

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

JÜVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA TEK MERKEZ DENEYİMİ

DR. HÜSEYİN ÇELİKTAŞ

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

JÜVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA TEK MERKEZ DENEYİMİ

DR. HÜSEYİN ÇELİKTAŞ

ORCID: 0000-0002-5632-7403

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR. HÜSEYİN ÇAKSEN

KONYA, 2023

TEŐEKKÜR

Tez yazma sürecine birlikte başladığımız, her zaman desteğini, g¼ler y¼z¼n¼ yanımıda hissettiğim, ani bir şekilde aramızdan ayrılan çok kıymetli ve değerli hocam, sayın Prof. Dr. B¼lent Atař'ı rahmetle anıp, sonsuz ř¼kranlarımı sunarım.

Haziran 2023

Dr. H¼seyin eliktař



ÖZET

JÜVENİL İDİYOPATİK ARTRİTLİ HASTALARDA TEK MERKEZ DENEYİMİ

Dr. HÜSEYİN ÇELİKTAŞ

UZMANLIK TEZİ, 2023

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Polikliniğinde Ocak 2010 ve Aralık 2021 tarihleri arasında takip edilmiş olan juvenil idiyopatik artritle (JİA) hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, JİA alt grup dağılımları, klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, aldığı tedaviler incelendi. İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 programı kullanıldı ve $p < 0,05$ olması anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya 88 hasta dahil edildi. Hastaların, 36'sı (%40,9) erkek, 52'si (%59,1) kız idi. Erkek/kız oranı 0,69 olarak saptandı. Hastaların yaş ortalaması $97,67 \pm 52,62$ ay, yaş ortancası 96 (min: 9 – mak: 192) aydı. Hastaların, JİA alt grup dağılımına baktığımızda 31'i (%35,2) sistemik, 35'i (%39,8) oligoartiküler, 19'u (%21,6) poliartiküler, biri (%1,1) psöriatik artrit ve ikisi (%2,3) entezit ilişkili artrit olarak saptandı. Hastaların başvuru anındaki semptom ve bulguları incelendiğinde; hastaların tamamında (%100) artrit saptandı. Hastaların 36'sında (%40,9) ateş öyküsü vardı. Bu hastaların 31'i (%86) sistemik JİA idi. Hastaların 19'unda (%21,6) organomegali (hepatomegali ve/veya splenomegali) olduğu görüldü. Yirmi hastada (%22,7) lenfadenopati mevcuttu. Hastaların 11'inde (%12,5) ilk tanı anında ve/veya takibinde üveit olduğu saptandı. Hastaların 80'ine (%90,9) ekokardiyografi yapıldığı görüldü. Ekokardiyografi yapılan 70 hastanın (%87,5) normal olarak değerlendirildiği görüldü. On hastada (%12,5) ise mitral kapak prolapsusu, mitral yetmezlik veya pulmoner stenoz gibi patolojik bulgular saptandığı görüldü. Hastaların 45'inde (%51,1) anti nükleer antikor (ANA) testi pozitif saptandı. Hastaların diğer laboratuvar bulguları incelendiğinde, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ortalaması $52,7 \pm 33,68$ mm/saat, ferritin ortalaması $901,69 \pm 2007,89$ mg/dl, c reaktif protein (CRP) ortalaması $71,79 \pm 67,4$ mg/L olarak saptanmıştır.

Hastalara verilen tedaviler incelendiğinde, toplam 42 (%52,3) olguda kortikosteroid, 75 (%85,2) olguda metotreksat, sekiz (%9,1) olguda biyolojik ajan kullanıldığı saptandı.

JİA, çocukluk çağının en sık görülen kronik romatizmal hastalığıdır ve çocukluk döneminde fonksiyon kayıplarının önemli nedenlerindedir. JİA'da erken tanı koyup, gerekli tedaviyi başlamak, hastalığın kontrol altına alınmasında ve fonksiyon kayıplarının önlenmesinde önem arz etmektedir. Literatür incelendiğinde JİA alt grupları coğrafi bölgelere göre değişik oranlarda dağılım gösterdiği, gelişmekte olan tedavi yöntemleriyle de fonksiyon kayıplarının azaldığı görülmektedir.

Çalışmamızda hastanemizde takip edilen JİA hastalarından yola çıkarak bölgemizdeki JİA hastalarının demografik, klinik özelliklerini, alt grup dağılımlarını, verilen tedavileri ve hastaların uzun dönem takiplerinde ortaya çıkan komplikasyonları inceledik. Benzer çalışmaların farklı bölgelerde yapılmasıyla farkındalığın artmasını, JİA dağılımını ve hasta profilinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: juvenil idiyopatik artrit, oligoartrit, poliartrit, üveit

ABSTRACT

A SINGLE CENTER EXPERIENCE IN PATIENTS WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Dr. HÜSEYİN ÇELİKTAŞ

SPECIALTY THESIS, 2023

Medical records of the patients diagnosed with juvenile idiopathic arthritis (JIA) in Pediatric Nephrology Outpatient Clinic, Necmettin Erbakan University between January 2010 and December 2021 were retrospectively evaluated. Patients' demographic characteristics, distribution by JIA subgroup, clinical characteristics, laboratory findings, and treatments received were examined. For statistical analyses, SPSS 22.0 program was used and a $p < 0.05$ was considered significant.

A total of 88 patients were included in the study. Of the patients, 36 (40.9%) were male and 52 (59.1%) female. Male/female ratio was found to be 0.69. Patients' mean age was 97.67 ± 52.62 months and median age was 96 (min: 9 – max: 192) months. In regard to distribution by JIA subgroups, it was found that 35 (39.8%) were oligoarticular, 31 (35.2%) systemic, 19 (21.6%) polyarticular, two (2.3%) enthesitis-related, and one (1.1%) psoriatic arthritis. When admission symptoms and signs were examined, all patients (100%) were determined to have arthritis. Of the patients, 36 (40.9%) had history of fever, 31 (86%) of which had systemic JIA. Of the patients, 19 (21.6%) were found to have organomegaly (hepatomegaly and/or splenomegaly). Twenty patients (22.7%) had lymphadenopathy. Of the patients, 11 (12.5%) were found to have uveitis on admission and/or during follow-up. Of the patients, 80 (90.9%) were observed to have had echocardiography. It was observed that, of the patients undergone echocardiography, 70 (87.5%) were determined to have a normal result, whereas 10 patients (12.5%) were found to have some pathological findings, including prolapsed mitral valve, mitral insufficiency or pulmonary stenosis. Of the patients, 45 (51.1%) were tested positive for antinuclear antibody (ANA). When other laboratory findings were examined, it was observed that mean erythrocyte sedimentation rate (ESR) was 52.7 ± 33.68 mm/hour, mean ferritin level 901.69 ± 2007.89 mg/dl, and mean c-reactive protein level 71.79 ± 67.4 mg/L.

In regard to treatments given, it was determined that corticosteroids were used in a total of 42 (52.3%) patients, methotrexate in 75 (85.2%) patients, and biological agents in eight (9.1%) patients.

JIA is the most common chronic rheumatic disease of childhood and one of important causes of loss of function during childhood. For JIA, early diagnosis, followed by initiation of necessary treatment, is of vital importance in controlling the disease and preventing loss of function. Literature review reveals that JIA subgroups have varying distribution rates across different geographic areas and that loss of function has reduced with developing treatment methods.

In our study, based upon patients with JIA being followed-up in our hospital, we examined demographic and clinical characteristics, distribution by subgroups, treatments received and long-term complications in patients with JIA from our region. We are in thought of that conduction of similar studies in different areas will increase the awareness and will provide a better understanding of JIA distribution and patient profiles.

Key Words: juvenile idiopathic arthritis, oligoarthritis, polyarthritis, uveitis

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLOLAR	x
ŞEKİLLER.....	xi
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 JİA Tanımı.....	2
2.2 JİA Sınıflandırması.....	2
2.2.1 Sistemik JİA.....	3
2.2.2 Oligoartritiküler JİA	5
2.2.3 RF Negatif Poliartiküler JİA	7
2.2.4 RF Pozitif Poliartiküler JİA.....	9
2.2.5 JPSA	10
2.2.6 EİA.....	12
2.2.7 Sınıflandırılmayan Artritler.....	13
2.3 JİA Epidemiyolojisi.....	13
2.4 JİA Etiyolojisi.....	14
2.4.1 Enfeksiyonlar.....	14
2.4.2 İmmünolojik Faktörler	14
2.4.3 Genetik Faktörler.....	15
2.4.4 Diğer Faktörler.....	15
2.5 JİA Patogenezi.....	15
2.6 JİA Klinik Semptomları ve Bulguları	16
2.6.1 Genel Semptomlar.....	16
2.6.2 Eklem Dışı Semptomlar	17
2.6.2.1 Deri ve Deri altı Nodülleri.....	17

2.6.2.2 Lenfadenopati.....	17
2.6.2.3 Kas Tutulumu.....	18
2.6.2.4 Gastrointestinal Tutulum.....	18
2.6.2.5 Perikardit.....	18
2.6.2.6 Böbrek Tutulumu.....	18
2.6.2.7 Amiloidoz.....	18
2.6.2.8 Endokrin Sistem.....	18
2.6.2.9 Üveit.....	18
2.7 JİA Tanısı.....	19
2.8 JİA Tedavisi.....	19
2.8.1 NSAİİ.....	20
2.8.2 Kortikosteroidler.....	20
2.8.3 Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar.....	20
2.8.3.1 Metotreksat.....	20
2.8.4 Biyolojik Ajanlar.....	21
2.9 JİA Prognozu.....	22
3 GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1 Vakaların Seçimi.....	23
3.2 İstatistiksel Analiz.....	24
3.3 Etik Kurul.....	24
4 BULGULAR.....	25
5 TARTIŞMA.....	33
6 SONUÇLAR.....	39
7 KAYNAKLAR.....	41

TABLULAR

Sayfa

Tablo 2.1 ILAR kriterlerine göre JİA sınıflandırması.....	2
Tablo 2.2 Sistemik JİA için ILAR tanı kriterleri	3
Tablo 2.3 MAS laboratuvar tanı kriterleri.....	5
Tablo 2.4 Oligoartriküler JİA dışlama kriterleri.....	6
Tablo 2.5 RF negatif poliartriküler JİA için ILAR tanı ve dışlama kriterleri.....	8
Tablo 2.6 RF pozitif poliartriküler JİA için ILAR tanı ve dışlama kriterleri.....	10
Tablo 2.7 JPSA için dışlama kriterleri.....	11
Tablo 2.8 EİA için ILAR tanı ve dışlama kriterleri	12
Tablo 4.1 Hastaların JİA alt tiplerine göre cinsiyet ve aile öyküsü dağılımı.....	25
Tablo 4.2 Sistemik JİA'lı hastaların ve diğer JİA alt tiplerinin demografik özelliklerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.3 JİA alt gruplarının klinik özellikleri	26
Tablo 4.4 Sistemik JİA'lıların ve diğer JİA alt tiplerinin semptom ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması	27
Tablo 4.5 Oligoartriküler ve poliartriküler JİA hastalarının cinsiyet, üveit ve ANA pozitifliğinin karşılaştırılması	28
Tablo 4.6 Hastaların ekokardiyografi bulguları	28
Tablo 4.7 Hastaların ANA ile cinsiyet ilişkisi	28
Tablo 4.8 JİA hastalarında üveitin, ANA ve cinsiyet ile ilişkisi	29
Tablo 4.9 Hastaların ANA, PPD, Brusella tüp aglütinasyon testi sonuçları	29
Tablo 4.10 Hastaların laboratuvar sonuçları	30
Tablo 4.11 Sistemik JİA ve diğer JİA alt grubundaki hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.12 Hastalara verilen tedavilerin JİA alt tiplerine göre dağılımı.....	31
Tablo 4.13 Sistemik JİA ve diğer JİA alt tiplerine verilen tedavilerin karşılaştırılması...31	
Tablo 4.14 Oligoartriküler ve poliartriküler JİA hastalarına verilen tedavilerin karşılaştırılması.....	32

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 3.1 Çalışma Şeması.....	23
-------------------------------	----



SİMGELER ve KISALTMALAR

ACR: American College of Rheumatology

ANA: Anti nükleer antikor

CRP: C reaktif protein

EİA: Entezit ilişkili artrit

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

EULAR: European League Against Rheumatism

HLA: İnsan lökosit antijeni

HLH: Hemofagositik lenfhistiyositoz

ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

IL: İnterlökin

ILAR: International League of Associations for Rheumatology

İAS: İntraartiküler steroid

JİA: Jüvenil idiyopatik artrit

JPSA: Jüvenil psöriatik artrit

MAS: Makrofaj aktivasyon sendromu

MHC: Majör doku uyumluluk kompleksi

NSAİİ: Nonsteroid antiinflamatuar ilaç

RF: Romatoid faktör

TH-1: Yardımcı T hücre-1

TNF: Tümör nekrozis faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Artrit, eklemlerde oluşan inflamatuvar sebepli değişimleri tariflemek için kullanılan genel bir tanımlamadır. Bu durum enfeksiyöz, immünolojik, genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili olabilir. Artritin, klinik olarak tanımlanması için tüm inflamatuvar ölçütlerin bir arada bulunması gerekmemektedir. Etkilenen eklemlerde ağrıya ek olarak; ısı artışı, kızarıklık, şişlik, fonksiyon kaybı gibi herhangi bir bulgunun veya daha fazlasının varlığında klinik tablo artrit olarak değerlendirilir. Artrit, 6 haftadan kısa sürüyorsa akut, daha uzun sürüyorsa kronik artrit olarak tanımlanmaktadır. Artrit değerlendirilirken etkilenen eklem sayısı önemlidir. Dört veya daha az sayıda eklem tutulması oligoartiküler, daha fazla eklem tutulması poliartriküler artrit olarak değerlendirilir. Çocukluk çağında birçok hastalık artrite sebep olabilir (Petty ve ark 2021). Jüvenil idiyopatik artrit (JİA), çocukluk çağında en sık görülen kronik, romatizmal eklem hastalık grubudur. Prevalansı, 3.8-400/100,000 aralığında değişebilmektedir (Thierry ve ark 2014). Çocukluk çağında fiziksel fonksiyon kaybına en sık sebep olan durumlar arasındadır (Martini ve ark 2022).

JİA, 16 yaşından önce başlayan, nedeni bilinmeyen, klinik olarak heterojen bir artrit grubunu tanımlayan geniş bir terimdir. Farklı klinik bulgularla kendini gösterebilir. Hastalığın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalık hem genetik hem de çevresel faktörlerle ilişkili görülmektedir. Mevcut ilaçların hiçbirisi, tedavi edici olmasada, klinik takipte prognozu olumlu etkilemiştir (Van Dijkhuizen ve ark 2015). JİA'da ilaç tedavisinin amacı, hastalık aktivitesini azaltmak, klinik remisyonu sağlamak ve hastaların yaşam kalitesini artırmaktır. JİA bir çocuğun ve ailesinin yaşamının tüm yönlerini etkileyebileceğinden, araştırmacılar, yaşam kalitesinin iyileştirilmesini önemli bir tedavi hedefi olarak kabul etmektedir (Martini ve ark 2022).

Bu çalışmada amacımız, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Polikliniği'nde izlenen JİA'lı hastaların demografik özelliklerini, klinik ve laboratuvar özelliklerini, tedavi rejimlerini ortaya koyup, ulusal ve uluslararası veriler ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 JİA Tanımı

JİA, çocukluk çağında görülen, kronik artrit olarak bulgular gösteren, sistemik bulguların da eşlik edebildiği heterojen bir hastalık grubudur. JİA, daha önceleri Jüvenil kronik artrit ve Jüvenil romatoid artrit olarak da isimlendirilmiştir. JİA, tipik olarak 16 yaşından önce başlayan, altı haftadan uzun süren, en az bir eklemden artrit olması ve bu durumun bir nedene bağlanamaması ile tanımlanır (Petty ve ark 2021).

2.2 JİA Sınıflandırması

JİA için günümüze kadar farklı organizasyonlar tarafından çeşitli sınıflandırmalar kullanılmıştır. Amerikan Romatoloji Akademisi (American College of Rheumatology [ACR]), Avrupa Romatoloji Birliği (European League Against Rheumatism [EULAR]) ve Uluslararası Romatoloji Birliği (International League of Associations for Rheumatology [ILAR]) tarafından farklı yıllarda sınıflamalar yapılmıştır. Günümüzde ILAR (2001) sınıflaması kullanılmaktadır (Petty ve ark 2004). ILAR'a göre JİA yedi alt tipten oluşmaktadır. Bunlar sistemik, oligoartrit (persistan, ekstended), poliartrit (Romatoid faktör [RF] negatif/pozitif), jüvenil psöriatik artrit (JPSA), entezit ilişkili artrit (EİA) ve sınıflandırılmayan artritler olarak tanımlanmaktadır (Petty ve ark 2004). JİA için ILAR sınıflaması Tablo 2.1'de verilmiştir.

Tablo 2.1. ILAR kriterlerine göre JİA sınıflandırması (Petty ve ark 2004)

-
1. Sistemik
 2. Oligoartrit
 - a. Persistan
 - b. Yayılan (ekstended)
 3. Poliartrit romatoid faktör negatif
 4. Poliartrit romatoid faktör pozitif
 5. Psöriatik artrit
 6. Entezit ilişkili artrit
 7. Sınıflandırılmayan artritler
-

2.2.1 Sistemik JİA

Sistemik JİA, artrit ve öncesinde en az iki hafta olan ateş ve eritematoz döküntü, yaygın lenfadenopati, hepatomegali ve/veya splenomegali, serozit gibi bulguların en az birinin olmasıyla kendini gösterir (Martini ve ark 2022). Sistemik JİA ILAR tanı kriterleri Tablo 2.2’de belirtilmiştir (Petty ve ark 2004).

Tablo 2.2 Sistemik JİA için ILAR tanı kriterleri

Herhangi bir eklemden artrit birlikte en az iki hafta süren, en az üç gün boyunca olan ateş ve aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi:

- Ateş düşüncü döküntünün kaybolması
- Yaygın lenfadenopati
- Hepatomegali ve/veya splenomegali
- Serozit

Dışlama kriterleri

- Hastada veya birinci derece yakınlarında psöriazis olması
- Altı yaşından büyük, insan lökosit antijen-B27 (HLA-B27) pozitif olan erkek hasta
- Ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, sakroileit birlikte inflamatuvar bağırsak hastalığı, Reiter sendromu, akut anterior üveit veya birinci derece akrabalarında bu hastalıklardan birinin olması
- En az iki ay ara ile iki veya daha fazla RF pozitifliği olması

Sistemik JİA prevalansı, farklı coğrafyalarda ve etnik gruplarda değişkenlik gösterir. Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’nde tüm JİA olgularının %5-10’nu, Hindistan ve Japonya’da ise %25-50’sini sistemik JİA oluşturmaktadır (Weiss ve ark 2005). Sistemik JİA, 1-5 yaş arasında daha sık görülmekle birlikte tüm çocukluk çağında ortaya çıkabilir. Cinsiyet farklılığı göstermez (Petty ve ark 2021).

Sistemik JİA patofizyolojisinde, genetik yatkınlık ve otoantikorlar rol oynamaktadır. Bu hastalarda immün sistem cevabında (tümör nekrozis faktör [TNF], interlökin 1, 6 [IL-1, IL-6], makrofaj inhibitör faktör) rol alan genlerde görülen polimorfizmde monosit ve nötrofil gibi hücrelerin sayısında artma gözlemlenmiştir (Russo ve ark 2013). Doğal bağışıklık sistemindeki bu uyarılma, proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6, IL-8, TNF, makrofaj inhibitör faktör) aracılığıyla vücutta yaygın inflamasyona neden

olur. İmmün sistemindeki bu bozulmanın sonucu sistemik inflamasyonun oluşması ve tedavisinde spesifik inhibitörlerin kullanılması otoinflamatuvar hastalık hipotezini desteklemektedir (Russo ve ark 2013).

Ateş, karakteristik olarak günde bir ya da iki kez 39,5 °C kadar yükselir, sonrasında normal aralığa hatta normal aralığın altına düşer. Ateş iki hafta ve daha fazla sürebilir. Ateşle birlikte görülen, ateşin düşmesiyle kaybolan, özellikle gövde ve ekstremitelerin proksimalinde somon pembesi gibi maküler, ortası soluk, bazen kaşıntılı, bir santimetreden küçük döküntüler görülebilir. Ateşle birlikte yorgunluk, halsizlik, miyalji, artralji görülür. Bu semptomlar ateşin düşmesiyle geriler (Kumar ve ark 2016).

Artrit başlangıçta oligoartiküler olabilir, zamanla poliartiküler tipe dönüşebilir. Etkilenen eklemler çoğu zaman el-ayak bileği, diz, dirsek ve kalça eklemi olmakla beraber küçük eklemlerde tutulabilir. Poliartrit olduktan sonra ateş ve döküntü atakları çoğu zaman kaybolur (Cimaz ve ark 2016).

Perikardit, miyokardit, endokardit şeklinde kardiyak tutulum, pulmoner tutulum, renal tutulum, santral sinir sistemi tutulumu daha az sıklıkta olabilir. Üveit genel olarak sistemik JİA'da görülmez. Hastaların yaklaşık %70'inde lenfadenopati ve hepatosplenomegali görülmektedir. Hastalığın aktif döneminde karaciğer enzimlerinde (transaminazlarda) hafif yükseklik olabilir. Plörezi ve perikardit hastaların yaklaşık %50'sinde görülür ve steroid tedavisine iyi yanıt verir (Alkady ve ark 2012, Angeles-Han 2013).

Sistemik JİA'lı hastalarda belirgin lökositoz, c-reaktif protein (CRP), ferritin düzeylerinde yükselme görülür. Genellikle normositer normokrom veya mikrositer hipokrom kronik hastalık anemisi eşlik eder. Hastaların büyük kısmında antinükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) negatif olup, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) yüksek (>100 mm/saat) saptanır (Cimaz ve ark 2016).

Sistemik JİA tanısı, bir dışlama tanısıdır. Klinik olarak tanı koyulur ve laboratuvar bulgularıyla desteklenir. Başlangıçta özellikle yüksek ateş ve sistemik enflamasyon dışında herhangi bir semptomun olmadığı durumlarda sistemik JİA tanısı koymak zordur. Bu hastalar malignite, inflamatuvar barsak hastalığı, diğer bağ dokusu hastalıkları ve vaskülitler açısından değerlendirilmelidir (Martini ve ark 2022).

Sistemik JİA'lı hastaların yaklaşık %10'unda hastalığın başlangıcında makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişebilir (Barut ve ark 2015). Sistemik JİA hastalarında MAS gelişimine yatkınlık, primer hemofagositik lenfohistiyositozda (HLH) görülen sitolitik yolak defektleriyle ilişkili olabilir. Bu hastalarda HLH ilişkili genlerde (PRF1, MUNC13-14, LYST, STXBP) heterozigot mutasyonlar ve proinflamatuvar sitokin seviyelerinde artış görülmüştür (Zhang ve ark 2008, Vastert ve ark 2010, Kaufman ve ark 2014). Aynı zamanda Epstein Barr Virüsü gibi viral enfeksiyonlar, non-steroid anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ) kullanımı, altın preparatları ve sülfosalazin gibi ilaçlar MAS gelişiminde rol oynar (Ravelli ve ark 2015). MAS hayatı tehdit edici bir durumdur. Mortalite oranı %8-22 arasında değişmektedir. MAS'da dirençli ateş, purpura, mukozal kanamalar, lenfadenopati, hepatosplenomegali, santral sinir sistemi tutulumu ve çoklu organ yetmezliği bulguları görülür (Barut ve ark 2015). Sistemik JİA'da görülen MAS laboratuvar tanı kriterleri Tablo 2.3'de gösterilmiştir (Ravelli ve ark 2016).

Tablo 2.3 MAS laboratuvar tanı kriterleri

Ferritin >684 ng/ml olması ve aşağıdakilerden ikisinin varlığı,

- Trombosit sayısı $\leq 181 \times 10^9$ U/L
- Aspartat aminotransferaz >48 U/L
- Trigliserid >156 mg/dl
- Fibrinojen ≤ 360 mg/dl

Bu laboratuvar bozukluklarının başka durumlarla açıklanamaması

MAS acil tedavi gerektiren bir komplikasyondur. Tedavide yüksek doz metil prednisolon, siklosporin, anti IL-1 ajanları kullanılmaktadır (Ravelli ve ark 2014).

2.2.2 Oligoartritiküler JİA

Oligoartritiküler JİA, 16 yaşından önce başlayan, en az 6 hafta süren, etiyojisi bilinmeyen, hastalığın ilk 6 ayında dört veya daha az eklemden kronik inflamatuvar artrit olarak tanımlanır (Martini ve ark 2022). Dışlama kriterleri Tablo 2.4'de gösterilmiştir (Ravelli ve ark 2005).

ILAR sınıflamasına göre oligoartritiküler JİA, persistan ve yayılan (ekstended) olmak üzere ikiye ayrılır. Persistan oligoartritiküler JİA'da dört veya daha az eklem tutulumuyla karakterizedir. Yayılan oligoartritiküler JİA ise ilk 6 aydan sonra dörtten fazla eklem tutulumu olmasıyla kendini gösterir (Petty ve ark 2021).

Tablo 2.4 Oligoartriküler JİA dışlama kriterleri

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

HLA: İnsan lökosit antijen
RF: Romatoid faktör

Oligoartriküler JİA, gelişmiş ülkelerde çocuklarda en sık görülen kronik artritir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da tüm JİA hastalarının %50-80'ini bu grup oluşturmaktadır. En çok 1-3 yaş arasında ve kız cinsiyette erkeklere göre 3 kat daha fazla görülür. Özellikle 6 yaşından küçük kız çocuklarında kronik oligoartritin en sık sebebi oligoartriküler JİA'dır (Petty ve ark 2021).

Oligoartriküler JİA'nın etiyojisi kesin olarak bilinmemekle beraber; immünolojik, genetik ve çevresel etkenler suçlanmaktadır. HLA DR-5 ve HLA DR-8 alelini taşıyanların hastalığa daha yatkın olduğu bildirilmiştir. Oligoartriküler JİA'lı hastaların %60-65'inde, özellikle kızlarda ve üveiti olanlarda ANA pozitifliği, RF negatifliği görülmektedir (Oen ve ark 2010).

Oligoartriküler JİA'lı hastalarda sistemik bulgular, ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi semptomlar nadirdir. Üveit dışında diğer eklem harici tutulumlar da nadiren görülür. Artrit sinsi veya ani başlangıçlı olabilir. Şikayetler genellikle istirahat sonrası topallama ile başlar. Eklemde şişlik, ısı artışı gibi artrit bulguları görülür. Daha çok alt ekstremitte eklemlerinden diz ve ayak bileği asimetrik olarak tutulur. Kalça eklemi nadiren tutulur. Tek eklem tutulumu da görülebilir (Anthony ve ark 2007).

Oligoartriküler JİA'da en sık tutulan eklem, diz eklemi, ikinci sıklıkta ise ayak bileğidir. El, ayak interfalangeal eklemleri, dirsekler, el bilekleri, kalça ve temporomandibular eklem tutulumu nadiren görülmektedir (Prakken ve ark 2011).

Hastaların %20'sinde üveit gelişir ve genellikle asemptomatik seyreder. Üveit, ANA pozitifliği olanlarda ve altı yaşından küçük kız hastalarda daha sık görülmektedir (Saurenmann ve ark 2010).

Oligoartiküler JİA'lı hastaların yaklaşık üçte birinde ekstended oligoartiküler JİA gelişir. Bu hastaların %30'unda tutulan eklem sayısı tanıdan sonraki ilk iki yılda artış gösterir. Ayak bileği, el bileği ve parmak eklemlerinde tutulum olması, simetrik artrit olması, ANA pozitifliği ve ESH yüksekliği ekstended oligoartiküler JİA için risk faktörleridir. Bu grubun prognozu daha kötüdür (Crayne ve Beukelman 2018).

Oligoartiküler JİA'da tedavinin amacı, eklemdeki inflamasyon bulgularının düzeltilmesidir. Hastada kalça, servikal omurga, el bileği, ayak bileği tutulumu, ESH/CRP yüksekliği, eklem hasarının radyolojik bulguları, eklem kontraktürleri gibi kötü prognoz kriterleri yoksa, orta hastalık aktivitesi gibi değerlendirilir. Bu hastalarda NSAİİ tedavisi kullanılabilir. Sekiz haftada inflamasyon kontrol altında değilse ve/veya kötüleşme varsa intraartiküler steroid (İAS) tedavisi önerilmektedir. Orta ve ağır hastalık aktivitesi olan ve kötü prognoz kriterleri taşıyan hastalarda, başlangıç tedavisi olarak İAS verilebilir. NSAİİ ve İAS tedavi yanıtı genellikle iyidir. Sekiz hafta NSAİİ ve İAS tedavisinden fayda görmemiş hastalara ve ekstended oligoartiküler JİA'lılara, metotreksat tedavisi başlanması önerilmektedir (Beukelman ve ark 2011).

Oligoartiküler JİA prognozu son 10-15 yılda önemli ölçüde iyileşmiştir. İlaç tedavileri, fizik tedavi yöntemleri ve özellikle İAS tedavisi ile eklem kontraktürlerinin sıklığı azalmıştır fakat bu hastalarda üveit hâlâ önemli bir sorun oluşturmaktadır. Bununla beraber oligoartiküler JİA'da üveit sıklığının ve şiddetinin azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (Heiligenhaus ve ark 2007).

2.2.3 RF Negatif Poliartiküler JİA

Çocukluk çağı kronik artritleri içinde, hastalığın ilk 6 ayında beş ve üzeri eklem tutulumu, poliartiküler JİA olarak tanımlanır. ILAR sınıflamasına göre, hastalığın seyri esnasında en az 3 ay ara ile yapılan iki testte, RF pozitif veya negatif olmasına göre iki alt gruba ayrılır (Petty ve ark 2021). Tablo 2.5'de RF negatif poliartiküler JİA alt gruplarının tanı kriterleri ve dışlama kriterleri belirtilmiştir (Petty ve ark 2004)

Tablo 2.5 RF negatif poliartiküler JİA için ILAR tanı ve dışlama kriterleri

Tanı kriterleri

- Hastalığın ilk 6 ayında beş veya daha fazla eklem tutulumu olması
- Romatoid faktör negatif olan artrit olması

Dışlama kriterleri;

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

HLA: İnsan lökosit antijen

RF: Romatoid faktör

Gelişmiş ülkelerde oligoartiküler JİA daha sık görülürken, gelişmekte olan ülkelerde poliartiküler JİA daha sık görülmektedir. Poliartiküler JİA, tüm JİA olgularının yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır ve bunların yaklaşık %85'inde RF negatif saptanmaktadır (Saurenmann ve ark 2007). Türkiye'de ise 2008 ve 2015 yıllarında yapılan iki çalışmada JİA'lı hastaların %37 ve %42'sinin poliartiküler JİA olduğu bildirilmiştir (Yılmaz ve ark 2008, Şen ve ark 2015). Hastalık 1-3 yaş arasında ve adolesan dönemde pik yapar. Kızlarda görülme sıklığı, erkeklerden dört kat daha fazladır. Erken başlangıçlı RF negatif poliartiküler JİA'lı hastalarda, ANA pozitifliği daha sık görülür ve bu hastalar iridosiklit açısından yüksek risklidir (Angeles-Han ve ark 2015).

Poliartiküler JİA etiyojisinde, genetik yatkınlık ve henüz tanımlanmamış eksojen faktörler suçlanmakla birlikte etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Çevresel faktörlerin, genetik yatkınlığı olan bireylerde artriti tetiklediği düşünülmektedir (Petty ve ark 2021).

RF negatif poliartiküler JİA'da ekstra artiküler bulgular nadirdir. Sabah tutukluluğu, akut hastalık bulgusudur ve süre olarak gün boyu devam edebilir. İntraartiküler sıvı artışına bağlı eklem şişliği görülebilir. RF negatif poliartiküler JİA, RF pozitif poliartiküler JİA'ya göre daha az sayıda ve asimetrik eklem tutulumu ile görülür (Petty ve ark 2021). Genellikle diz, el-ayak bileği, dirsek gibi eklemler etkilenir. Servikal eklem ve temporomandibuler eklem tutulumu da sıktır. Başlangıçta birkaç eklem tutulumu

şeklinde başlayıp, zamanla poliartrit şeklini alır. Elin küçük eklemlerinin ve ayak bileği ekleminin simetrik tutulumu karakteristiktir (Crayne ve Beukelman 2018).

Hastalık ilerledikçe halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı, kas kitlesinde azalma görülebilir (Schanberg ve ark 2005). Kronik inflamasyona bağlı olarak orta derecede kronik hastalık anemisi görülebilir. Üveit sıklığı diğer alt gruplara göre daha azdır. Ancak erken başlangıçlı poliartriküler JİA'da görülme riski daha fazladır (Sabri ve ark 2008).

RF negatif poliartriküler JİA hastalarında, diğer romatolojik hastalıklar, enfeksiyonlar, maligniteler, metabolik ve genetik hastalıklar dışlanmalıdır (Crayne ve Beukelman 2018).

RF negatif poliartriküler JİA tedavisi, çok yönlü yaklaşım gerektirir. Ana tedavi erken farmakoterapiye başlanması, fiziksel aktivitenin artırılması, stresin azaltılması ve sağlıklı yaşam tarzının teşvik edilmesidir. Başlangıç medikal tedavisi olarak NSAİİ'ler önerilmektedir (Giancane ve ark 2016). Oligoartiküler JİA'dan farklı olarak tutulan eklem sayısının fazla olması, akut faz reaktanlarının yüksek olması durumunda agresif tedavi gereksinimi önerilmektedir (Beukelman ve ark 2011). Bununla birlikte düşük hastalık aktivite skoruna sahip hastalarda bile 6 hafta içinde hastalık kontrol altına alınamıyorsa NSAİİ'lere metotreksat tedavisi eklenmelidir. Metotreksat ile kontrol altına alınamayan durumlarda biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (Ringold ve ark 2014).

2.2.4 RF Pozitif Poliartriküler JİA

RF pozitif poliartriküler JİA en az 3 ay ara ile iki kez bakılan RF'nin pozitif olması ile tanımlanır. Tüm JİA hastalarının %5-10'nu oluşturur. Serolojik ve immünolojik olarak erişkin tip romatoid artrite benzer. Bu nedenle RF pozitif poliartriküler JİA genellikle erişkin tip RF pozitif romatoid artrit eşdeğeri olarak kabul edilir (Petty ve ark 2021). Poliartriküler JİA'nın, ILAR tanı kriterleri ve dışlama kriterleri Tablo 2.6'da gösterilmiştir (Petty ve ark 2004).

Ortalama başlangıç yaşı 9-11 yaş olup, sekiz yaşından önce nadirdir. Görülme sıklığı kızlarda erkeklere göre dört kat daha fazladır (Harrold ve ark 2013).

Tablo 2.6 RF pozitif poliartiküler JİA için ILAR tanı ve dışlama kriterleri

Tanı kriterleri;

- Hastalığın ilk 6 ayında beş veya daha fazla eklem tutulumu olması
- En az 3 ay ara ile en az iki kez romatoid faktör pozitif olan artrit olması

Dışlama kriterleri;

- Hastada veya birinci derece akrabalarda psöriazis öyküsü
- 6 yaşından büyük HLA-B27 pozitif olan erkek hastalar
- Ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, sakroileit ile birlikte inflamatuvar bağırsak hastalığı, Reiter sendromu, akut anterior üveit veya birinci derece akrabalarda bu hastalıklardan birinin varlığı
- En az iki ay ara ile en az iki kez romatoid faktör negatif olması
- Sistemik artrit varlığı

HLA: İnsan lökosit antijen

RF: Romatoid faktör

Hastalığın aktif döneminde yorgunluk ve kilo kaybı görülür ancak ateş nadirdir. Üveit sıklığı diğer alt gruplara göre daha azdır (%1,4-4,5) (Angeles-Han ve ark 2013). Hastaların %42-56'sında da ANA pozitifliği görülür (Oen ve ark 2010). Başvuruda tipik olarak el ve ayak küçük eklemlerinin simetrik tutulumu görülür. Başlangıç döneminde diz, dirsek gibi büyük eklemlerle küçük eklemler birlikte tutulabilir. Torasik, lomber vertebra ve sakroiliak eklem genellikle etkilenmez (Ringold ve ark 2014). Olguların yaklaşık %30'unda subkutan nodüller görülür. Nodüllerin yerleşimi genellikle hastalığın ilk bir yılında olekranonun distalinde olmaktadır. Bununla beraber basınç noktalarında ve fleksör tendon kılıflarında görülebilir. Nodüller sert, mobil ve hassastır. Subkutan nodüllerin varlığı kötü prognoz göstergesidir (Martini ve ark 2022).

Kötü prognozlu olması nedeni ile genelde agresif tedavi tercih edilir. Kontrendikasyon yoksa hastalara, tanıda NSAİİ ve hastalık modifiye edici ilaçlar birlikte başlanmalıdır. Yüksek veya orta hastalık aktivitesinin devam etmesi, biyolojik ajan başlanma endikasyonunu oluşturur. İAS tedavi rejiminin erken döneminde büyük ve ağrılı eklemler için önerilmektedir (Beukelman ve ark 2011).

2.2.5 JPSA

JPSA, artrit ve psöriazis veya artritle birlikte daktilit, tırnaklarda çukurlaşma/onikolizis, birinci derece akrabalarda psöriazis benzeri bulgulardan en az

ikisinin olması durumu olarak tanımlanır (Martini ve ark 2022). Tablo 2.7'de ILAR'a göre JPSA dışlama tanı kriterleri gösterilmiştir (Petty ve ark 2004).

Tablo 2.7 JPSA için dışlama kriterleri

-
- HLA-B27 pozitif olan erkeklerde 6 yaşından sonra başlayan artrit,
 - Ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile birlikte sakroileit, reaktif artrit, akut anterior üveit veya birinci derece akrabalarda bu hastalıklardan birinin öyküsü
 - RF pozitifliği
 - Sistemik JİA
 - ≥ 2 JİA kategorisine dahil olan artrit
-

HLA: İnsan lökosit antijen
RF: Romatoid faktör

JPSA insidansı ve prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte tüm JİA olgularının yaklaşık %5-10'unu oluşturmaktadır. JPSA okul öncesi ve okul döneminde pik yapar. Bir yaşından önce nadir görülür. Kızlarda sıklığı daha fazladır (Flatø ve ark 2009, Butbul Aviel ve ark 2013).

JPSA, klinik olarak heterojen bir hastalıktır. Bu hastalarda daktilit ve ANA pozitifliği sıktır. Erken başlangıçlı JPSA, oligoartiküler JİA ile benzerlik gösterir. Bu hastalarda daktilit ve küçük eklem tutulumu uygun tedavi edilmediği takdirde poliartiküler hastalığa ilerleyebilmektedir. İleri yaşta pik yapan grupta ise cinsiyet farkı olmayıp yetişkin psöriatik artrit ile benzerlik gösterir (Stoll ve ark 2006).

JPSA'da eklem tutulumu %60-80 oranda görülür. Çoğu zaman küçük eklemleri tutan asimetrik oligoartrit şeklindedir. Uygun tedavi edilmeyen hastalarda poliartiküler progresyon sıktır (Ravelli ve ark 2015).

Distal interfalangeal eklem tutulumu JPSA için karakteristiktir. Genellikle bir veya birkaç parmağın hem metakarpofalangeal hem proksimal interfalangeal hem de distal interfalangeal eklemi tutulur. Genellikle "sosis parmak" görüntüsü görülür. Hastaların %20-30'da bu klinik tablo vardır. Etkilenen parmak tırnaklarında noktasal çukurlaşma, renk değişikliği, subungal hiperkeratoz ve onikoliz gibi değişiklikler görülür. Bu değişiklikler hastaların yaklaşık %50-80'inde görülür (Nigrovic ve ark 2016).

Psöriazisin tipik deri bulguları hastaların %40-60'ında görülmektedir. Genellikle psöriazis plakları, klasik vulgaris şeklinde olup, eklemlerin dış ekstansor yüzünde, kulak arkasında, perine ve saçlı deride bulunmaktadır (Flatø ve ark 2009). Hastaların yaklaşık

yarısında ANA pozitifliği saptanır. ANA pozitif olgularda üveit daha sıktır. Üveit %15 oranında görülmektedir (Ravelli ve ark 2015).

2.2.6 EİA

EİA, hem JİA hem de juvenil spondiloartropati özelliklerini taşır (Prakken ve ark 2011). Tablo 2.8’de ILAR sınıflandırmasına göre entezit ilişkili artrit tanı ve dışlama kriterleri verilmiştir (Petty ve ark 2004).

Tablo 2.8 EİA için ILAR tanı ve dışlama kriterleri

Artrit ve entezitin birlikte bulunması

Artrit ya da entezitle birlikte aşağıdakilerden en az ikisinin olması

- Sakroiliyak eklem hassasiyeti ve/veya inflamatuvar lumbosakral ağrı
- HLA-B27 pozitifliği
- Ailede birinci derece akrabalarda HLA-B27 pozitifliği ile ilişkili hastalık (ankilozan spondilit, entezit ilişkili artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile birlikte sakroileit, reaktif artrit)
- Akut semptomatik anterior üveit
- >6 yaş erkekte artrit olması

Dışlama kriterleri:

- Hastada veya birinci derece akrabalarında psöriazis varlığı, RF pozitifliği, Sistemik JİA varlığı

HLA: İnsan lökosit antijen
RF: Romatoid faktör

JİA’lı çocukların %8,6-18,9’da EİA olduğu bildirilmektedir (Şen ve ark 2015, Demirkaya ve ark 2011). Erkeklerde 10 ile 13 yaş arasında daha sık görülür (Petty ve ark 2021). Karakteristik özellikleri RF ve ANA negatif olması ayrıca entezit ile alt ekstremitelerde artrit olmasıdır (Weiss ve ark 2012).

Hastaların yaklaşık %60-80’de entezit eşlik eder. Entezit en sık aşil tendonunda ve tarsal bölgededir. Diz, ayak ve topuk ağrısı sıktır (Weiss ve ark 2011). Artriti, ateşli hastalıklar veya travma tetikleyebilir. Başlangıç döneminde en sık diz eklemi, metatarsal eklemler ve ayak bileği tutulurken, hastalığın ilerleyen döneminde bu eklemlere ilaveten kalça ve lumbosakral vertebra eklemleri de tutulur. Periferik eklem tutulumu sıklıkla asimetriktir ve oligoartiküler tiptedir (Pagnini ve ark 2010).

Vertebra ve sakroiliyak eklem tutulumu hastalığının başlangıcında nadir görülür ancak ilerleyen 5-10 yıl içinde ortaya çıkar (Tse ve ark 2012). Üveit, aort yetmezliği, kalp blokları, immünoglobülin-A nefropatisi EİA'ya eşlik edebilir. Akut semptomatik üveit, EİA olgularının %10-20'sinde, genellikle tek taraflı ve ataklar şeklinde görülür. Akut anterior üveitin, HLA-B27 pozitif olan hastalarda gelişme riski daha yüksektir. Hastaların yaklaşık %60-80'inde HLA-B27 pozitifliği görülür ve kötü prognozu gösterir (Sabri ve ark 2008)

Başlangıç tedavisinde farmakolojik olarak NSAİİ'ler kullanılmaktadır (Wanders ve ark 2005). Kortikosteroidler şiddetli hastalığı olanlarda kısa süreli kullanılır. Büyük eklemlere İAS uygulanabilir. EİA tedavisinde TNF inhibitörleri etkilidir. TNF inhibitörlerinin hastalık modifiye edici ilaçlara dirençli periferik hastalıkta veya aksiyel hastalıkta kullanılması önerilmektedir (Tse ve ark 2012).

EİA'in prognozu değişkenlik gösterir. Artrit tekrarlayabilir, tam ya da parsiyel remisyon görülebilir. Eklemlerde sekel oluşma oranı diğer JİA tiplerine göre oldukça düşüktür. Yapılan çalışmalarda hastaların %44'ünün remisyona girdiği, %40'ında ise 10 yıl içerisinde ankilozan spondilit geliştiği bildirilmektedir (Colbert 2010).

2.2.7 Sınıflandırılmayan Artritler

Diğer kategorilere ILAR sınıflamasına göre girmeyen artrit grubudur. Sıklığı %13 ile %50 arasında değişmektedir. Bu farklılığın sebebi ILAR kriterlerinin uygulamasındaki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Pek çok pediatrik romatolog bu 20 yıllık süre içinde ILAR kriterlerinin tekrar gözden geçirilmesi konusunda hemfikirdir (Martini ve ark 2019).

2.3 JİA Epidemiyolojisi

JİA'nın insidans ve prevalansı, etnik köken, genetik ve çevresel faktörlere göre değişkenlik gösterdiği için tam olarak bilinmemektedir (Petty ve ark 2021).

JİA insidansı, genel olarak 1,6-23/100.000 oranında, prevalans 3,8-400/100.000 olarak bildirilmiştir (Thierry ve ark 2014). Gelişmiş ülkelerde en sık görülen oligoartiküler JİA'dır. RF pozitif poliartiküler JİA daha az sıklıkta görülür (Petty ve ark 2021).

2.4 JİA Etiyolojisi

JİA'nın etiyolojisi kesin olarak bilinmemektedir. JİA, multifaktorial bir hastalık olup alt tiplerine göre etiyolojik faktörler değişkenlik göstermektedir (Petty ve ark 2021).

Otoantikolar, oligoartritte ve RF pozitif poliartritte yaygındır. EİA, RF negatif poliartrit ve psöriatik artritte, otoantikör oluşumu daha nadir görülür. EİA'da hastalığın etiopatogenezi, HLA-B27 ile ilişkilendirilmiştir. Sistemik JİA için otoinflamatuvar hastalık mekanizması ve genetik yatkınlık ön plandadır (Hersh ve ark 2015).

Tüm JİA alt gruplarında asıl patoloji doğal ve kazanılmış immün sistemin rol aldığı kronik inflamasyondur. Kronik inflamasyonu etkileyen epigenetik faktörlerin, immün sistem üzerinden hastalık oluşumunu tetikleyebileceği düşünülmektedir (Hersh ve ark 2015). Fakat epigenetik mekanizmaların etkilerine dair yeterli araştırma yapılmamıştır. Bununla birlikte cinsiyet, alt gruplardaki başlangıç pik yaşlarının farklı olması, ekstra artiküler komplikasyonların birlikte görülebilmesi etiyojik faktörlerin çeşitliliğini destekleyen bulgulardır (Bottini ve ark 2013).

2.4.1 Enfeksiyonlar

Etiyolojide en çok üzerinde durulan çevresel faktör enfeksiyonlardır. Enfeksiyonlar, özellikle genetik yatkınlığı olan bireylerde, artriti tetiklediği düşünülmektedir. Viral enfeksiyonlar sonrası artrit sık olup genellikle kendini sınırlamaktadır. Perinatal influenza ve parvovirüs B19 enfeksiyonlarının, ilerleyen dönemde görülen artrit ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Gonzalez ve ark 2007).

İnsan immün yetmezlik virüsü (HİV) ile enfekte çocuklarda, özellikle oligoartrit, RF negatif poliartrit ve spondiloartrit olmak üzere kronik artritler saptanmıştır (Chinniah ve ark 2005). Epstein-Barr virüsü, persistan rubella enfeksiyonu, sitomegalovirus, herpes simpleks virüsü, T hücre lenfotropik virüsü ile kronik artrit arasında ilişki olduğu düşünülmektedir. Özellikle kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı sonrası artrit bulgularının görülmesi artrit etiolojisinde viral enfeksiyonların rolünü desteklemektedir (Heijstek ve ark 2013).

2.4.2 İmmünojik Faktörler

İmmün regülasyonun bozulması, anormal sitokin salınımı ve genetik polimorfizmler, immün mekanizmaların JİA etiolojisinde önemli olduğunu düşündürmektedir. Spesifik immün yetmezliklerle artrit ilişkisi, bu hipotezi

desteklemektedir. Hipergamaglobulineminin, immun komplekslerin, ANA, RF ve diğer otoantikörlerin varlığı hastalığın bir otoimmun hastalık olduğunu desteklemektedir (Petty ve ark 2021).

2.4.3 Genetik Faktörler

Ailesel kronik artrit nadir görülür. JİA'nın genetik geçişini destekleyecek araştırmalar daha çok ikizler üzerinde yapılmıştır. Tek yumurta ikizlerinde %44 olan JİA görülme sıklığı, çift yumurta ikizlerinde %4'dür (Hersh 2015).

Hem JİA yatkınlığına hem de fenotip üzerine etkili gen bölgeleri poligeniktir. HLA-1, HLA-2 genleri, protein tyrosine phosphatase non receptor type 2-22 (PTPN-2, PTPN-22) genleri ve interlökin-2 receptor alpha (IL-2RA) genleri risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Belirli HLA alt tipleri bazı JİA alt gruplarında daha yaygın saptanmaktadır. HLA-DR4 sistemik ve poliartiküler JİA'da, HLA-DR8, HLA-D5, HLA-D7 oligoartiküler JİA'da daha siktir. HLA-B27'nin EİA ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Angeles-Han ve ark 2010). Down sendromu, Turner sendromu, DiGeorge sendromu gibi bazı genetik hastalıkların da JİA ile ilişkisi gösterilmiştir (Roizen ve ark 2014).

2.4.4 Diğer Faktörler

Çocuklarda eklem travmalarının eklemde inflamasyona neden olduğu ve bunun kronik inflamasyona dönüştüğü düşünülmektedir. JİA'nın diz eklemde sık görülmesi bunu destekleyen bir bulgudur. Yapılan çalışmalar stresli yaşam koşullarının, çocuklarda artrit gelişiminde rolü olduğunu göstermiştir (Neufeld ve ark 2013).

2.5 JİA Patogenezi

Hastalığın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. JİA'ya duyarlı olanlarda antijenik bir uyarıcı süreci başlatmaktadır. Antijenlerin yapısı tam olarak anlaşılamamakla birlikte ısı şok proteini ve kollajen-2'nin önemli olduğu bulunmuştur. Antijen sunan hücreler (makrofajlar ve dendritik hücreler) yabancı antijenleri, majör histokompatibilite kompleksi-II (MHC-2) ile birlikte T lenfositlere sunarak hücrel immün yanıtı başlatır. Yardımcı T hücreleri (TH), kronik artrit oluşmasında rol oynamaktadır (Hersh ve ark 2015).

Aktive T hücreleri sinoviyal sıvıda seçici olarak birikir. TH-1 hücreleri, gecikmiş hipersensitivite reaksiyonuyla inflamasyona neden olur. Bu hücreler IL-1 ve interferon gama salgılamasına neden olurlar. TH-2 ise monosit aktivasyonunun baskılanmasında ve TH-

1 hücreleri ile ilişkili enflamasyonun azaltılmasında görev alır. TH-2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 salınımına neden olur (Petty ve ark 2021).

İmmünolojik olayları başlatan uyarı tam olarak bilinmemektedir. Antijenler MHC-II taşıyan hücreler tarafından yardımcı T lenfositlerine sunulur ve aktivasyon meydana gelir. Salınan interferon gama (IFN- γ) makrofajları uyarır. İnflamasyon bölgesinde yoğunlaşan yardımcı T lenfositler, B lenfositler, polimorf nüveli lökositler ve makrofajlar, kırık ve kemik hasarına neden olan sitokin ve kemokinlerin salınmasına neden olur. Anjiyogenik kemokinlerin, vasküler endotelial büyüme faktörünün ve osteopontinin üretimindeki artma sonucunda endotelial hiperplazi, sinovial hiperplazi, villöz hipertrofi, subsinovial dokularda hiperemi ve ödem oluşur. Oluşan sinovit ilerleyici erozyona, kırık destrüksiyonuna ve pannus formasyonuna yol açarak kemik yıkımı ile sonuçlanır (Mijnheer ve ark 2019).

2.6 JİA Klinik Semptomları ve Bulguları

2.6.1 Genel Semptomlar

Aktif JİA'lı çocuklarda yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı ve büyüme geriliği görülebilir. Yorgunluk hafif ve sınırlı artritte seyrek görülür ama sistemik ve poliartiküler JİA'da özellikle hastalığın aktif döneminde yaygın bir semptomdur. Gece olan ağrılar, uyku bozukluklarına neden olup yorgunluğu arttırabilir (Petty ve ark 2021).

Sistemik JİA'da iştahsızlık, kilo kaybı ve büyüme geriliği daha fazla görülmektedir. İştahsızlık NSAİİ kullanımına bağlı gastrik irritasyon ve metotreksata bağlı bulantı nedeniyle de olabilir. Kilo kaybı aktif hastalığı, aynı zamanda inflamatuvar barsak hastalığı, çölyak hastalığı ile ilişkili hastalıkların varlığına da işaret edebilir (Petty ve ark 2021).

Ağrı aktif artrit sıklıkla görülen bir semptomudur. Eklemlerde ve hipertrofik sinovial sıvıda hissedilen ağrı veya gerginlik genellikle hafif veya orta düzeydedir. Eklem hareketleri ağrıyı arttırır. Kemik ağrısı ve/veya hassasiyeti, artrit özelliği değildir. Kemik ağrısının olması malignite, enfeksiyon veya kronik non bakteriyel osteomyeliti akla getirmelidir (La Hausse de Lalouvière ve ark 2014).

JİA'lı çocuklarda on beş dakikadan uzun süren sabahları olan eklem tutukluluğu görülebilir ve bu inflamasyonun ciddi olduğunu gösterir. Eklem tutukluluğu, gün içinde giderek azalmakta olup patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir (Ravelli ve ark 2007).

Aktif artritli eklemlerde enflamasyonun ana semptomları; şişlik, ağrı, ısı artışı, fonksiyon kaybı ve bazen de eritemdir. Eklem şişliği periartiküler yumuşak doku ödemi, intraartiküler efüzyon veya sinoviyal membran hipertrofisi sonucu oluşur. Eklemler genellikle sıcaktır ancak eritem neredeyse hiç görülmez. Buna karşın akut romatizmal ateş, septik artrit ve reaktif artritlerin bazılarında eklemler eritemlidir (Anthony ve ark 2007).

JİA'da herhangi bir eklem etkilenebilir, ancak büyük eklemlerin (dizler, el- ayak bilekleri, dirsekler, kalça eklemleri) tutulumu daha sıktır. Özellikle poliartiküler başlangıçlı JİA'da el ve ayakların küçük eklemleri sık tutulur. Temporomandibuler eklem, servikal, torasik, lumbo-sakral eklemlerin tutulumları asemptomatik olabilir. Nadirde olsa sakroiliak eklem tutulumu saptanabilir ve juvenil ankilozan spondilit ile ayırıcı tanı gerektirir (La Hausse de Lalouvière ve ark 2014).

JİA'lı hastalarda tenosinovit sık karşılaşılan bir bulgudur. Genellikle klinik yakınma oluşturmaz. El ve ayakların dorsal yüzlerinin ekstensör tendon kılıfı, posterior tibial tendon, enflamasyonu daha sık görülür (Petty ve ark 2021).

Kronik artritli çocuklarda kemik kitlesinde azalma görülür. Bunun fiziksel inaktivite, inflamatuvar sitokinler, kötü beslenme, D vitamini eksikliği sonucu geliştiği düşünülmektedir. Bu hastalar erken osteoporoz ve yetişkin dönemde kemik kırıkları açısından risk altındadırlar (Burnham 2012)

2.6.2 Eklem Dışı Semptomlar

2.6.2.1 Deri ve Deri Altı Nodülleri

JİA'lı hastaların yaklaşık %5-10'unda özellikle RF pozitif poliartiküler JİA'da görülen subkutan romatoid nodüller kötü prognozu gösterir. Genellikle basınç bölgelerinde (proksimal ulna, aşil tendonu) görülür. Artritli çocukların bazılarında bir veya birkaç ekstremitede subkutan, asimmetrik, ağrılı ve nedeni bilinmeyen lenf ödem görülebilir (Petty ve ark 2021).

2.6.2.2 Lenfadenopati

JİA'da özellikle sistemik başlangıçlı tipinde %70 oranında anterior servikal, aksiller veya ingüinal bölgelerde lenfadenopati görülür. Lenfoma ile karışabilir (Petty ve ark 2021).

2.6.2.3 Kas Tutulumu

Artritli eklem çevresindeki kaslarda atrofi ve güçsüzlük olabilir. Bunun sonucunda kaslarda ve tendonlarda kısalma ve uzun dönemde kontraktürler görülebilir. Diz eklem artritinde vastus medialiste, ayak bileği tutulumunda baldır kaslarında, sakroileitte gluteal ve uyluk kaslarında, el bileği artritinde önkol kaslarında atrofi görülür (Petty ve ark 2021).

2.6.2.4 Gastrointestinal Tutulum

JİA'da splenomegali, orta ve ileri derecede hepatomegali görülebilir. Otoimmün hepatit gelişebilir. Kronik hepatit gelişmesi beklenmez (Petty ve ark 2021).

2.6.2.5 Perikardit

JİA'da perikardiyal tutulum yaklaşık %5-10 oranında görülür. Perikardit ve perikardiyal efüzyon özellikle sistemik JİA'da sıktır. Perikardit, artrit gelişiminden önce veya hastalığın herhangi bir döneminde gelişebilir. Birçok vaka asemptomatiktir. Nadiren miyokardit ve endokardit görülebilir (Petty ve ark 2021).

2.6.2.6 Böbrek Tutulumu

JİA hastalarında, intermittan proteinüri ve hematüri görülebilir. NSAİİ gibi kullanılan ilaçlara bağlı, böbrek hasarı gelişebilir (Petty ve ark 2021).

2.6.2.7 Amiloidoz

Sekonder amiloidoz (dokularda serum amiloid A proteini birikimi) JİA'nın nadir fakat önemli bir komplikasyonudur. (Petty ve ark 2021)

2.6.2.8 Endokrin Sistem

JİA, Myastenia gravis, tip 1 diyabet ve otoimmün tiroidit gibi hastalıklarla birlikte görülebilir (Petty ve ark 2021).

2.6.2.9 Üveit

Akut veya kronik non granülomatöz üveit, iris ve silier cismi etkileyen bir enflamasyondur. Tipik olarak ağrı, fotofobi, gözde yaşarma şeklinde kendini gösterir. Akut üveit daha çok EİA'da, kronik üveit ise erken yaşlarda başlayan ANA pozitif oligoartiküler JİA'da sık görülür. Başlangıç sinsi ve asemptomatik olabilir. Asemptomatik olabildiğinden özellikle oligoartiküler JİA'lı çocuklarda rutin göz muayenesi yapılmalıdır (Sen ve Ramanan 2020).

2.7 JİA Tanısı

JİA tanısı, klinik bulgularla konur. Hastalığın spesifik tanı testi yoktur. Laboratuvar testleri klinik tanıyı desteklemek, enflamasyonu kanıtlamak, hastalığın patogenezini anlamak, tedavinin yan etkilerini takip etmek ve prognozu tahmin etmek için kullanılmaktadır (Barut ve ark 2017).

JİA'lı hastalarda lökositoz, trombositoz, ESH ve CRP yüksekliği gibi akut faz yanıtının göstergeleri, hafif ve orta derecede genellikle normokrom, normositer anemi görülebilir. ESH hastalığın aktivitesini değerlendirmede ve hastalığın izleminde önemlidir. ESH >20 mm/saat anlamlı yüksek kabul edilir. CRP genelde hastalığın akut döneminde yüksektir. Yapılan çalışmalarda aktif sinovitin değerlendirilmesinde ESH'nin, CRP'ye göre daha duyarlı olduğu saptanmıştır (Spârchez ve ark 2010).

Enflamasyonun varlığını ya da yokluğunu göstermede, aynı zamanda nüks olasılığını tahmin etmede yaygın olmamakla beraber serum amiloid A veya kalprotektin seviyeleri ölçülmektedir (Rothmund ve ark 2014).

JİA'lı hastaların %5-10'da RF pozitif olarak saptanır. RF pozitifliği çocuklarda kronik artrit dışında birçok hastalıkta görülebilir. RF özellikle ILAR sınıflandırma kriterlerinin önemli bir parametresi ve kötü prognoz göstergesi olarak kullanılmaktadır (Petty ve ark 2021).

ANA, genellikle küçük kız çocuklarında pozitif olarak saptanır. Sistemik JİA ve EİA'lı erkeklerde daha nadirdir. Oligoartritli ve üveiti olan kızlarda sıklık %65-85 arasındadır. Bu nedenle ANA, hastalığın tanısının desteklenmesinde ve üveit açısından risk altında olan hastaların tanımlanmasında önemlidir. Ancak ANA, sağlıklı bireylerde ve diğer kas-iskelet yakınmaları olan çocuklarda da pozitif olabileceği için JİA tanısında anlamlı bir tarama testi değildir (Angeles-Han ve ark 2013).

JİA'lı hastalarda sinoviyal sıvı analizinin tanısasal amaçlı yapılmasına gerek yoktur fakat septik artritlen ayırıcı tanı için yapılabilir. Sinoviyal sıvıda polimorfonükleer ve monokükleer lökosit sayısı artmıştır (Petty ve ark 2021).

2.8 JİA Tedavisi

JİA tedavisi, çocuk romatoloji uzmanı, göz uzmanı, fizik tedavi uzmanı ve çocuk psikiyatristinden oluşan bir ekip tarafından yönetilmelidir. Tedavi, hasta ve aile eğitimi, ilaç tedavisini, fizik tedaviyi ve cerrahi tedaviyi kapsar. Tedavide amaç; ağrının ve

enflamasyonun kontrol altına alınması, remisyonun sağlanması, komplikasyonların önlenmesi, tedaviye bağlı komplikasyonların azaltılması, fiziksel ve psikolojik olarak büyüme-gelişmenin sağlanmasıdır. Tedavi hastalığın alt tipine, prognozuna ve hastanın tedaviye yanıtına göre değişir. Tedavide NSAİİ'ler, kortikosteroidler, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (Kasapçopur ve ark 2015).

2.8.1 NSAİİ

NSAİİ, JİA'nın başlangıç tedavisinde kullanılır. NSAİİ'ler düşük dozlarda analjezik etki gösterirken, yüksek dozlarda anti inflamatuvar etki gösterir. Böylece ağrı ve enflamasyonu kontrol altına alırlar. Sık kullanılan NSAİİ'ler ibuprofen, indometazin, naproksen sodyumdur. Genellikle ikinci bir ilaç ekmeden dört ile sekiz hafta kullanılır. Oligoartiküler JİA'da tek başına remisyon sağlayabilirken, diğer alt gruplarda ek tedavilere ihtiyaç duyulur. Yüksek doz NSAİİ alan hastalar, gastrointestinal kanama, karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından 3-6 aylık aralarla izlenmelidir (Prakken ve ark 2011).

2.8.2 Kortikosteroidler

Kortikosteroidler sistemik ve intraartiküler tedavide kullanılmaktadır. Antiinflamatuvar etkileri kortikosteroidlerin en önemli tedavi edici özelliklerindedir. Fosfolipaz A enzimini inhibe ederek araziidonik asit oluşumunu engeller. Böylece prostoglandin, tromboksan ve prostosiklin oluşumunu önleyerek enflamasyonu baskılar. NSAİİ tedavisine rağmen kontrol altına alınamayan, oligoartiküler JİA'lı hastalarda İAS tedavisi önerilmektedir. İAS tedavisi enfeksiyon, protez, artroskopi, cerrahi girişim uygulanmış hastalarda ve hipersensitivite durumlarında kontrendikedir (Kasapçopur ve ark 2015).

Sistemik bulgular varlığında, MAS tedavisinde ve kronik üveit tedavisinde kortikosteroid tedavisi kullanılır. Yan etki olarak hiperglisemi, hipertansiyon, iyatrojenik Cushing sendromu, katarakt, osteoporoz, enfeksiyonlara yatkınlık ve büyüme geriliği yapabilir (Petty ve ark 2021).

2.8.3 Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar

2.8.3.1 Metotreksat

Metotreksat, folat analogu olup dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür. B ve T lenfosit proliferasyonu, antikör sentezi, lökotrien yapımı ve IL-1, IL-6, IL-8, TNF alfa aktivitesini

inhibe ederek etki gösterir. Sekiz haftalık NSAİİ tedavisine yanıt alınamayan, çok sayıda eklem tutulumu olan ve ileri seviyede eklem disfonksiyonu olan hastalarda tercih edilir. Haftada bir kez uygulanır. Yan etkiler olarak, stomatit, ishal, karın ağrısı, transaminaz yüksekliği yapabilir. Kemik iliği depresyonu ve megaloblastik anemi gelişebilir. En önemli yan etkisi hepatik fibrozistir. Metotreksat kullanan hastalarda aylık karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı yapılması önerilir (Beukelman ve ark 2011).

2.8.4 Biyolojik Ajanlar

JİA'lı hastaların tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar sadece hastalık aktivitesinin baskılanmasında değil, gelişebilecek hasarların önlenmesinde ve hastaların yaşam kalitesinde önemli iyileşmeler sağlamaktadır. Hastalık modifiye edici ilaçlara yanıt vermeyen veya yeterli yanıt alınamayan hastalarda biyolojik ajanlar kullanılır. En sık kullanılan ajanlar, TNF-alfa inhibitörleri (etanersept, infliksimab ve adalimumab), IL-1 inhibitörleri (anakinra, kanakinumab, rilonasept), IL-6 inhibitörleri (tosilizumab) ve rituksimabtır (Vanoni ve ark 2017).

Etanersept, pediatrik kullanımı onaylanan ilk anti-TNF ajandır. Metotreksat tedavisine yanıt alınamayan ekstended oligoartiküler JİA ve poliartiküler JİA'da daha sık kullanılmaktadır. Anti-TNF ajanların çocuklarda toleransı iyidir ancak uzun süreli tedavi alanlarda yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. En sık görülen yan etkileri; enjeksiyon yeri reaksiyonları ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Anti-TNF ilaç kullanan hastalarda, tüberküloz reaktivasyonu bildirilmiştir. Hastalar tedavi öncesinde ve izlemde tüberküloz açısından araştırılmalıdır (Beukelman ve ark 2011, Horneff ve ark 2014).

İnfliksimab, sistemik JİA'da ve konvansiyonel tedaviye dirençli olgularda önerilir. Ankilozan spondilit, JPSA ve üveitte kullanılır. İnfliksimab, üveit tedavisinde etanersepte göre daha etkilidir ancak etanersept ile karşılaştırıldığında yan etkileri daha fazladır (Vanoni ve ark 2017).

Adalimumabın, etanersept ve infliksimaba dirençli hastalarda yararlı olduğu görülmüştür. Diğer tüm anti-TNF ajanlar gibi immünsüpresyon riski taşıdığından hastalarda canlı virüs aşılı rölaf olarak kontrendikedir (Burgos-Vargas ve ark 2015).

Anakinra, IL-1 inhibitörüdür. IL-1, proinflamatuvar prostoglandinler kadar IL-6 ve TNF alfa gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin de üretimini tetikler. Sistemik JİA tedavisinde anakinraya yanıt daha iyidir. En sık görülen yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonudur (Beukelman ve ark 2011, Nigrovic 2014)

Tosilizumab, IL-6 inhibitörüdür. IL-6 bir proinflamatuvar sitokindir ve sistemik JİA'da artar. IL-6'nın artması karaciğerden akut faz reaktanlarının salınımına, B hücrelerin matürasyonuna ve T-hücrelerin aktivasyonuna yol açar. IL-6 düzeyleri ateş, hastalık aktivitesi ve trombosit sayısı ile koreledir. Özellikle yüksek doz steroid ile kontrol edilemeyen sistemik JİA'lı hastalarda kullanılmaktadır (Nigrovic 2014).

Rilonacept, IL-1 tip 1 reseptör blokörüdür (Beukelman ve ark 2011).

Kanakinumab, IL-1 β biyoaktivitesini nötralize etmektedir. İki haftada bir subkutan uygulanır (Nigrovic 2014).

Abatacept, T hücrelerin kostimülasyonunu önler. Anti-TNF α tedavisine cevap alınamayan hastalarda alternatif ilaç olarak kullanılabilir (Beukelman ve ark 2011).

2.9 JİA Prognozu

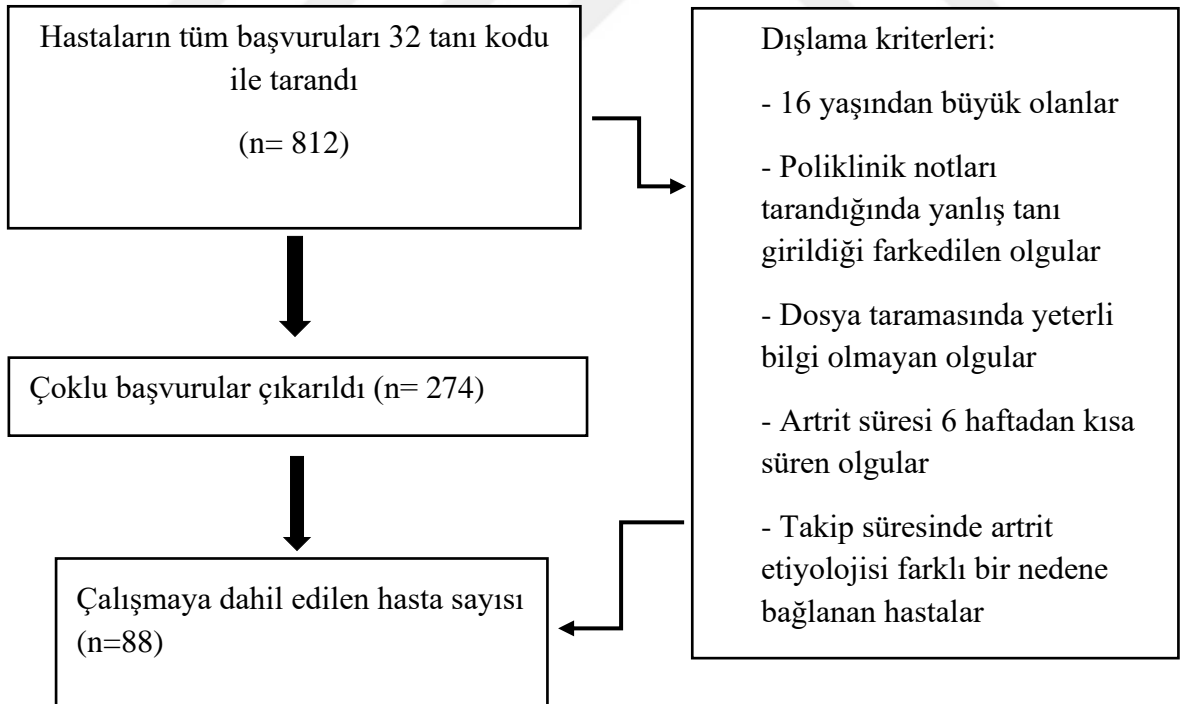
JİA, çocukluk çağında edinilmiş fonksiyon yetersizliklerinin ve yaşam kalitesinde azalmanın önemli nedenlerinden biridir. Hastalık şiddetinin belirlenip, etkin tedavi verilerek ve tedaviye cevap değerlendirilerek komplikasyonlar en aza indirilebilir. Böylece hayat kalitesinin artırılması mümkündür. Uzun süre tedavi edilmeyen hastalarda, hastalığın yıkıcı sonuçlarına gelişmiş ülkelerde nadir olarak rastlansa da bu sonuçlar gelişmekte olan ülkelerde daha yaygın görülmektedir (Petty ve ark 2021).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda takip ettiğimiz JİA hastalarının klinik özellikleri, laboratuvar bulguları, almış oldukları tedaviler, bilgisayar ortamında ve poliklinik dosyaları üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir.

3.1 Vakaların Seçimi

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Polikliniği'nde Ocak 2010 ile Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran ve ILAR sınıflamasına göre JİA tanısı almış hastalar dahil edildi. Çalışma grubunun tespiti için hastanemizin bilgi sistemi kullanılmıştır. Başvurusu olan hastalar, uluslararası hastalık sınıflaması (ICD; International Statistical Classification of Diseases and Related Health Proble) kodlarından M08.01, M08.02, M08.03, M08.04, M08.05, M08.06, M08.07, M08.08, M08.09, M08.2, M08.21, M08.22, M08.23, M08.24, M08.25, M08.26, M08.27, M08.28, M08.29, M08.4, M08.40, M08.41, M08.42, M08.43, M08.44, M08.45, M08.46, M08.47, M08.48, M08.49, M08.8, M08.9 (Jüvenil idiyopatik/romatoid artrit alt grupları) olmak üzere toplam 32 tanı kodu üzerinden incelenmiştir. Toplamda 812 hasta kaydına ulaşılmıştır. Çalışmaya dahil edilen vakalar Şekil 3.1'de gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Çalışma şeması

3.2 İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, SPSS (IBM SPSS Statistics V22.0, SPSS Inc. USA) paket programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi ve Fisher Exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için tip-1 hata düzeyi %5 (p 0,05) olarak kabul edildi.

3.3 Etik Kurul

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığınca 04 Şubat 2022 tarihinde 2022/3647 sayılı kararı ile onaylandı.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Ocak 2010 ile Aralık 2021 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Nefrolojisi polikliniğinde JİA tanısıyla takip edilen 88 hasta retrospektif olarak incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması $8,1\pm 4,3$ yıl olarak saptandı. Hastaların, 36'sı (%40,9) erkek, 52'si (%59,1) kız idi. Hastaların, JİA alt grup dağılımına baktığımızda 31'i (%35,2) sistemik, 35'i (%39,8) oligoartiküler, 19'u (%21,6) poliartiküler, biri (%1,1) psöriatik artrit ve ikisi (%2,3) EİA olarak saptandı. Hastaların JİA alt grup dağılımı ve bu gruplara göre aile öyküsü varlığı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Hastaların JİA alt tiplerine göre cinsiyet ve aile öyküsü dağılımı

Özellikler	Sistemik N= 31 n (%)	Oligoartiküler N= 35 n (%)	Poliartiküler N= 19 n (%)	Entezit ilişkili N= 2 n (%)	Psöriatik artrit N= 1 n (%)	Toplam N= 88 n (%)
Cinsiyet						
Kız	13 (41,9)	24 (68,6)	13 (68,4)	1 (50,0)	1 (100,0)	52 (59,1)
Erkek	18 (58,1)	11 (31,4)	6 (31,6)	1 (50,0)	-	36 (40,9)
Aile öyküsü						
Yok	29 (93,5)	23 (67,5)	13 (68,4)	-	-	65 (73,9)
Var	2 (6,5)	12 (34,3)	6 (31,6)	2 (100,0)	1 (100,0)	23 (26,1)

Hastaların 31'ini (%35,2) sistemik JİA, 57'sini (%64,8) diğer alt gruplar oluşturduğu saptanmıştır. Sistemik JİA'lı hastaların 13'ü (%41,9) kız, 18'i (%58,1) erkek idi. Diğer JİA'lı hastaların ise 39'u (%68,4) kız, 18'i (%31,6) erkekti. Cinsiyet açısından diğer JİA'lılarda kız oranı sistemik JİA'daki hastalara göre yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p=0,016$). Sistemik JİA'lı hastalarda aile öyküsü bulunma oranı %6,5 diğer JİA'lı hastalarda ise %36,8 olarak bulundu. Aile öyküsü diğer alt gruplarda sistemik JİA'ya göre anlamlı yüksek saptandı ($p=0,002$). Sistemik JİA ve diğer JİA alt tiplerinin demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Hastaların başvurularındaki semptom ve bulguları incelendiğinde; 88 hastada (%100) artrit/artralji saptandı. Hastaların 36'sında (%40,9) ateş öyküsü saptandı. Bu hastaların 31'i (%86) sistemik JİA idi. Hastaların 19'unda (%21,6) organomegali (hepatomegali ve/veya splenomegali) saptandı. Yirmi hastada (%22,7) lenfadenopati mevcuttu. Hastaların 11'inde (%12,5) ilk tanı anında ve/veya takibinde üveit saptandı. Hastaların semptom ve bulguları Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2 Sistemik JİA'lı hastaların ve diğer JİA alt tiplerinin demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Özellikler	Sistemik JİA	Diğer JİA	p*
	N=31	N=57	
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Kız	13 (41,9)	39 (68,4)	0,016
Erkek	18 (58,1)	18 (31,6)	
Aile öyküsü			
Yok	29 (93,5)	36 (63,2)	0,002
Var	2 (6,5)	21 (36,8)	

Tablo 4.3 JİA alt gruplarının klinik özellikleri

Özellikler	Sistemik N= 31 n (%)	Oligoartiküler N= 35 n (%)	Poliartiküler N= 19 n (%)	Entezit ilişkili N= 2 n (%)	Psöriatik Artrit N= 1 n (%)	Toplam N= 88 n (%)
Artrit/Artralji	31 (100)	35 (100)	19 (100)	2 (100)	1 (100)	88 (100)
Ateş						
Yok	-	32 (91,4)	18 (94,7)	1 (50)	1 (100)	52 (59,1)
Var	31 (100)	3 (8,6)	1 (5,3)	1 (50)	-	36 (40,9)
Döküntü						
Yok	9 (29)	35 (100)	18 (94,7)	2 (100)	-	64 (72,7)
Var	22 (71)	-	1 (5,3)	-	1 (100)	24 (27,3)
Organomegali						
Yok	12 (38,7)	35 (100)	19 (100)	2 (100)	1 (100)	69 (78,4)
Var	19 (61,3)	-	-	-	-	19 (21,6)
Lenfadenopati						
Yok	13 (41,9)	34 (97,1)	19 (100)	1 (50)	1 (100)	68 (77,3)
Var	18 (58,1)	1 (2,9)	-	1 (50)	-	20 (22,7)
Üveit						
Yok	30 (96,8)	27 (77,1)	17 (89,5)	2 (100)	1 (100)	77 (87,5)
Var	1 (3,2)	8 (22,9)	2 (10,5)	-	-	11 (12,5)

Sistemik JİA'lı hastaların tamamında ateş saptandı. Diğer JİA'lı hastaların beşinde (%8,8) ateş olduğu saptandı. Sistemik JİA'lı hastalarda ateş varlığı diğer alt gruplara göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Sistemik JİA'lı hastaların 22'sinde (%71), diğer JİA'luların ise ikisinde (%3,5) döküntü vardı. Sistemik JİA'lı hastalarda döküntü görülme varlığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Diğer JİA'lı hastalarda organomegali saptanmadı, sistemik JİA'lı hastaların 19'unda (%61,3) organomegali saptandı. Organomegali sistemik JİA'lı hastalarda, diğer JİA alt gruplarına göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Sistemik JİA'luların birinde (%3,2), diğer JİA'luların ise 10'unda (%17,5) üveit saptandı. Diğer JİA'lularında üveit anlamlı yüksek saptandı ($p=0,048$).

Sistemik JİA'lı hastalar ile diğer JİA'larda ANA sonucu açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,085). Sistemik JİA'lıların ve diğer JİA alt tiplerinin semptom ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.4'te verilmiştir.

Tablo 4.4 Sistemik JİA'lıların ve diğer JİA alt tiplerinin semptom ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması

Özellikler	Sistemik JİA	Diğer JİA	p
	N=31	N=57	
	n (%)	n (%)	
Ateş			
Yok	-	52 (91,2)	<0,001*
Var	31 (100,0)	5 (8,8)	
Döküntü			
Yok	9 (29,0)	55 (96,5)	<0,001*
Var	22 (71,0)	2 (3,5)	
Organomegali			
Yok	12 (38,7)	57 (100,0)	<0,001*
Var	19 (61,3)	-	
Üveit			
Yok	30 (96,8)	47 (82,5)	0,048**
Var	1 (3,2)	10 (17,5)	
ANA***			
Negatif	19 (61,3)	24 (42,1)	0,085*
Pozitif	12 (38,7)	33 (57,9)	

*Ki-kare testi

**Fisher-exact test

***ANA: Anti nükleer antikor

Oligoartiküler JİA'lı hastaların 24'ü (%68,6) kız, 11'i (%31,4) erkek, poliartiküler JİA'lı hastaların 13'ü (%68,4) kız, altısı (%31,6) erkekti. Oligoartiküler ve poliartiküler hastaların cinsiyet dağılımları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,991). Oligoartiküler ve poliartiküler JİA'lı hastalar arasında üveit varlığı, ANA pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). Oligoartiküler ve poliartiküler JİA hastalarının cinsiyet, üveit ve ANA pozitifliğinin karşılaştırılması Tablo 4.5'te gösterildi.

Hastaların 80'ine (%90,9) ekokardiyografi yapıldığı görüldü. Ekokardiyografi yapılan 70 hastanın (%87,5) normal olarak değerlendirildiği görüldü. İki hastada mitral kapak prolapsusu, yedi hastada mitral yetmezlik ve bir hastada pulmoner stenoz olmak üzere toplam 10 hastada (%12,5) anormal ekokardiyografi bulguları saptandı. Hastaların ekokardiyografi bulguları Tablo 4.6'da gösterildi.

Tablo 4.5 Oligoartiküler ve poliartiküler JİA hastalarının cinsiyet, üveit ve ANA pozitifliğinin karşılaştırılması

Özellikler	Oligoartiküler JİA	Poliartiküler JİA	p
	N=35	N=19	
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Kız	24 (68,6)	13 (68,4)	0,991*
Erkek	11 (31,4)	6 (31,6)	
Üveit			
Yok	27 (77,1)	17 (89,5)	0,232**
Var	8 (22,9)	2 (10,5)	
ANA***			
Negatif	12 (34,3)	10 (52,6)	0,190*
Pozitif	23 (65,7)	9 (47,4)	

*Ki-kare testi

**Fisher-exact test

***ANA: Anti nükleer antikor

Tablo 4.6 Hastaların ekokardiyografi bulguları

Özellikler	N = 88
	n (%)
Ekokardiyografi	
Var	80 (90,9)
Yok	8 (9,1)
Ekokardiyografi	
Normal	70 (87,5)
Anormal	10 (12,5)
Mitral kapak prolapsusu	2 (20)
Mitral yetmezlik	7 (70)
Pulmoner stenoz	1 (10)

Kızların 29'unda (%64,4), erkeklerin ise 16'sında (%35,6) ANA pozitifliği saptanmıştır. ANA pozitifliği ve cinsiyet arasında anlamlı sonuç saptanmadı (p: 0,296). Hastaların ANA sonuçlarının, cinsiyet ile karşılaştırılması Tablo 4.7'de gösterildi.

Tablo 4.7 Hastaların ANA ile cinsiyet ilişkisi

Özellikler	ANA**		p
	Negatif	Pozitif	
	N= 43	N= 45	
	n (%)	n (%)	
Cinsiyet			
Kız	23 (53,5)	29 (64,4)	0,296*
Erkek	20 (46,5)	16 (35,6)	

*Ki-kare testi

**ANA: Anti nükleer antikor

Üveiti olan 11 JİA'lı hastanın ise altısı (%54,5) kız, beşi (%45,5) erkek idi. JİA'lı hastalarda üveit varlığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,494$). ANA pozitif 45 hastanın sekizinde (%17,8) üveit varlığı saptandı. ANA pozitifliği ile üveit arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,126$). Hastalarda üveit ilişkili durumların karşılaştırılması Tablo 4.8'de gösterildi.

Tablo 4.8 JİA hastalarında üveitin ANA ve cinsiyet ile ilişkisi

Özellikler	Üveit		p
	Yok N= 77 n (%)	Var N= 11 n (%)	
Cinsiyet			
Kız	46 (59,7)	6 (54,5)	0,494*
Erkek	31 (40,3)	5 (45,5)	
ANA***			
Negatif	40 (93,0)	3 (7,0)	0,126**
Pozitif	37 (82,2)	8 (17,8)	

*Ki-kare testi

**Fisher-exact test

***ANA: Anti nükleer antikor

Hastaların 45'inde (%51,1) ANA testi pozitif idi. Tüberkülin deri testi yapılan 41 hastanın tamamının sonucu negatifti. Brusella testi yapılan 74 hastanın tamamının sonucunun negatif olarak geldiği belirlendi. Tablo 4.9'da gösterildi.

Tablo 4.9 Hastaların ANA, PPD, Brusella tüp aglütinasyon testi sonuçları

Özellikler	n (%)
ANA* (N= 88)	
Negatif	43 (48,9)
Pozitif	45 (51,1)
PPD** (N= 41)	
Negatif	41 (100)
Pozitif	0
Brusella tüp aglütinasyon (N= 78)	
Negatif	78(100)
Pozitif	0

*ANA: Anti nükleer antikor

**PPD: Tüberkülin deri testi

Hastaların bakılan diğer laboratuvar testlerine ait sonuçlar Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Hastaların tam kan sayımı incelendiğinde, lökosit sayısı ortalaması $12222,38 \pm 5317,30$ u/L, nötrofil sayısı ortalaması $8083,60 \pm 4936,57$ u/L, lenfosit sayısı

ortalaması 3120,10±1745,37 u/L, hemoglobin değeri ortalaması 12,18±1,68 g/dL, trombosit sayı ortalaması 384420±125412 u/L olarak saptandı. Hastaların RF ortalaması 12,64±7,81 IU/ml, ESH ortalaması 52,70±33,68 mm/saat, ferritin ortalaması 901,69±2007,89 mg/dl, CRP ortalaması 71,79±67,40 mg/L olarak saptandı.

Tablo 4.10 Hastaların laboratuvar sonuçları

Özellikler	Ortalama±SS	Ortanca (min-mak)
Lökosit (u/mm ³)	12222,38±5317,30	11430,00 (4000-36630)
Nötrofil (u/mm ³)	8083,60±4936,57	6895,00 (1070-29040)
Lenfosit (u/mm ³)	3120,10±1745,37	2665,00 (299-9800)
Hemoglobin (g/dL)	12,18±1,68	12,45 (6,2-17)
Trombosit (u/mm ³)	384420±125412	349000 (152000-795000)
Romatoid faktör (IU/ml)	12,64±7,81	10,50 (9-60)
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	52,70±33,68	49,50 (6-168)
Ferritin (mg/dl)	901,69±2007,89	108,00 (7-9980)
C reaktif protein (mg/L)	71,79±67,40	51,40 (0,3-321,00)

Sistemik JİA'lı hastaların ortanca lökosit, ferritin, CRP ve ESH değerleri diğer JİA'lara göre anlamlı yüksek saptandı. Sistemik JİA ve diğer JİA'lı hastaların lökosit, ferritin, CRP ve ESH değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.11'de gösterildi.

Tablo 4.11 Sistemik JİA ve diğer JİA alt grubundaki hastaların laboratuvar sonuçlarının karşılaştırılması

Özellikler	Sistemik JİA N=31	Diğer JİA N=57	p*
	Ortanca (min-mak)	Ortanca (min-mak)	
Lökosit (u/mm ³)	14300 (7600-36630)	10445 (4000-18500)	<0,001
Ferritin (mg/dl)	1029 (88-12169)	57 (7-1500)	<0,001
C reaktif protein (mg/L)	101,1 (34-486)	32,4 (0,3-256)	<0,001
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	62 (17-118)	36 (6-168)	0,002

*Mann-Whitney U testi.

Hastalara verilen tedavilerin JİA alt tiplerine göre dağılımı Tablo 4.12'de gösterilmiştir. Sistemik JİA'lı hastaların 27'sine (%87,1) kortikosteroid, 20'sine (%64,5) metotreksat, ikisine (%6,5) biyolojik ajan (anakinra), 21'ine (%67,8) ibuprofen verildiği, oligoartiküler JİA'lı hastaların 11'ine (%31,4) kortikosteroid, 34'üne (%97,1) metotreksat, birine (%2,9) biyolojik ajan (etanersept), 32'sine (%91,5) ibuprofen verildiği, poliaritiküler JİA'lı hastaların yedisine (%36,8) kortikosteroid, tamamına (%100) metotreksat, beşine

(%26,3) biyolojik ajan(birine adalimumab, dördüne etaneersept), 18'ine (%94,8) ibuprofen tedavisi verildiği saptandı. EİA olan iki hastanın birine (%50) metotreksat, her iki hastaya (%100) ibuprofen verildiği, JPSA'lı bir (%100) hastaya ise kortikosteroid, metotreksat ve ibuprofen tedavisi verildiği tespit edildi.

Tablo 4.12 Hastalara verilen tedavilerin JİA alt tiplerine göre dağılımı

Özellikler	Sistemik N=31 n (%)	Oligoartiküler N=35 n (%)	Poliartiküler N=19 n (%)	Entezit İlişkili N=2 n (%)	Psöriatrik N=1 n (%)	Toplam N=88 n (%)
Kortikosteroid						
Yok	4 (12,9)	24 (68,6)	12 (63,2)	2 (100)	-	42 (47,7)
Var	27 (87,1)	11 (31,4)	7 (36,8)	-	1 (100)	46 (52,3)
Metotreksat						
Yok	11 (35,5)	1 (2,9)	-	1 (50)	-	13 (14,8)
Var	20 (64,5)	34 (97,1)	19 (100)	1 (50)	1 (100)	75 (85,2)
Biyolojik Ajan						
Yok	29 (93,5)	34 (97,1)	14 (73,7)	2 (100)	1 (100)	80 (90,9)
Var	2 (6,5)	1 (2,9)	5 (26,3)	-	-	8 (9,1)
İbuprofen						
Yok	10 (32,2)	3 (8,5)	1 (5,2)	-	-	14 (15,9)
Var	21 (67,8)	32 (91,5)	18 (94,8)	2 (100)	1 (100)	74 (84,1)

Sistemik JİA'lı hastaların 20'sinde (%64,5) metotreksat, diğer JİA'lı hastaların ise 55'inde (%96,5) metotreksat kullanımı tespit edildi. Diğer JİA'lı hastalarda metotreksat kullanım oranı sistemik JİA'lı hastalara göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Sistemik ve diğer JİA'lı hastalarda biyolojik ajan kullanım oranları arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,416$). Sistemik JİA ve diğer JİA alt tiplerine verilen tedavilerin karşılaştırılması Tablo 4.13'te gösterildi.

Tablo 4.13 Sistemik JİA ve diğer JİA alt tiplerine verilen tedavilerin karşılaştırılması

Özellikler	Sistemik JİA	Diğer JİA	p*
	N=31 n (%)	N=57 n (%)	
Metotreksat			
Yok	11 (35,5)	2 (3,5)	<0,001
Var	20 (64,5)	55 (96,5)	
Biyolojik Ajan			
Yok	29 (93,5)	51 (89,5)	0,416
Var	2 (6,5)	6 (10,5)	

*Fisher-exact test

Oligoartiküler ve poliartiküler JİA'lı hastalar arasında metotreksat kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Poliartiküler JİA'lı hastaların biyolojik ajan kullanma oranı oligoartiküler JİA'lı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,017$). Oligoartiküler ve poliartiküler JİA hastalarına verilen tedavilerin karşılaştırılması Tablo 4.14'te gösterildi.

Tablo 4.14 Oligoartiküler ve poliartiküler JİA hastalarına verilen tedavilerin karşılaştırılması

Özellikler	Oligoartiküler JİA	Poliartiküler JİA	p
	N=35 n (%)	N=19 n (%)	
Metotreksat			
Yok	1 (2,9)	-	0,648**
Var	34 (97,1)	19 (100,0)	
Biyolojik Ajan			
Yok	34 (97,1)	14 (73,7)	0,017*
Var	1 (2,9)	5 (26,3)	

*Ki-kare testi

**Fisher-exact test

5. TARTIŞMA

JİA, çocukluk çağının en sık görülen kronik romatizmal hastalığıdır ve çocukluk döneminde fonksiyon kayıplarının önemli nedenlerinden biridir. JİA'da erken tanı koyup, tedaviyi başlamak, hastalığın kontrol altına alınmasında ve fonksiyon kayıplarının önlenmesinde önem arz etmektedir (Giancane ve ark 2016).

Bu çalışmada, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nefrolojisi Polikliniğinde Ocak 2010 ile Aralık 2021 tarihleri arasında JİA tanısı almış ve takibi yapılmış veya yapılmakta olan 88 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Çalışmamızda bu hastaların demografik özellikleri, JİA alt grup dağılımları, laboratuvar bulguları, hastaların aldığı tedavi ve klinik sonuçları değerlendirildi.

JİA'da cinsiyet dağılımı alt tiplere, coğrafi bölgelere göre farklılıklar gösterse de genel olarak kız cinsiyette daha fazla görülmektedir. Thierry ve arkadaşlarının (2014) yapmış olduğu bir meta analiz çalışmasında, JİA prevalansı kız cinsiyette 19,4/100000 oranında; erkek cinsiyette ise ortalama 11/100000 oranında görüldüğü saptanmış. Barut ve arkadaşlarının (2018) yapmış olduğu 204 vakalık bir araştırmada JİA hastalarında %59,3 oranla kız cinsiyet daha fazla saptanmıştır. 305 JİA hastasının dahil edildiği farklı bir çalışmada kız cinsiyet %59 oranında saptanmıştır (Özdel ve ark 2021). Çalışmamızda kız cinsiyet daha fazla saptanmış olup literatürle benzerlik göstermektedir.

Alzyoud ve arkadaşlarının (2021) yaptığı 210 hastanın dahil edildiği bir çalışmada sistemik JİA hastalarının %44'ünün kız olduğu, diğer alt gruplara bakıldığında %62'sinin kız olduğu saptanmıştır. Özdel ve arkadaşlarının (2021) yaptığı 305 hastalık bir çalışmada sistemik JİA'lı hastaların %55'i kız, diğer JİA alt gruplarına bakıldığında %59'unun kız olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da sistemik JİA ve diğer JİA alt gruplarında cinsiyet dağılımı literatürle uyumlu bulundu.

Risum ve arkadaşlarının (2019) yapmış olduğu bir çalışmada oligoartiküler ve poliartiküler JİA'lı hastalar arasında cinsiyet açısından her iki grupta da kızların daha fazla olduğu saptanmıştır ancak anlamlı fark görülmemiştir. 73 JİA hastasının dahil edildiği farklı bir çalışmada, poliartiküler ve oligoartiküler JİA arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,5). Çalışmamızda oligoartiküler ve poliartiküler JİA grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı. Literatürle benzer sonuçlar elde edildi.

JİA alt grupları, çeşitli coğrafyalarda farklı prevalanslarda görülmektedir (Thierry ve ark 2014, Krause ve ark 2016, Al-Mayouf ve ark 2021). Türkiye’de yapılan farklı çalışmalarda da bu dağılım farklılığı görülmektedir. Yılmaz ve arkadaşlarının (2008) yapmış olduğu 196 olguluk bir çalışmada, poliartiküler JİA %37, oligoartiküler JİA %34,2, sistemik JİA %15,3, EİA %9,7, psoriatik artrit %1, tanımlanamayan artritler ise %2,2 oranında saptanmıştır. Çakan ve arkadaşlarının (2017) yapmış olduğu 265 hastalık bir seride oligoartiküler JİA %32,9, EİA %32,9, poliartiküler JİA %17,3, sistemik JİA %13,2, psöriatik artrit %1,9, tanımlanamayan artritler %1,9 oranında saptanmıştır. Çalışmamızda, oligoartiküler JİA %39,8, sistemik JİA %35,2, poliartiküler JİA %21,6, psöriatik artrit %1,1, EİA %2,3 oranında saptandı.

Consolaro ve Ravelli’nin (2016) yaptığı araştırmada JİA nin ortalama görülme yaşı alt tiplerine göre, ülkelere göre farklılık göstermektedir. Yener ve arkadaşlarının (2020) yapmış olduğu 116 vakalık bir çalışmada ortalama yaş, $10,1 \pm 4,5$ yıl olarak saptanmıştır. Alzyoud ve arkadaşlarının (2021) yapmış olduğu bir çalışmada, JİA ortalama yaş, $5,33 \pm 3,4$ yıl olarak saptanmıştır. Barut ve arkadaşlarının (2018) yapmış olduğu 204 vakalık bir çalışmada ortalama yaş $12,1 \pm 4,8$ yıl olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların ortalama yaşı $8,1 \pm 4,3$ yıl olarak saptandı.

Romatolojik hastalık yönünden aile öyküsü pozitif olanlarda JİA daha sık görülmektedir (Chistiakov ve ark 2014, Hersh ve ark 2015). 116 hastanın yapıldığı bir çalışmada aile öyküsü oranı %11,2 olarak saptanmıştır (Yener ve ark 2020). Çalışmamızda hastalarımızın 23’ünde (%26,1) romatolojik hastalık yönüyle aile öyküsü pozitif saptandı.

Türkiye’ de yapılan 116 JİA hastasının dahil edildiği bir çalışmada, %11,2 oranında aile öyküsü pozitif olarak saptanmış ve bu hastaların tamamının sistemik JİA dışındaki hastalardan oluştuğu görülmüş (Yener ve ark 2020). Çalışmamızda da aile öyküsü literatürle uyumlu olarak diğer alt gruplarda, sistemik JİA’lı hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı.

JİA’lı hastaların en sık başvuru şikayetleri halsizlik ve eklem ağrısıdır. En sık fizik muayene bulgusu artrit ve hareket kısıtlılığıdır. (Guzman ve ark 2015, Sengler ve ark 2015). Ateş, lenfadenopati, organomegali sistemik JİA dışında diğer alt gruplarda nadir görülür (Schanberg ve ark 2005, Petty ve ark 2021). Döküntü ise özellikle sistemik JİA’da ve psöriatik artritte görülen bir semptomdur (Petty ve ark 2021). Hasta grubumuzun tamamında artrit/artralji saptandı. Ateş sistemik JİA’lı hastaların tamamında saptandı.

Döküntü sistemik JİA'lı hastalarımızın %71'inde, psöriatik artritli hastaların tamamında saptandı. Organomegali sadece sistemik JİA'da %61,3 oranında saptandı. Literatürle benzerdi.

Yapılan bir çalışmada ateş ve döküntü semptomları sadece sistemik JİA hastalarında saptanmıştır. Aynı çalışmada üveit varlığı oligoartiküler ve poliartiküler JİA'lı hastalarda, sistemik JİA'lılara göre daha yüksek oranda görülmüş olup hepatomegali hiçbir hastada saptanmamıştır (Alzyoud ve ark 2021). Menon ve arkadaşlarının (2016) Hindistan'da yapmış olduğu 62 hastalık bir çalışmada döküntü, ateş, organomegali sadece sistemik JİA hastalarında saptanmıştır. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak organomegali, ateş ve döküntü varlığı sistemik JİA'lılarda diğer alt gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

JİA'lı hastalarda üveit gelişme sıklığı bölgesel farklılıklar göstermektedir. Dünya çapında yapılan bir kohort çalışmasında JİA ile ilişkili üveit prevalansı Kuzey Avrupa'da %19,1, Güney Avrupa'da %18,8, Latin Amerika'da %6,4, Afrika ve Orta Doğu'da %5,9, Güneydoğu Asya'da %5 olarak saptanmıştır (Consolar ve ark 2019). Kanada'da Lee ve arkadaşlarının (2019) yapmış olduğu 1183 hastanın dahil edildiği bir seride JİA'lı hastalarda üveit görülme oranı %7,4 olarak saptanmıştır. Yılmaz ve arkadaşlarının (2008) de yaptıkları 196 hastalık bir çalışmada, JİA'lı hastalarda %2 oranında üveit saptamışlar. JİA ve üveit ilişkisi araştırıldığında; en sık oligoartiküler JİA'da, kız cinsiyette, ANA pozitifliği olanlarda üveit geliştiği görülmektedir (Saurenmann ve ark 2010). Çalışmamızda üveit gelişen hasta oranı %12,5 olarak saptandı. Literatürle uyumlu olarak kız cinsiyette ve ANA pozitif hastalarda üveit sıklığının daha fazla olduğu görüldü.

Saurenmann ve arkadaşlarının (2007) yaptığı, 1081 JİA hastasının dahil edildiği bir çalışmada üveit saptanan vakaların %61'i oligoartiküler JİA, %22'si poliartiküler JİA ve %0,7'si sistemik JİA olarak saptanmıştır. Oligoartiküler grupta diğer tüm gruplara göre anlamlı fark saptanmıştır. Çalışmamızda oligoartiküler JİA'lı hastalarda üveit daha sık görülmekle beraber poliartiküler JİA'lı hastalarla kıyaslandığında anlamlı fark saptanmadı.

JİA'lı hastalarda uzun dönemde kardiyak tutulum olduğu bilinmektedir. Bu tutulumlar vasküler yapılarda, kalp kapaklarında, endokartta, miyokartta, perikartta olabilmektedir ve sonuçta fonksiyon bozukluklarına, ritm bozukluklarına sebep olabilmektedir (Chen ve ark 2004, Alkady ve ark 2012). Çalışmamızda ekokardiyografi yapılan hastaların 10'unda (%12,5) literatürle uyumlu olarak kardiyak tutulum saptandı.

JİA hastalarında ANA pozitifliği, JİA alt gruplarına göre ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da %60 oranında (Nordal ve ark 2011, Şen ve ark 2015, Tiller ve ark 2018), Asya'da ise yaklaşık %30 oranında pozitif saptandığı bildirilmiştir (Vilaiyuk ve ark 2016). Çalışmamızda 45 hastada %51,1 oranda ANA pozitifliği saptandı ve literatürle benzer olarak kız cinsiyette daha fazla olduğu görüldü.

Al-Hemairi ve arkadaşlarının (2016) yapmış olduğu bir çalışmada sistemik JİA'lı hastalarda %13,3 oranında ANA pozitifliği saptanmıştır. Bu oran oligoartiküler JİA'da %52,1 ve poliartiküler JİA'da %45 oranında saptanmıştır (Al-Hemairi ve ark 2016). Tayland'da yapılan 158 vakalık bir çalışmada sistemik JİA'lı hastalarda %18,9 oranında ANA pozitifliği saptanmıştır (Vilaiyuk ve ark 2016). Alzyoud ve arkadaşlarının (2021) yapmış olduğu bir çalışmada, sistemik JİA'da %8,3, oligoartiküler JİA'da %53, poliartiküler JİA'da %15 oranında ANA pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamızda ise literatüre kıyasla sistemik JİA'lı hastalarda ANA pozitifliği %38,7 oranla daha yüksek olduğu görüldü. Bu farklılığın sebebinin ANA pozitifliğinin coğrafi bölgelere göre farklı oranlarda görülmesinden, yanlış pozitiflikten kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sistemik JİA'lılarda ve poliartiküler JİA'lılarda, ESH ve CRP değerlerinde yükselme olduğu bilinmektedir. Oligoartiküler JİA da sıklıkla ESH ve CRP normal referans aralığında saptanmaktadır ve bu değerlerdeki yükselmeler hastalık aktivitesinin takibinde kullanılmaktadır (Petty ve ark 2021, David ve Lawrence 2022). Suudi Arabistan'da 82 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, sistemik JİA'lı hastalarda ESH, CRP, lökosit değerlerinde yükseklik saptanmıştır (Al-Hemairi ve ark 2016). Ülkemizde yapılan bir çalışmada lökosit, ESH ve CRP değerlerinin sistemik JİA'da diğer alt gruplara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (Özdel ve ark 2021). Sarkar ve arkadaşlarının (2017) yapmış olduğu 40 hastalık bir çalışmada ESH, CRP ve özellikle ferritin değerlerinin sistemik JİA' da yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da ESH, CRP, lökosit, ve ferritin değerleri sistemik JİA'da anlamlı olarak yüksek saptandı.

Tedavi seçimi JİA alt tipine, hastanın tedavi yanıtına göre değişiklik göstermektedir. Bu amaçla NSAİİ'ler, sistemik/intraartiküler kortikosteroidler, metotreksat ve biyolojik ajanlar kullanılmaktadır (Prakken ve ark 2011). Sengler ve arkadaşlarının (2015) yapmış olduğu 695 hastanın dahil edildiği 11 merkezli bir çalışmada JİA hastalarının %95'inin NSAİİ, %32,7'sinin kortikosteroid tedavisi, %64,7'sinin metotreksat

ve %20,6'sının biyolojik ajan kullandığı saptanmıştır. Kortikosteroid tedavisi, %60 oranla en sık poliartiküler JİA'da, metotreksat %88 oranla en sık poliartiküler JİA'da, biyolojik ajanlar %66,7 oranla en sık sistemik JİA'da kullanıldığı saptanmıştır (Sengler ve ark 2015). Tiller ve arkadaşlarının (2018) yapmış olduğu 134 hastalık bir prospektif çalışmada %94 NSAİİ, %62 kortikosteroid, %62 metotreksat ve %15 biyolojik ajan kullanıldığı saptanmıştır. Kortikosteroid tedavisi, %94 oranla en sık oligoartiküler JİA'da, metotreksat %94 oranla en sık poliartiküler JİA'da, biyolojik ajanlar %33 oranla en sık poliartiküler JİA'da kullanıldığı saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların %67,8'ine NSAİİ, %52,3'üne kortikosteroid, %85,2'sine metotreksat ve %31,8'ine biyolojik ajan tedavisi verildiği saptandı. Metotreksat kullanımı %100 oranla en sık poliartiküler JİA'da olup, literatürle korelasyon göstermektedir. Kortikosteroid tedavisi %87,1 oranla en sık sistemik JİA'da, biyolojik ajanlar %26,3 oranla en sık poliartiküler JİA'da, NSAİİ %94,8 oranla en sık poliartiküler JİA'da kullanılmıştır. Literatürle benzer sonuçlar ve farklı sonuçlar olduğu görüldü. Bunun sebebinin, hem JİA alt grup dağılımlarının farklı olması, hem de merkezlerin klinik tecrübelerinin farklılıklarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Türkiye' de 2021 yılında yapılan bir çalışmada poliartiküler JİA'lı hastalarda biyolojik ajan kullanımı %71,4, oligoartiküler JİA'lılarda %25,9 olarak saptanmıştır (Özdel ve ark 2021). Risum ve arkadaşlarının (2019) yapmış olduğu bir çalışmada biyolojik ajan kullanımı poliartiküler JİA hastalarında, oligoartiküler JİA grubuna göre yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada metotreksat kullanımı her iki grupta benzer sayılarda saptanmıştır. Farklı bir çalışmada poliartiküler JİA'da biyolojik ajan kullanım oranı oligoartiküler JİA'ya göre anlamlı yüksek saptanmıştır (Räsänen ve ark 2023). Çalışmamızda da literatürle benzer olarak poliartiküler JİA'lı hastalarda biyolojik ajan kullanma ihtiyacı oligoartiküler gruba oranla anlamlı olarak yüksek saptandı. Metotreksat kullanımı açısından fark saptanmadı.

Özdel ve arkadaşlarının (2021) yapmış olduğu bir çalışmada sistemik JİA hastalarının %58,6'sında biyolojik ajan kullanıldığı, diğer alt grup hastaların tamamına bakıldığında ise bu oran %54 olarak saptanmıştır. Türkiye'de 116 JİA hastasının dahil edildiği bir çalışmada sistemik JİA hastalarının %46,6'sı, geriye kalan JİA hastalarının ise %74'ünün metotreksat kullandığı saptanmıştır. Aynı çalışmada sistemik JİA ve geriye kalan hastalar bir grup olarak ele alındığında biyolojik ilaç kullanımı açısından benzer oranlar saptanmıştır (Yener ve ark 2020). Çalışmamızda metotreksat kullanım oranı

sistemik JIA'lara göre diğer JIA alt tiplerinde anlamlı olarak yüksek saptandı. Biyolojik ajan kullanımını açısından anlamlı fark görülmedi.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda JİA toplam 88 hasta retrospektif olarak incelendi.
2. Çalışmaya alınan hastaların, 36'sı (%40,9) erkek, 52'si (%59,1) kız idi. Erkek/kız oranı 0,69 olarak saptandı.
3. Hastaların ortalama yaşı 8,1 yıl \pm 4,3 yıl olarak bulundu.
4. Hastaların, JİA alt grup dağılımına baktığımızda 31'i (%35,2) sistemik, 35'i (%39,8) oligoartiküler, 19'u (%21,6) poliartiküler, 1'i (%1,1) psöriatik artrit ve 2'si (%2,3) entezit ilişkili artrit olarak saptandı.
5. Hastaların 23'ünün (%26,1) ailesinde romatolojik hastalık öyküsü pozitif olduğu görüldü.
6. Sistemik JİA'lı hastalarda aile öyküsü bulunma oranı %6,5 diğer JİA'lı hastalarda ise %36,8 olarak bulundu. Aile öyküsü diğer alt gruplarda sistemik JİA'ya göre anlamlı yüksek saptandı (p=0,002).
7. Hastaların başvurularındaki semptom ve bulguları incelendiğinde; 88 hastada (%100) artrit/artralji saptanmıştır. Hastaların 36'sında (%40,9) ateş öyküsü görüldü. Bu hastaların 31'i (%86) sistemik JİA idi. Hastaların 19'unda (%21,6) organomegali (hepatomegali ve/veya splenomegali) saptandı. Yirmi hastada (%22,7) lenfadenopati mevcuttu. Hastaların 11'inde (%12,5) ilk tanı anında ve/veya takibinde üveit saptandı.
8. Sistemik JİA'da ateş, döküntü ve orgnomegali varlığı anlamlı olarak yüksek saptanırken, üveit diğer JİA alt tiplerinde anlamlı yüksek saptandı.
9. Hastaların, 80'ine (%90,9) ekokardiyografi yapıldığı ve 10 hastada (%12,5) anormal ekokardiyografi bulguları saptandığı görüldü.
10. ANA pozitif 45 hastanın sekizinde (%17,8) üveit varlığı saptandı. ANA pozitifliği ile üveit arasında anlamlı fark tespit edilmedi (p:0,126).
11. Üveit saptanan 11 JİA'lı hastanın ise altısı (%54,5) kız, beşi (%45,5) erkek idi. JİA'lı hastalarda üveit varlığı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p:0,494).
12. Kızların, 29'unda (%64,4), erkeklerin ise 16'sında (%35,6) ANA pozitifliği saptandı. Kız cinsiyette ANA pozitifliği daha sık görülmekle beraber cinsiyet ile arasında anlamlı sonuç saptanmadı (p: 0,296).

13. Hastaların, 21'inde (%23,9) kemik iliği aspirasyonu yapıldığı ve sonuçlarının normal geldiği, 51 hastadan (%58) kan kültürü alındığı, 64 hastadan (%72,7) idrar kültürü alındığı ve sonuçların tamamında üreme olmadığı görüldü.
14. Hastaların, ESH ortalaması $52,70 \pm 33,68$ mm/saat, ferritin ortalaması $901,69 \pm 2007,89$ mg/dl, CRP ortalaması $71,79 \pm 67,40$ mg/L olarak saptandı. Hastaların tam kan sonuçları incelendiğinde, lökosit sayısı ortalaması $12222,38 \pm 5317,30$ u/mm³, nötrofil sayısı ortalaması $8083,60 \pm 4936,57$ u/ mm³, lenfosit sayısı ortalaması $3120,10 \pm 1745,37$ u/ mm³, hemoglobin değeri ortalaması $12,18 \pm 1,68$ g/dL, trombosit sayı ortalaması 384420 ± 125412 u/mm³ olarak saptandı.
15. Sistemik JİA'da lökosit sayısı, ferritin, CRP ve ESH değerleri diğer JİA alt tiplerine göre anlamlı olarak yüksek saptandı.
16. Hastalara verilen tedaviler incelendiğinde, sistemik JİA'lı hastaların 27'sine (%87,1) kortikosteroid, 20'sine (%64,5) metotreksat, ikisine (%6,5) biyolojik ajan, 21'ine (%67,8) ibuprofen verildiği, oligoartiküler JİA'lı hastaların 11'ine (%31,4) kortikosteroid, 34'üne (%97,1) metotreksat, birine (%2,9) biyolojik ajan, 32'sine 91,5) ibuprofen verildiği, poliartiküler JİA'lı hastaların yedisine (%36,8) kortikosteroid, tamamına (%100) metotreksat, beşine (%26,3) biyolojik ajan, 18'ine (%94,8) ibuprofen tedavisi verildiği saptandı. Entezit ilişkili artritli olan iki hastanın birine (%50) metotreksat, her iki hastaya (%100) ibuprofen verildiği, Psöritarık artritli bir (%100) hastaya ise kortikosteroid, metotreksat ve ibuprofen tedavisi verildiği tespit edildi.
17. Diğer JİA'lı hastalarda metotreksat kullanım oranı sistemik JİA'lı hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,001$).
18. Poliartiküler JİA'lı hastaların biyolojik ajan kullanma oranı oligoartiküler JİA'lı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p = 0,017$).
19. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde fonksiyon kayıplarının daha aza indirilmesi için daha hızlı tanı koyup gerekli tedavinin erken başlanması gerekmektedir. Bu amaçla farklı merkez çalışmalarıyla JİA farkındalığının artırılması, hastalık dağılımının daha iyi anlaşılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- Al-Hemairi MH, Albokhari SM, Muzaffer MA. The pattern of juvenile idiopathic arthritis in a single tertiary center in Saudi Arabia. *Int J Inflamm*. 2016;2016:7802957.
- Alkady EA, Helmy HA, Mohamed-Hussein AA. Assessment of cardiac and pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):39-46.
- Al-Mayouf SM, Al Mutairi M, Bouayed K, Habjoka S, Hadeif D, Lotfy HM, et al. Epidemiology and demographics of juvenile idiopathic arthritis in africa and middle east. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;19(1):166.
- Alzyoud RM, Alsuweiti MO, Almaaitah HQ, Aladaileh BN, Alnoubani MK, Alwahadneh AM. Juvenile idiopathic arthritis in Jordan: single center experience. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2021;12;19(1):90.
- Angeles-Han S, Prahalad S. The genetics of juvenile idiopathic arthritis: what is new in 2010. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(2):87-93.
- Angeles-Han ST, McCracken C, Yeh S, Jenkins K, Stryker D, Rouster-Stevens K, et al. Characteristics of a cohort of children with Juvenile idiopathic arthritis and JIA-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;2;13:19.
- Angeles-Han ST, Pelajo CF, Vogler LB, Rouster-Stevens K, Kennedy C, Ponder L, et al. Risk markers of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the childhood arthritis and rheumatology research alliance (CARRA) registry. *J Rheumatol*. 2013;40(12):2088-96.
- Anthony KK, Schanberg LE. Assessment and management of pain syndromes and arthritis pain in children and adolescents. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007;33(3):625-60.
- Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile idiopathic arthritis. *Balkan Med J*. 2017;5;34(2):90-101.
- Barut K, Pamuk G, Adrovic A, Şahin S, Kaplan A, Kasapçopur Ö, et al. Comparison of familial mediterranean fever and juvenile idiopathic arthritis patients according to family origin. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(1):31-6.
- Barut K, Yücel G, Sinoplu AB, Şahin S, Adroviç A, Kasapçopur Ö. Evaluation of macrophage activation syndrome associated with systemic juvenile idiopathic arthritis: single center experience over a one-year period. *Turk Pediatri Ars*. 2015;50(4):206-10.

- 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;63(4):465-82.
- Bottini N, Firestein GS. Epigenetics in rheumatoid arthritis: a primer for rheumatologists. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(11):372.
- Burgos-Vargas R, Tse SM, Horneff G, Pangan AL, Kalabic J, Goss S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study of adalimumab in pediatric patients with enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(11):1503-12.
- Burnham JM. Inflammatory diseases and bone health in children. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(5):548-53.
- Butbul Aviel Y, Tyrrell P, Schneider R, Dhillon S, Feldman BM, Laxer R, et al. Juvenile psoriatic arthritis (JPSA): juvenile arthritis with psoriasis? *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11(1):11.
- Çakan M, Aktay-Ayaz N, Keskindemirci G, Ekinci DY, Karadağ ŞG. Subtype frequencies, demographic features, and remission rates in juvenile idiopathic arthritis 265 cases from a Turkish center. *Turk J Pediatr*. 2017;59(5):548-54.
- Chen YS, Yang YH, Lin YT, Chiang BL. A patient diagnosed with pauciarticular juvenile rheumatoid arthritis after a mechanical prosthetic valve replacement due to aortic regurgitation. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004;37(3):200-2.
- Chinniah K, Mody GM, Bhimma R, Adhikari M. Arthritis in association with human immunodeficiency virus infection in black african children: causal or coincidental? *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(7):915-20.
- Chistiakov DA, Savostanov KV, Baranov AA. Genetic background of juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmunity*. 2014;47(6):351-60.
- Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2016;15(9):931-4.
- Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(8):477-85.
- Consolaro, A, Ravelli A. Unraveling the phenotypic variability of juvenile idiopathic arthritis across races or geographic areas-key to understanding etiology and genetic factors? *J Rheumatol* 2016;43(4):683-5.

- Crayne CB, Beukelman T. Juvenile idiopathic arthritis: oligoarthritis and polyarthritis. *Pediatr Clin North Am.* 2018;65(4):657-74.
- Demirkaya E, Ozen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Makay BB, Unsal E, et al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern mediterranean: results from the registry of the Turkish Paediatric Rheumatology Association. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1):111-6.
- Flatø B, Lien G, Smerdel-Ramoya A, Vinje O. Juvenile psoriatic arthritis: longterm outcome and differentiation from other subtypes of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2009;36(3):642-50.
- Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davì S, Schiappapietra B, Ravelli A, et al. Juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and treatment. *Rheumatol Ther* 2016;3:187–207.
- 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;34(6):1336-40.
- Guzman J, Oen K, Tucker LB, Huber AM, Shiff N, Boire G, et al. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(10):1854-60.
- Harrold LR, Salman C, Shoor S, Curtis JR, Asgari MM, Gelfand JM, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996-2009. *J Rheumatol.* 2013;40(7):1218-25.
- Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, Swart J, Gorter S, Vries LD, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA.* 2013;309(23):2449-56.
- Heiligenhaus A, Niewerth M, Ganser G, Heinz C, Minden K. Prevalence and complications of uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a population-based nation-wide study in Germany: suggested modification of the current screening guidelines. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(6):1015-9.
- Hersh AO, Prahalad S. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2015;64:113-24.
- Horneff G, Burgos-Vargas R, Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Chasnyk VG, et al. Efficacy and safety of open-label etanercept on extended oligoarticular juvenile idiopathic arthritis, enthesitis-related arthritis and psoriatic arthritis: part 1 (week 12) of the CLIPPER study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1114-22.

- Kasapçopur O, Barut K. Treatment in juvenile rheumatoid arthritis and new treatment options. *Turk Pediatri Ars.* 2015;50(1):1-10.
- Kaufman KM, Linghu B, Szustakowski JD, Husami A, Yang F, Zhang K, et al. Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(12):3486-95.
- Krause ML, Crowson CS, Michet CJ, Mason T, Muskardin TW, Matteson EL. Juvenile idiopathic arthritis in olmsted county, Minnesota, 1960-2013. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68(1):247-54.
- Kumar S. Systemic juvenile idiopathic arthritis: diagnosis and management. *Indian J Pediatr.* 2016;83(4):322-7.
- La Hausse de Lalouvière L, Ioannou Y, Fitzgerald M. Neural mechanisms underlying the pain of juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(4):205-11.
- Lee JJY, Duffy CM, Guzman J, Oen K, Barrowman N, Rosenberg AM, et al. Prospective determination of the incidence and risk factors of new-onset uveitis in juvenile idiopathic arthritis: the research in arthritis in canadian children emphasizing outcomes cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(11):1436-43.
- Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R. et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: first Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.* 2019;46(2):190-97.
- Martini A, Lovell DJ, Albani S, Brunner HI, Hyrich KL, Thompson SD et al. Juvenile idiopathic arthritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):5.
- Menon NVB, Peethambaran G, Puthiyapurayil AT, Nambudakath C, Arakkal R. Clinical profile and juvenile arthritis damage index in children with juvenile idiopathic arthritis: a study from a tertiary care center in south India. *Int J Rheum Dis.* 2018;21(4):871-79.
- Mijnheer G, van Wijk F. T-cell compartmentalization and functional adaptation in autoimmune inflammation: lessons from pediatric rheumatic diseases. *Front Immunol.* 2019;9:10:940.
- Neufeld KM, Karunanayake CP, Maenz LY, Rosenberg AM. Stressful life events antedating chronic childhood arthritis. *J Rheumatol.* 2013;40(10):1756-65.
- Nigrovic PA. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(6):1405-13.

- Nordal E, Zak M, Aalto K, Berntson L, Fasth A, Herlin T, et al. Ongoing disease activity and changing categories in a long-term nordic cohort study of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(9):2809-18.
- Oen K, Duffy CM, Tse SM, Ramsey S, Ellsworth J, Chédeville G, et al. Early outcomes and improvement of patients with juvenile idiopathic arthritis enrolled in a Canadian multicenter inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(4):527-36.
- Özdel S, Baglan E, Cakıcı EK, Yazılıtaş F, Yücel H, Senel S. et al. Clinical features in 305 patients with juvenile idiopathic arthritis: a single center turkish study. *Pediatr Int.* 2021;63(6):636-42.
- Pagnini I, Savelli S, Matucci-Cerinic M, Fonda C, Cimaz R, Simonini G. Early predictors of juvenile sacroileitis in enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2395-401.
- Petty RE, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L. Juvenile idiopathic arthritis. In: Petty R, Laxer R, Lindsley C, Wedderburn L, Fuhlbrigge RC, Mellins ED editors. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 8th ed. Elsevier Health Sciences; 2021. p. 209-95
- Petty R, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-2.
- Prahalad S, Zeft AS, Pimentel R, Clifford B, McNally B, Mineau GP, et al. Quantification of the familial contribution to juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(8):2525-9.
- Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2011;18;377(9783):2138-49.
- Räsänen K, Markula-Patjas K, Kantanen S, Sipilä K, Lakka TA, Arikoski P, et al. Impaired cardiorespiratory and neuromuscular fitness in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional case-control study in the era of biologic drug therapies. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2023;17;21(1):26.
- Ravelli A, Consolaro A, Schiappapietra B, Martini A. The conundrum of juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(5 Suppl 93):S40-43.
- Ravelli A, Davì S, Minoia F, Martini A, Cron RQ. Macrophage activation syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(5):927-41.

- Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Besana C, Foti T, Ruperto N, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr*. 2005;146(5):598-604.
- Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767-78.
- Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 classification criteria for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):566-76.
- Ravelli A, Schneider R, Weitzman S, Devlin C, Daimaru K, Yokota S, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with tocilizumab. *Arthritis & Rheumatol*. 2014;66(3):83-84.
- Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, DeWitt EM, Lee T, Onel K, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance consensus treatment plans for new-onset polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1063-72.
- Risum K, Edvardsen E, Godang K, Selvaag AM, Hansen BH, Molberg Ø, et al. Physical fitness in patients with oligoarticular and polyarticular juvenile idiopathic arthritis diagnosed in the era of biologics: a controlled cross-sectional study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(12):1611-20.
- Roizen NJ, Magyar CI, Kushner ES, Sulkes SB, Druschel C, 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.
- Rothmund F, Gerss J, Ruperto N, Däbritz J, Wittkowski H, Frosch M, et al. Validation of relapse risk biomarkers for routine use in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(6):949-55.
- Russo RA, Katsicas MM. Patients with very early-onset systemic juvenile idiopathic arthritis exhibit more inflammatory features and a worse outcome. *J Rheumatol*. 2013;40(3):329-34.
- Sabri K, Saurenmann RK, Silverman ED, Levin AV. Course, complications, and outcome of juvenile arthritis-related uveitis. *J AAPOS*. 2008;12(6):539-45.
- Sarkar S, Alam MM, Das G, Datta S. Inflammatory markers and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr*. 2017;84(5):349-56.

- Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(6):1824-8.
- Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):1974-84.
- Schanberg LE, Gil KM, Anthony KK, Yow E, Rochon J. Pain, stiffness, and fatigue in juvenile polyarticular arthritis: contemporaneous stressful events and mood as predictors. *Arthritis Rheum.* 2005;52(4):1196-204.
- Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol.* 2020;211:108322
- Şen V, Ece A, Uluca Ü, Güneş A, Yel S, Tan I, et al. Evaluation of children with juvenile idiopathic arthritis in southeastern Turkey: a single center experience. *Hippokratia.* 2015;19(1):63-8.
- Sengler C, Klotsche J, Niewerth M, Liedmann I, Föll D, Heiligenhaus A, et al. The majority of newly diagnosed patients with juvenile idiopathic arthritis reach an inactive disease state within the first year of specialised care: data from a German inception cohort. *RMD Open.* 2015;1(1):74.
- Spârchez M, Fodor D, Miu N. The role of power doppler ultrasonography in comparison with biological markers in the evaluation of disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Med Ultrason.* 2010;12(2):97-103.
- Stoll ML, Zurakowski D, Nigrovic LE, Nichols DP, Sundel RP, Nigrovic PA. Patients with juvenile psoriatic arthritis comprise two distinct populations. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3564-72.
- Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine.* 2014;81(2):112-7.
- Tiller G, Buckle J, Allen R, Munro J, Gowdie P, Cox A et al. Juvenile idiopathic arthritis managed in the new millennium: one year outcomes of an inception cohort of Australian children. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16(1):69.
- Tse SM, Laxer RM. New advances in juvenile spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;10;8(5):269-79.
- Van Dijkhuizen EH, Wulffraat NM. Early predictors of prognosis in juvenile idiopathic arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):1996-2005.

- Vanoni F, Minoia F, Malattia C. Biologics in juvenile idiopathic arthritis: a narrative review. *Eur J Pediatr*. 2017;176(9):1147-53.
- Vastert SJ, van Wijk R, D'Urbano LE, de Vooght KM, de Jager W, Ravelli A, et al. Mutations in the perforin gene can be linked to macrophage activation syndrome in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):441-9.
- Vilaiyuk S, Soponkanaporn S, Jaovisidha S, Benjaponpitak S, Manuyakorn W. A retrospective study on 158 Thai patients with juvenile idiopathic arthritis followed in a single center over a 15-year period. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(12):1342-50.
- Wanders A, Heijde Dv, Landewé R, Béhier JM, Calin A, Olivieri I, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(6):1756-65.
- Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(2):413-42
- 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;39(12):2341-51.
- Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM, Sherry DD, Finkel TH, Feudtner C, et al. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(9):1307-12.
- Yener G, Tekin Z, Girişgen İ, Çetin E, Akdağ B, Yüksel S. Türkiye iç batı anadolu bölgesindeki bir merkezde juvenil idiyopatik artrit. *TurkPediatriArs*. 2020;55(2):157-165.
- Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB, Inal A, Kilic M. Juvenile idiopathic arthritis profile in Turkish children. *Pediatr Int*. 2008;50(2):154-8.
- Zhang K, Biroshak J, Glass DN, Thompson SD, Finkel T, Passo MH, et al. Macrophage activation syndrome in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis is associated with MUNC13-4 polymorphisms. *Arthritis Rheum*. 2008;58(9):2892-6.