, Barkus C, Deacon RMJ, Rawlins JNP, Bannerman DM, et al. Systemic inflammation induces acute working memory deficits in the primed brain: Relevance for delirium. *Neurobiol Aging* . 2012 Mar;33(3):603-616.e3.
716. Chen J, Buchanan JB, Sparkman NL, Godbout JP, Freund GG, Johnson RW. Neuroinflammation and disruption in working memory in aged mice after acute stimulation of the peripheral innate immune system. *Brain Behav Immun* . 2008 Mar;22(3):301–11.

717. Matsumoto Y, Yamaguchi T, Watanabe S, Yamamoto T. Involvement of arachidonic acid cascade in working memory impairment induced by interleukin-1 beta. *Neuropharmacology* . 2004 Jun;46(8):1195–200.
718. Camara M lou, Corrigan F, Jaehne EJ, Jawahar MC, Anscomb H, Baune BT. Effects of centrally administered etanercept on behaviour, histology and TNF- α expression in mice following a peripheral immune challenge. 2014 Dec 3;
719. Sharpe L, Sensky T, Timberlake N, Ryan B, Brewin CR, Allard S. A blind, randomized, controlled trial of cognitive-behavioural intervention for patients with recent onset rheumatoid arthritis: Preventing psychological and physical morbidity. *Pain*. 2001 Jan 1;89(2–3):275–83.
720. Evers AWM, Kraaijmaat FW, Van Riel PLCM, De Jong AJL. Tailored cognitive-behavioral therapy in early rheumatoid arthritis for patients at risk: A randomized controlled trial. *Pain*. 2002 Nov 1;100(1–2):141–53.
721. Sany J, Anaya JM, Lussiez V, Couret M, Combe B, Daures JP. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate: a prospective open longterm study of 191 cases. *J Rheumatol* . 1991 Sep;18(9):1323–7.
722. Kremer JM, Phelps CT, Kremer JM, Phelps CT. Long-term prospective study of the use of methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Update after a mean of 90 months. *Arthritis Rheum*. 1992;35(2):138–45.
723. Alarcón GS, Tracy IC, Strand GM, Singh K, MacAluso M. Survival and drug discontinuation analyses in a large cohort of methotrexate treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis* . 1995 Sep;54(9):708–12.
724. S Yount, M V Sorensen, D Cella, N Sengupta, J Grober, E K Chartash et al. Adalimumab plus methotrexate or standard therapy is more effective than methotrexate or standard therapies alone in the treatment of fatigue in patients with active, inadequately treated rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* . 2007;25(6):838–46.

725. Tomasevic-Todorovic S, Boskovic K, Filipovic D, Naumovic N. Assessment of memory in patients with rheumatoid arthritis. *Vojnosanit Pregl* . 2011 Jun 1 ;68(6):481–8.
726. Shifren K, Park DC, Bennett JM, Morrell RW. Do cognitive processes predict mental health in individuals with rheumatoid arthritis? *J Behav Med*. 1999;22(6):529–47.
727. Kewman DG, Vaishampayan N, Zald D, Han B. Cognitive impairment in musculoskeletal pain patients. *Int J Psychiatry Med* . 1991 Sep 1 21(3):253–62.
728. Brown SC, Glass JM, Park DC. The relationship of pain and depression to cognitive function in rheumatoid arthritis patients. *Pain* . 2002 Apr;96(3):279–84.
729. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a “theory of mind” ? *Cognition*. 1985;21(1):37–46.
730. Bora E, Pantelis C. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: Systematic review and meta-analysis . Vol. 144, *Schizophrenia Research*. 2013 p. 31–6.
731. Green MF, Horan WP. Social Cognition in Schizophrenia. *Curr Dir Psychol Sci* . 2010 Aug 11 19(4):243–8.
732. Bora E, Berk M. Theory of mind in major depressive disorder: A meta-analysis. Vol. 191, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier; 2016. p. 49–55.
733. Vlad M, Raucher-Chéné D, Henry A, Kaladjian A. Functional outcome and social cognition in bipolar disorder: Is there a connection? . Vol. 52, *European Psychiatry*. Elsevier Masson SAS; 2018 . p. 116–25.
734. Mavrogiorgou P, Bethge M, Luksnat S, Nalato F, Juckel G, Brüne M. Social cognition and metacognition in obsessive–compulsive disorder: an explorative pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* . 2016 Apr 1 ;266(3):209–16.

735. Münkler P, Rothkirch M, Dalati Y, Schmack K, Sterzer P. Biased recognition of facial affect in patients with major depressive disorder reflects clinical state. PLoS One . 2015 Jun 3 ;10(6):e0129863.



10.EKLER

11.1.Etik kurul onay formu-EK-1

 T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik
Kurulu

Sayı :60116787-020/33151
Konu :Başvurunuz hk. 13/05/2019

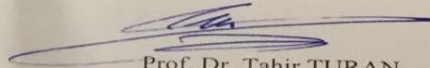
Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bürge KABUKÇU BAŞAY

İlgi :25.04.2019 tarihli dilekçeniz.

İlgi dilekçe ile başvurmuş olduğunuz "**Jüvenil İdiyopatik Artritli çocuk ve ergenlerde kognitif fonksiyonların ve psikiyatrik hastalık tanılarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması**" konulu çalışmanız **07.05.2019** tarih ve **09** sayılı kurul toplantımızda görüşülmüş olup,

Yapılan görüşmelerden sonra, söz konusu çalışmanın yapılmasında **ETİK AÇIDAN SAKINCA OLMADIĞINA**, altı ayda bir çalışma hakkında Kurulumuza bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.


Prof. Dr. Tahir TURAN
Başkan

Tıp Fakültesi Dekanlığı Kinikli/Denizli
Tel: 0 258 296 16 04
E-Posta: tibbietik@pau.edu.tr

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Aysel ÖZKAN
Faks: 0 (258) 296 17 65
Elektronik Ağ:http://www.pau.edu.tr

11.1.Aydınlatılmış Onam Formu- EK-2

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ
(Çalışma grubu için)

‘Juvenil İdiyopatik Artritli çocuk ve ergenlerde kognitif fonksiyonların, psikiyatrik hastalık tanılarının ve yaşam kalitesinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması’ isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve sorularınıza açık yanıtlar isteyin. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

❖ Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Juvenil İdiyopatik Artrit (JİA) çocukluk çağıının en sık romatolojik hastalıkları arasında olup kronik inflamatuvar bir artrit olarak tanımlanır. Tanı aldıktan sonra düzenli takip ve tedavi ile olguların bir kısmı remisyona girerken bazılarında tedaviye direnç gelişebilir. JİA bir eklemi veya çoğunu etkileyebilirken ,bazı hastalar bu semptomları sadece kısa bir süre boyunca yaşarken, diğerleri JİA'dan yaşamları boyunca acı çekebilirler Hastalıkta gözlenen bedensel belirtilerin, fiziksel kısıtlılıkların, pro-inflamatuvar sitokinlerin, hastalığın tahmin edilemez ve kontrol edilemez seyrine karşı ortaya çıkan çaresizliğin ve kronik bir hastalığa sahip olmanın getirdiği diğer faktörlerin, kullanılan medikal ajanların yürütücü fonksiyonları ,sosyal işlevselliği, yaşam kalitesini olumsuz etkileyeceği, bu hasta popülasyonun ;yürütücü fonksiyonlarda çok daha kötü performans sergileyeceği , JİA ‘nın alt grupları arasında klinik seyir ve şiddetin farklı olmasından dolayı kognitif fonksiyonlar açısından farklılık gözlenebileceği, daha yüksek psikiyatrik komorbitide olabileceği düşünülmüştür. JİA gibi kronik hastalıkları olan çocuk ve ergenler için sağlam bilişsel işlev, günlük aktivitelerin gerçekleştirilmesi ve hastalık yönetimi

becerilerinin sürdürülmesi için kritik öneme sahiptir. Özellikle, zayıf yürütme işlevi, RA hastalarında kötü fiziksel, psikolojik ve sosyal sağlığı ağırlaştırabilir. JİA hastalarında geniş bir bilişsel etki alanı yelpazesini değerlendirmek, bu hastalarda bilişsel sorunların yükünü anlamada ve sağlık durumu üzerindeki olumsuz sonuçları en aza indirmek için hedefli müdahaleler geliştirmede yardımcı olabilir. Ülkemizde JİA'nın yürütücü işlevler üzerine etkisi ve kronik hastalık sürecinin psikolojik etkilerinin aynı zamanda klinik ve psikolojik faktörlerin bilişsel bozuklukla ilişkili değerlendirilmesi ile ilgili çalışma yoktur. Daha önce JİA ve kognitif fonksiyonların değerlendirildiği bir çalışma mevcut olup ülkemizde buna benzer şekilde JİA ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır.

Mayıs 2019- Kasım 2019 tarihleri arasında, Ekim 2014'ten bu yana PAÜ Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı çocuk romatoloji polikliniğinde takip edilmekte olan 7-18 yaş arası çocuk ve ergenlere ulaşılarak çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden oluşacak hasta grubu ve benzer sayıda sağlıklı kontrol olgusunun çalışmaya dahil edilmesiyle tek merkezli olarak yapılması planlanmaktadır.

❖ Bu çalışmaya katılmalı mıyım?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

❖ Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?

Bu çalışmada herhangi bir kan alma işlemi veya invaziv işlem uygulaması yapılmayacaktır. Yalnızca geçerliliği kanıtlanmış psikiyatrik ölçeklerin kullanılması, dikkat parametrelerini değerlendiren bir bilgisayar test programının uygulanması ve psikiyatrik tanısal görüşme yapılması planlanmaktadır. Anket formlarını ebeveyn dolduracak, bilişsel parametreleri değerlendiren bilgisayar testini ise çocuk/genç tamamlayacaktır. Bu test yaklaşık yarım saat sürmektedir. Psikiyatrik tanısal görüşme ise ebeveyn ve çocuk/gençle yapılacaktır.

- **Çalışmada yer almamanın yararları nelerdir?**

Araştırmadan tıbbi olarak bir yarar sağlanması söz konusu olmamaktadır. Ancak bu çalışmadan çıkarılan sonuçların başka insanların yararına kullanılabileceği, çalışmanın yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve kişinin doğrudan yarar görmeyi ya da tedavi seyrinin değiştirilmesini beklememesi, bununla beraber bu hastalarda bilişsel sorunların yükünü anlamada ve sağlık durumu üzerindeki olumsuz sonuçları en aza indirmek için hedefli müdahaleler geliştirmede yardımcı olabilir. Bunun yanı sıra çalışmaya katılarak çocuğunuzdaki bilişsel fonksiyonlar ve dikkat ilişkili parametreler değerlendirilecek, eş ruhsal hastalık taraması yapılacaktır. Bu alanlarda güçlük yaşadığı anlaşılan çocuklar istekli olmaları halinde aileleriyle birlikte PAÜ Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD'na tedavi almak için yönlendirilecektir.

- **Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir?**

Çalışmaya katılmakla herhangi bir parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

- **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Araştırmacınız kişisel bilgilerinizi; araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve kimlik bilgileriniz çalışma boyunca araştırmacınız tarafından gizli tutulacaktır. Çalışmanın sonunda, araştırma sonucu ile ilgili olarak bilgi istemeye hakkınız vardır. Yazılı izniniz olmadan, sizinle ilgili bilgiler başka kimse tarafından görülemez ve açıklanamaz. Çalışma sonuçları çalışma tamamlandığında bilimsel yayınlarda kullanılabilecektir, ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

- **Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Çalışma ile ilgili bir sorunuz ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Damla Tezer

GÖREVİ : Arş. Gör. Dr.

TELEFON : 0(258) 2966000 - 4569

(Gönüllünün/Hastanın Beyanı)

Çocuk Romatoloji Kliniğinde, Arş. Gör. Dr. Damla Tezer tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili **yukarıdaki bilgiler** bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

- a. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi. Bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.
- b. Sorumlu araştırmacı/hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim. Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmeyeceğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını bilincindeyim).*
- c. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı/hekim, çalışma programının gereklerini yerine getirme konusundaki ihmalim nedeniyle tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.
- d. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.
- e. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili olarak herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.
- f. Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcının vasisi

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı soyadı, unvanı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Bilgilendiren Araştırmacı

Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**

**BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR BELGESİ
(Sağlıklı kontrol grubu için)**

Doktor Öğretim Üyesi Bürge KABUKÇU BAŞAY sorumlu araştırmacısı olduğu, ‘Juvenil İdiyopatik Artritli çocuk ve ergenlerde kognitif fonksiyonların, psikiyatrik hastalık ve yaşam kalitesinin tanılarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması’’ isimli bir araştırma yapılması planlanmaktadır.

Çalışmanın amacı JİA gibi kronik hastalıkları olan çocuk ve ergenler için sağlam bilişsel işlev, günlük aktivitelerin gerçekleştirilmesi ve hastalık yönetimi becerilerinin sürdürülmesi için kritik öneme sahip olduğunu bu hastalarda bilişsel sorunların yükünü anlamada ve sağlık durumu üzerindeki olumsuz sonuçları en aza indirmek için hedefli müdahaleler geliştirmede yardımcı olabilir.

Bu çalışmanın bilimsel olarak yürütülebilmesi için, araştırmaya katılan hasta kişiler dışında, sağlıklı kişilerden kognitif fonksiyonları ölçmeye yönelik nörokognitif testleri (dikkat testleri) uygulamak için gereksinim vardır. Bu sayede, hasta kişilerin verileri, siz sağlıklı kişiler ile karşılaştırılabilecektir.

Bu çalışmaya, “sağlıklı kontrol grubu” olarak katılmayı kabul ederseniz, sizden istenen şey, ebeveynin anket sorularına cevap vermesi ve çocuktaki ruhsal hastalıkları taramak için psikiyatrik tanı tarama görüşmesine katılması ile çocuk/gencin psikiyatrik tanı tarama görüşmesine katılması ve yaklaşık yarım saat süren dikkati değerlendiren bilgisayar nörokognitif test programını tamamlamasıdır.

Araştırmamız sizden elde edilen sonuçları, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimliğiniz gizli tutulacaktır.

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirsiniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalamanız için size verilecektir.

(Katılımcının Beyanı)

Çocuk Romatoloji Kliniğinde, Dr. Damla TEZER tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu koşullarla “sağlıklı kontrol grubu” olarak, kognitif fonksiyonları ölçmeye yönelik nörokognitif testleri yanıtlama işlemini kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcının vasisi:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen araştırmacı:

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

11.3.Sosyodemografik veri formu-EK-3

Çocuğun adı soyadı:

Ailenizin yapısı nasıl?: 1- çekirdek aile (sadece anne-baba-çocuklar)

2- geniş aile (anne, baba çocuk dışında anneanne, babaanne veya dede vb)

3- eşler boşanmış/ayrı yaşıyor 4- anne babadan birisi ya da ikisi ölmüş

Kaç çocuğunuz var :

Çocuğunuz ailenin kaçınıcı çocuğu :

Çocuğun annesinin öğrenim durumu:

Annesinin mesleği :

Çocuğun babasının öğrenim durumu:

Babasının mesleği :

Ailenizin gelir durumu: 1-3000 TL'den az 3-5000-8000 TL
2-3000-5000 TL 4-8000 ve üstü TL

Çocuğunuzun doğum şekli? () normal doğum () sezeryan

Bu çocuğunuzun doğumdaki kilosunu nedir?

Çocuğunuz beklenen süreden daha önce mi doğdu? () evet () hayır
(evet cevabı verenler için) kaç haftalıkken doğum yaptınız?

Bu çocuğun gebeliği sırasında annenin herhangi bir hastalığının oldu mu?

() evet () hayır

(evet cevabı verenler için) ne rahatsızlığınız oldu?

Bu çocuğun anne baba veya kardeşinde herhangi bir sürekli/kronik hastalık var mı?

1-yok

2- var (varsa kimde ve nasıl bir hastalık yazınız).....

Çocuğun ruhsal hastalık tanısı veya psikiyatrik ilaç kullanımı var mı?

1-yok

2-var (varsa kimde ve nasıl bir hastalık yazınız).....

Çocuğun anne baba veya kardeşinde ruhsal hastalık veya psikiyatrik ilaç kullanımı var mı?

1-yok

2-var (varsa kimde ve nasıl bir hastalık yazınız).....

Çocuğun okul başarısı nasıl? (karnedeki son dönem)

1- pekiyi 2- iyi 3- orta 4-ortanın altı 5-zayıf

Size göre çocuğun akran ilişkisi nasıl?

1-çok iyi 2-iyi 3-orta 4-sorunlu 5-çok sorunlu

Size göre çocuğun okul ödevlerini yapabilme yeteneği nasıl?

1-çok iyi 2-iyi 3-orta 4-sorunlu 5-çok sorunlu

Size göre çocuğun kardeşleri ile olan ilişkisi nasıl?

1-çok iyi 2-iyi 3-orta 4-sorunlu 5-çok sorunlu

Size göre çocuğun evdeki genel uyumu nasıl?

1-çok iyi 2-iyi 3-orta 4-sorunlu 5-çok sorunlu

11.4.Çocuklar için yaşam kalitesi ölçeği-EK-4

Çocuk Değerlendirme Formu (8-12 yaş)

Aşağıda senin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır. Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin senin için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirt.

Eğer senin için **hiçbir zaman** sorun değilse **0**
Eğer senin için **nadiren** sorun oluyorsa **1**
Eğer senin için **bazen** sorun oluyorsa **2**
Eğer senin için **sıklıkla** sorun oluyorsa **3**
Eğer senin için **hemen her zaman** sorun oluyorsa **4** numaralı kutucuğu işaretlemeni istiyorum.

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur. Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsan lütfen yardım iste.

Son bir ay içinde aşağıdakiler senin için ne kadar sorun yarattı?

Sağlığım ve Aktivitelerim İle İlgili Sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek bana zor gelir.					
2. Koşmak bana zor gelir.					
3. Spor ya da egzersiz yapmak bana zor gelir.					
4. Ağır bir şey kaldırmak bana zor gelir.					
5. Kendi başıma düş ya da banyo yapmak bana zor gelir.					
6. Evdeki günlük işleri yapmak bana zor gelir.					
7. Bir yerim acır ya da ağrır.					
8. Enerjim azdır.					

Duygularım İle İlgili Sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim.					
2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim.					
3. Öfkeli hissedirim.					
4. Uyumakta zorluk çekerim.					
5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim.					

Başkaları İle İlgili Sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşıyorum.					
2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler.					
3. Yaşıtlarım benimle alay eder.					
4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam.					
5. Yaşıtlarımla oyun oynarken geri kalırım.					

Okul ile ilgili Sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım.					
2. Bazı şeyleri unuturum.					
3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim.					
4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur.					
5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur.					



Ebeveyn Değerlendirme Formu (8-12 YAŞ)

Aşağıda çocuğunuz için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır. Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin çocuğunuz için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer çocuğunuz için **hiçbir zaman** sorun değilse **0**

Eğer çocuğunuz için **nadiren** sorun oluyorsa **1**

Eğer çocuğunuz için **bazen** sorun oluyorsa **2**

Eğer çocuğunuz için **sıklıkla** sorun oluyorsa **3**

Eğer çocuğunuz için **hemen her zaman** sorun oluyorsa **4** numaralı kutucuğu işaretleyiniz.

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur. Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler çocuğunuz için ne kadar sorun yarattı?

Fiziksel İşlevsellik İle İlgili Sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek					
2. Koşmak					
3. Spor ya da egzersiz yapmak					
4. Ağır bir şey kaldırmak					
5. Kendi başına duş ya da banyo yapmak					
6. Evdeki günlük işleri yapmak					
7. Acısının ya da ağrısının olması					
8. Düşük enerji düzeyi					
Duygusal İşlevsellik İle İlgili Sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek					
2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek					
3. Öfkeli hissetmek					
4. Uyku ile ilgili zorluklar					
5. Kendisine ne olacağı konusunda endişe duymak					
Sosyal İşlevsellik İle İlgili Sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtları ile geçimi					
2. Yaşıtlarının onunla arkadaş olmak istememesi					
3. Yaşıtları tarafından alay edilmesi					
4. Yaşıtlarının yapabildiği şeyleri yapamaması					
5. Yaşıtları ile oyun oynarken geri kalması					
Okul İle İlgili Sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatini toplayamaması					
2. Bazı şeyleri unutması					
3. Derslerinden geri kalması					
4. Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi					
5. Doktora ya da hastaneye gittiği için okula gidememesi					

Ergen Değerlendirme Formu (13-18 YAŞ)

Aşağıda sizin için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır. Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin sizin için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer sizin için **hiçbir zaman** sorun değilse **0**
Eğer sizin için **nadiren** sorun oluyorsa **1**
Eğer sizin için **bazen** sorun oluyorsa **2**
Eğer sizin için **sıklıkla** sorun oluyorsa **3**
Eğer sizin için **hemen her zaman** sorun oluyorsa **4** numaralı kutuyu işaretleyiniz.

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur. Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler sizin için ne kadar sorun yarattı?

Sağlığım ve Aktivitelerim İle İlgili Sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek bana zor gelir.					
2. Koşmak bana zor gelir.					
3. Spor ya da egzersiz yapmak bana zor gelir.					
4. Ağır bir şey kaldırmak bana zor gelir.					
5. Kendi başıma duş ya da banyo yapmak bana zor gelir.					
6. Evdeki günlük işleri yapmak bana zor gelir.					
7. Bir yerim acır ya da ağrır.					
8. Enerjim azdır.					
Duygularım İle İlgili Sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissedirim.					
2. Hüzünlü ya da üzgün hissedirim.					
3. Öfkeli hissedirim.					
4. Uyumakta zorluk çekerim.					
5. Bana ne olacağı konusunda endişelenirim.					
Başkaları İle İlgili Sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtlarımla geçinmekte sorun yaşıyorum.					
2. Yaşıtlarım benimle arkadaş olmak istemezler.					
3. Yaşıtlarım benimle alay eder.					
4. Yaşıtlarımın yapabildikleri şeyleri yapamam.					
5. Yaşıtlarıma ayak uydurmakta zorluk çekerim.					
Okul İle İlgili Sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatimi toplamakta zorlanırım.					
2. Bazı şeyleri unuturum.					
3. Derslerimden geri kalmamak için zorluk çekerim.					
4. Kendimi iyi hissetmediğim için okula gidemediğim olur.					
5. Doktora ya da hastaneye gittiğim için okula gidemediğim olur.					

Ebeveyn Değerlendirme Formu (13-18 YAŞ)

Aşağıda çocuğunuz için sorun olabilecek durumların listesi bulunmaktadır. Lütfen son bir aylık süre içinde her birinin çocuğunuz için ne kadar sorun oluşturduğunu daire içine alarak belirtiniz.

Eğer çocuğunuz için **hiçbir zaman** sorun değilse **0**

Eğer çocuğunuz için **nadiren** sorun oluyorsa **1**

Eğer çocuğunuz için **bazen** sorun oluyorsa **2**

Eğer çocuğunuz için **sıklıkla** sorun oluyorsa **3**

Eğer çocuğunuz için **hemen her zaman** sorun oluyorsa **4** numaralı kutuyu işaretleyiniz.

Burada yanlış ya da doğru cevaplar yoktur. Eğer herhangi bir soruyu anlayamazsanız lütfen yardım isteyiniz.

Son bir ay içinde aşağıdakiler çocuğunuz için ne kadar sorun yarattı?

Fiziksel İşlevsellik İle İlgili Sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Bir bloktan fazla yürümek					
2. Koşmak					
3. Spor ya da egzersiz yapmak					
4. Ağır bir şey kaldırmak					
5. Kendi başına duş ya da banyo yapmak					
6. Evdeki günlük işleri yapmak					
7. Acısının ya da ağrısının olması					
8. Düşük enerji düzeyi					
Duygusal İşlevsellik İle İlgili Sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Korkmuş ya da ürkmüş hissetmek					
2. Hüzünlü ya da üzgün hissetmek					
3. Öfkeli hissetmek					
4. Uyku ile ilgili zorluklar					
5. Kendisine ne olacağı konusunda endişe duymak					
Sosyal İşlevsellik İle İlgili Sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Yaşıtları ile geçimi					
2. Yaşıtlarının onunla arkadaş olmak istememesi					
3. Yaşıtları tarafından alay edilmesi					
4. Yaşıtlarının yapabildiği şeyleri yapamaması					
5. Yaşıtlarına ayak uyduramaması					
Okul İle İlgili Sorunlar	Hiçbir zaman	Nadiren	Bazen	Sıklıkla	Hemen her zaman
1. Sınıfta dikkatini toplayamaması					
2. Bazı şeyleri unutması					
3. Derslerinden geri kalması					
4. Kendini iyi hissetmediği için okula gidememesi					
5. Doktora ya da hastaneye gittiği için okula gidememesi					

11.5. Yenilenmiş Conners ebeveyn derecelendirme ölçeği (3-17 yaş)-EK-5

Çocuğun adı ----- Cinsiyeti: K E

Doğum tarihi -----/-----/-----	Yaşı:	Sınıfı:	(daire içine alınız)

Ay Gün Yıl

Anne ya da Babanın Adı:-----	Bugünün Tarihi : -----/-----/-----
	Ay Gün Yıl

Yönerge: Aşağıda çocukların yaşadıkları yaygın pek çok sorun vardır. Lütfen her bir maddeyi, çocuğunuzun son bir ay içerisindeki davranışlarına göre derecelendiriniz .Her bir madde için kendinize ‘Son bir ay içinde bu sorunun ne kadar görüldüğü’sorusunu sorunuz ve her madde için en uygun yanıtı yuvarlak içine alınız. Eğer o davranış hiçbir zaman görülmüyorsa ya da çok seyrek, nadiren görülüyorsa 0’ı işaretleyiniz. Eğer çok sık görülüyorsa 3 ü işaretleyiniz. Bu ikisi arasında kalan derecelendirmeler için 1’i ya da 2’yi işaretleyiniz. Lütfen bütün maddeleri yanıtlayınız.

HİÇ DOĞRU DEĞİL (Hiçbir zaman, nadiren) 0	BİRAZ DOĞRU (Bazen) 1	OLDUKÇA DOĞRU (Çoğu kez, Sık sık) 3	ÇOK DOĞRU (Pek çok kez, Çok sık sık) 4

1	Öfkeli ve alıngandır.	0	1	2	3
2	Ev ödevlerini yapmada ya da tamamlamada güçlük çeker	0	1	2	3
3	Sürekli hareket halindedir ya da bir motor tarafından sürülüyormuş gibi hareket eder.	0	1	2	3
4	Ürkektir, kolayca korkar	0	1	2	3
5	Her şey yerli yerinde olmalıdır	0	1	2	3
6	Hiç arkadaşı yoktur .	0	1	2	3
7	Karnı ağrır.	0	1	2	3
8	Kavga eder.	0	1	2	3
9	Uzun süreli zihinsel çaba göstermeyi gerektiren görevlerden (okul çalışmaları ya da ev ödevleri gibi) kaçınır, isteksizlik gösterir ya da yapmakta zorlanır.	0	1	2	3
10	Görevlerde ya da oyun etkinliklerinde dikkatini sürdürmede güçlük çeker.	0	1	2	3
11	Yetişkinlerle tartışır.	0	1	2	3
12	Ödevlerini tamamlamayı başaramaz	0	1	2	3
13	Çarşıda ya da marketlerde alışveriş sırasında kontrolü zordur	0	1	2	3
14	İnsanlardan korkar	0	1	2	3
15	Bir şeyleri tekrar tekrar kontrol eder.	0	1	2	3
16	Çabuk arkadaş kaybeder	0	1	2	3
17	Ağrıları ve sızıları olur .	0	1	2	3
18	Huzursuzdur ya da aşırı hareketlidir.	0	1	2	3
19	Sınıfta dikkatini toplamada sorunu vardır.	0	1	2	3
20	Kendisine söyleneni dinlemiyor görünür.	0	1	2	3
21	Hiddetlenir.	0	1	2	3
22	Ödevlerini yaparken yakından denetlenmesi gerekir	0	1	2	3
23	Uygun olmayan ortamlarda aşırı bir şekilde koşuşturur ya da tırmanır.	0	1	2	3
24	Yeni durumlardan korkar.	0	1	2	3
25	Temizlik konusunda titizdir.	0	1	2	3

26	Nasıl arkadaş edineceğini bilemez.	0	1	2	3
27	Okula gitmeden önce ağırları, sızıları ya da karın ağırları olur.	0	1	2	3
28	Kolay heyecanlanır, düşünmeden hareket eder.	0	1	2	3
29	Yönergeleri izlemez ve okul çalışmalarını, günlük ev işlerini ya da iş yerindeki görevlerini bitiremez (karşı gelme davranışından ya da yönergeleri anlamadığından değil)	0	1	2	3
30	Görevleri ve etkinlikleri düzenlemede güçlük çeker.	0	1	2	3
31	Sinirlidir.	0	1	2	3
32	Kıpır kıpırdır, huzursuzdur.	0	1	2	3
33	Yalnız kalmaktan korkar.	0	1	2	3
34	Her şey, her zaman aynı şekilde yapılmalıdır.	0	1	2	3
35	Arkadaşlarının evlerine çok sık davet edilmez.	0	1	2	3
36	Başı ağrır.	0	1	2	3
37	Başladığı işi bitiremez.	0	1	2	3
38	Dikkatsizdir, dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
39	Çok konuşur.	0	1	2	3
40	Yetişkinlerin isteklerine açıkça karşı gelir ya da uymayı reddeder .	0	1	2	3
41	Ayrıntılara dikkatini veremez ya da okul çalışmalarında iş ya da diğer etkinliklerde dikkatsizce hatalar yapar.	0	1	2	3
42	Sırada beklemekte ya da oyunlarda ve grup etkinliklerinde sıranın kendisine gelmesini beklemekte güçlüğü vardır.	0	1	2	3
43	Pek çok korkuları vardır.	0	1	2	3
44	Mutlaka gerçekleştirdiği kalıpsal davranış biçimleri vardır	0	1	2	3
45	Dikkatinin dağınıklığı ya da dikkatinin süresi sorun yaratır.	0	1	2	3
46	Hiç bir şeyi yokken hastalıktan yakınır.	0	1	2	3
47	Öfke patlamaları vardır.	0	1	2	3
48	Bir şey yapması için yönergeler verildiğinde dikkati dağılır	0	1	2	3
49	Başkalarını böler ya da zorla araya girer (örneğin başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar).	0	1	2	3
50	Günlük etkinliklerde unuttandır.	0	1	2	3
51	Matematiği kavrayamaz	0	1	2	3
52	Yemekte lokmalar arasında koşturur durur.	0	1	2	3
53	Karanlıktan, hayvanlardan ya da böceklerden korkar.	0	1	2	3
54	Kendisi için çok yüksek hedefler koyar.	0	1	2	3
55	Elleri ayakları hiç durmaz ya da oturduğu yerde kıpır kıpırdır.	0	1	2	3
56	Dikkat süresi kısadır.	0	1	2	3
57	Alıngandır ya da başkaları tarafından kolayca kızdırılır.	0	1	2	3
58	Özensiz bir el yazısı vardır.	0	1	2	3
59	Sakin bir biçimde oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker.	0	1	2	3
60	Utangaçtır, çekiniktir.	0	1	2	3
61	Kendi hataları ya da yanlış davranışları nedeniyle başkalarını suçlar	0	1	2	3
62	Yerinde duramaz.	0	1	2	3
63	Evde ya da okulda dağınık ya da düzensizdir	0	1	2	3
64	Bir başkası ona ait şeyleri yeniden düzenlerse bundan rahatsız olur.	0	1	2	3
65	Anne babasına ya da diğer yetişkinlere yapışır	0	1	2	3
66	Diğer çocukları rahatsız eder.	0	1	2	3
67	Başkalarını kızdıran şeyleri kasıtlı olarak yapar.	0	1	2	3
68	İstekleri hemen karşılanmalıdır-kolayca sinirlenir.	0	1	2	3
69	Yalnızca gerçekten ilgi duyduğu şeylere dikkatini verir	0	1	2	3
70	Kincidir ya da öç almak ister.	0	1	2	3
71	Görevler ya da etkinlikler için gerekli olan şeyleri kaybeder (örneğin okul ödevleri, kalemler, kitaplar, araç gereçler ya da oyuncaklar)	0	1	2	3
72	Başkalarıyla kıyaslandığında kendini küçük görür.	0	1	2	3
73	Çoğu zaman yorgun ya da bitkin görünür	0	1	2	3
74	İmlası zayıftır.	0	1	2	3

75	Sık sık ve kolayca ağlar.	0	1	2	3
76	Sınıfta ya da oturması beklenen diğer durumlarda yerinden kalkar.	0	1	2	3
77	Ruh hali ani ve çarpıcı bir şekilde değişir	0	1	2	3
78	Çabalamaktan çabuk vazgeçer	0	1	2	3
79	Dışsal uyaranlarla dikkati kolayca dağılır.	0	1	2	3
80	Sorunun tamamlanmasını beklemeden cevabı yapıştırır	0	1	2	3



11.6.JİA hasta kayıt formu-EK-6

Adı soyadı:

Yaşı (yıl):

Cinsiyeti: K: E:

VA (kg):

Boy (cm):

Juvenil idiyopatik artrit alt tipi: OligoJİA

PoliJİA

ERA

sJİA

diğerleri

İzlem süresi (yıl):

Semptomların başlama yaşı:

Aldığı ilaçlar: NSAİİ + STEROİD

Metotreksat

Sulfasalazin

Biyolojik ajan(.....)

Tedavi uyumu: var yok

Hastalık aktivitesi:

Wallace kriterleri

İNAKTİF / AKTİF

- sabah tutukluğu

-aktif artrit, ateş-raş- serözit- splenomegali- yaygın lenfadenopati, aktif üveit olmaması

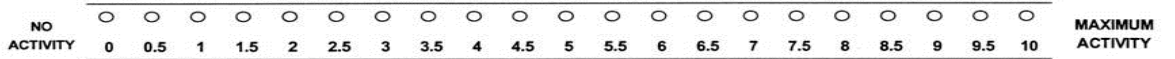
-eritrosit çökme hızı ve C-reaktif proteininin normal olması

-doktor görsel analog skorun öncekine göre düşük olması

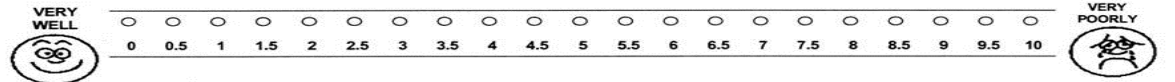
-sabah tutukluğunun 15 dakikadan kısa olması

JADAS (Juvenil arthritis disease activity score):.....

1. Doktor global değerlendirme (VAS)



2. Hasta/ebeveyn global değerlendirme (VAS)



3. Aktif eklem sayısı (27 eklem)

4. Laboratuvar: ESR(mm/saat)-20/10 = (örn. <20 → 0, >120 → 10)

