

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT HASTALARININ İZLEM
ve SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Baran OĞUZ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE**

**ELAZIĞ
2016**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Erdal YILMAZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Metin KAYA GÜRGÖZE

Danışman (Çocuk Romatoloji Bilim Dalı Başkanı)

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, tecrübe ve yardımlarıyla yol gösteren, her zaman desteğini hissettiğim, hekim olarak örnek aldığım ve tez çalışmamın planlanmasında ve yürütülmesinde büyük katkıları olan bilgisi, iyi niyeti, hoşgörüsü ve gösterdiği inanılmaz düzeyde sabrıyla beni etkileyen tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE' ye sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca verdikleri emek ve gösterdikleri sabırları için Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı başkanı Prof. Dr. Erdal YILMAZ başta olmak üzere anabilimdalındaki tüm hocalarıma sonsuz teşekkür eder sevgi ve saygılarımı sunarım.

Yaşamımın her anında desteğini hiç esirgemeyen aileme, hayatıma girdiğinden beri sevgisini, desteğini ve emeğini esirgemeyen, en zor anlarımda ışığı göstererek yolumu bulmamı sağlayan sevgili eşim Zelal OĞUZ'a, farkında olmasa da bu süreçte benim en büyük enerji kaynağım olan, bir gülüşü ile tüm yorgunluğumu unutturan biricik oğlum DORUK'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım, dostlukları ile yanımda olan tüm asistan doktor arkadaşlarıma, sağlık personellerine uzmanlık eğitimimdeki desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

ÖZET

Juvenil idiyomatik artrit, çocukluk çağının en sık görülen romatizmal hastalığı olup birçok sistemdeki klinik bulguların yanı sıra en önemli özelliği kronik inflamatuvar sinovittir. Sıklıkla eklem tutulumu ile karşımıza çıkmakla birlikte ateş, döküntü, üveit, büyüme ve gelişme geriliği, amiloidoz ve poliserözit gibi eklem dışı sistem tutulumları da görülebilir.

Çalışmada JİA'lı hastaları değerlendirerek bölgemizdeki hasta popülasyonunun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ortaya konulmaya çalışıldı.

Çalışma Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR) kriterlerine göre tanı almış JİA'lı hastalar arasında yürütülmüş retrospektif bir çalışmadır. Değerlendirilen 99 hastadan 89'u çalışmaya dahil edildi. Hastaların dosyaları incelenerek demografik bulguları ve tetkik edilen laboratuvar değerleri kaydedildi. Hastaların ilk tanı anında ve son vizitte çocukluk çağı sağlık değerlendirme anketi (Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ) ve görsel ağrı skorlaması sonuçlarına bakıldı. Hastaların fiziksel ve fonksiyonel yetersizlik durumları değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların %44,9'u erkek ve %55,1'i kız cinsiyette idi. Kız/erkek oranının 5/4 olduğu görüldü. Hastaların ortalama yaşları $11,6 \pm 4,7$ yıl ve tanı yaşı ortalaması $8,57 \pm 4,86$ yıldır. Ortalama takip süresi $2,41 \pm 1,88$ yıl olduğu görüldü. JİA alt gruplarına bakıldığında en fazla olgunun olduğu grup %61,8 ile oligoartiküler JİA idi. Bunu sırası ile poliartriküler artrit, entesit ilişkili artrit, sistemik artrit ve juvenil psöriatik artrit grubunun takip etmekte olduğu görüldü. En sık diz eklemi tutulumu ile hastaların başvurduğu belirlendi. Laboratuvar değerlendirmesinde sistemik artrit dışındakilerde akut faz reaktanları açısından (ESH, CRP, beyaz küre) önemli bir farklılık görülmedi. Hastaların %50,6'sında anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği olup, ANA pozitifliği yönünden hasta sayısı en yüksek oligoartiküler JİA grubu idi. Olguların %12,3'ünde romatoid faktör (RF) pozitifliği mevcuttu. Tanı ve izlem sırasında olguların % 6,7'sinde üveit geliştiği görüldü. Hastaların tedavileri sırasında remisyona girme oranları belirlendi. Hastaların %17,9'u halen aktif hastalık durumunda idi. Ancak olguların %82,1'i inaktif hastalık kriterleri taşıyordu. İnaktif hastalık grubundaki olguların %68,4'ünün ilaçlı klinik remisyonda ve % 32,6'sının

ilaçsız klinik remisyon grubunda olduğu görüldü. Çocukluk çağı sağlık değerlendirme anketi (CHAQ) ve yetersizlik indexlerine bakıldığında, son vizitte hastaların % 92'sinde günlük yaşamsal aktiviteler yönünden yetersizlik olmadığı gözlemlendi.

Sonuçlar değerlendirildiğinde hastaların ülkemiz ve diğer ülkeler ile benzer ve farklı yönleri olduğu görüldü. Oligoartiküler JİA ve kız cinsiyetin çok görülmesi, ülkemizdeki diğer sonuçlarla en fazla benzerlik gösteriyordu.

Çocukluk yaş grubunda eklemlerde hasara bağlı hareket kısıtlılığı ve edinilmiş fonksiyonel yetersizliğe yol açan en önemli nedenlerinden biri JİA'dır. Çalışmamızdaki olgularda hem çocukluk çağı sağlık değerlendirme anketinde iyileşme oranları hem de ilaçlı klinik remisyon oranlarının yüksek olduğu görüldü. Bunun erken tanı yanı sıra, son yıllarda uygulanan yoğun tedavi seçeneklerinin artması sonucu geliştiği kanaatine varıldı

Anahtar kelimeler: Juvenil idiyomatik artrit, remisyon, CHAQ, tedavi

ABSTRACT

EVALUATIONS OF THE RESULTS AND FOLLOW UP IN PATIENT WITH JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Juvenile idiopathic arthritis is the most common rheumatic disease of childhood and chronic inflammatory synovitis is the most typical characteristic of the disease. It often presents with joint involvement; however, extra-articular symptoms such as fever, skin eruption, uveitis, growth and developmental retardation, amyloidosis, and polyserositis may be accompanied.

The aim of the study was to evaluate patients with JIA and to identify demographic, clinical, and laboratory characteristics of these patients in our region.

This retrospective study included patients with JIA who were diagnosed according to the International League of Associations for Rheumatology (ILAR) criteria. Of 99 eligible patients who were screened at baseline, a total of 89 were included. Using the medical charts, demographic data and laboratory test results were recorded. The Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and Visual Analogue Scale (VAS) scores at the time of diagnosis and at the final visit were noted. Physical and functional disability of the patients were evaluated.

Of patients, 44.9% were males and 55.1% were females. Female to male ratio was 5:4. The mean age was 11.6 ± 4.7 years and the mean age at diagnosis was 8.57 ± 4.86 years. The mean follow-up was 2.41 ± 1.88 years. The patients with oligoarticular JIA constituted 61.8% of the patients, followed by polyarticular arthritis, enthesitis-related arthritis, systemic arthritis, and juvenile psoriatic arthritis. The knee joint involvement was the most common presentation. Acute phase reactants (erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, white blood cell) did not remarkably differ in patients with JIA other than systemic arthritis. Oligoarticular JIA group had the highest number of patients with anti-nuclear antibody (ANA) positivity (50.6%). Rheumatoid factor (RF) was positive in 12.3% of the patients. Of these patients, 6.7% developed uveitis at the time of diagnosis and during follow-up. Remission rates were determined during the treatment of patients. Of patients, 17.9% had an active disease. However, 82.1% met criteria for inactive disease. Of patients in the inactive disease group, 68.4% were in clinical remission with drugs and 32.6%

were in drug-free clinical remission. When the scores in CHAQ and disability index were evaluated, 92% of the patients did not have incapability in daily life activities at the final visit.

Our study results suggest that the study patients have features both similar to and different than patients in Turkey and in other regions. The occurrence of oligoarticular JIA and gender female were consistent with the findings in other studies for Turkey.

JIA is one of the most important causes of movement restriction associated with joint damage in childhood resulting in acquired functional disability. In our study patients, there was an improvement both in the scores of Childhood Health Assessment Questionnaire and the rates of clinical remission with drugs. This improvement is attributed to the achievement of early diagnosis of the disease in recent years as well as to intensive treatment options.

Keywords: Juvenile idiopathic arthritis, remission, CHAQ, treatment

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Juvenil İdiopatik Artrit	2
1.1.1.1. Juvenil İdyopatik Artrit Tanımı	2
1.1.1.2. Juvenil İdiopatik Artrit Sınıflaması	2
1.1.1.3. Juvenil İdiopatik Artrit Epidemiyolojisi	5
1.1.1.4. Juvenil İdiopatik Artrit Etyopatogenezi	6
1.1.1.5. Juvenil İdiopatik Artrit Klinik Bulguları	10
1.1.1.6. Eklem Dışı Bulgular	12
1.1.1.6.1. Deri ve Derialtı nodülleri	12
1.1.1.6.2. Lenfadenopati	12
1.1.1.6.3. Gastrointestinal Tutulum	13
1.1.1.6.4. Hepatosplenomegali	13
1.1.1.6.5. Renal tutulum	13
1.1.1.6.6. Nörolojik tutulum	13
1.1.1.6.7. Kas tutulumu	13
1.1.1.6.8. Endokrin ve Otoimmün hastalıklar	13
1.1.1.6.9. Kardiak Tutulum	13
1.1.1.6.10. Amiloidoz	14
1.1.1.6.11. Üveit	14
1.1.1.6.12. Büyüme ve Gelişme	14
1.1.2. Sistemik JİA	14

1.1.2.1. Sistemik JİA - Tanı Ölçütleri	15
1.1.3. Oligoartiküler JİA	18
1.1.4. Poliartiküler JİA	20
1.1.5. Entesitle İlişkili Artrit (EİA)	23
1.1.6. Juvenil psoriatik artrit (JPsA)	25
1.1.7. JİA'da Laboratuvar Bulguları	28
1.1.7. 1. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)	28
1.1.7. 2. Hematolojik Değerler	28
1.1.7. 3. C-Reaktif Protein (CRP)	29
1.1.7. 4. İmmunglobulinler	29
1.1.7.5. Romatoid Faktör (RF)	29
1.1.7. 6. Anti Nükleer Antikor(ANA)	29
1.1.7. 7. Doku Grupları	30
Doku grupları ile JİA alt tipleri arasında ilişki gösterilmiştir.	30
1.1.7.8. Sinovyal Sıvı Analizi	30
1.1.8. Radyoloji	30
1.1.8.1. Erken Radyografik Değişiklikler	30
1.1.8.2. Geç Radyografik Değişiklikler	31
1.1.9. Juvenil İdiyopatik Artrit Tanısı ve Ayırıcı Tanısı	32
1.1.10. Juvenil İdiyopatik Artrit Tedavisi	34
1.1.11. Hastaların İzlemi ve Değerlendirilmesi	45
1.1.12. Prognoz	47
2. GEREÇ ve YÖNTEM	50
2.1. Olguların seçimi ve bilgilerin toplanması	50
2.2. İstatistiksel Analiz	53
3. BULGULAR	54
4. TARTIŞMA	73
5. KAYNAKLAR	82
6. EKLER	82
7. ÖZGEÇMİŞ	107

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Amerikan Romatoloji Koleji kriterlerine göre juvenil romatoid artrit sınıflaması	2
Tablo 2.	EULAR' a göre juvenil kronik artrit tanı kriterleri	3
Tablo 3.	Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR) Juvenil idiopatik artrit sınıflama kriterleri	4
Tablo 4.	Sitokin ve inflamatuvar mediyatörlerin Juvenil idiopatik artrit etyopatogenezindeki yeri	10
Tablo 5.	Makrofaj aktivasyon sendromunun özellikleri	17
Tablo 6.	Amerikan Pediatri Akademi'sinin Göz muayene takip rehberi	20
Tablo 7.	Juvenil idiopatik artrit tanısında dışlanması gereken hastalıklar	33
Tablo 8.	Tedavi algoritması	36
Tablo 9.	Nonsteroid Antiinflamatuvar ilaçlar ve kullanım dozları	37
Tablo 10.	Juvenil İdiopatik Artrit Tedavi(uzun etkili ilaçlar, dmards)	40
Tablo 11.	JİA tedavisinde kullanılan biyolojik tedaviler	41
Tablo 12.	Çocuk romatoloji uygulamasında kullanılan hastalık aktivitesi ölçüm yöntemleri	47
Tablo 13.	JİA'nın klinik remisyon ve inaktif hastalıkları için öncül kriterleri	53
Tablo 14.	Hastaların gruplara göre dağılımı	54
Tablo 15.	Gruplara göre hastaların cinsiyet dağılımı oranları	55
Tablo 16.	Gruplara göre olguların yaşı ve tanı yaşlarına göre dağılımı	55
Tablo 17.	Yaşa göre ağırlık persantilleri	56
Tablo 18.	Yaşa göre boy persantilleri	56
Tablo 19.	Aile öyküsü pozitif olan hastaların alt grup dağılımı	57
Tablo 20.	Tanı anında hastaların tutulan eklemlerinin gruplara göre oranı	58
Tablo 21.	Son vizitteki muavene bulguların gruplara göre tutulan eklemlerin oranları	58
Tablo 22.	Gruplara göre olguların tanı anındaki ve son vizitteki Hb, Beyaz Küre, ESH ve CRP ölçümleri	62
Tablo 23.	HLA-B27 pozitif hastaların gruplara göre dağılımı	63
Tablo 24.	ANA pozitif hastaların gruplara göre dağılımı	64

Tablo 25.	Gruplara göre olguların kullandığı ilaçlar yönünden dağılımı	65
Tablo 26.	Hasta gruplarının etanercept kullanım oranları belirtilmiştir.	65
Tablo 27.	Hasta gruplarının son vizitteki durumu	67
Tablo 28.	Hasta gruplarının remisyona girme oranları	67
Tablo 29.	Hasta gruplarının cinsiyete göre remisyona girme oranları	68
Tablo 30.	Aktif hastalık ve remisyondaki hastaların ANA durumu	69
Tablo 31.	Hastaların RF(+) ve RF (-) olanların remisyon-aktivasyon oranları	69
Tablo 32.	Tanı anında alt gruplar arası CHAQ skorlaması	70
Tablo 33.	Son vizitte alt gruplar arası CHAQ skorlaması	71
Tablo 34.	Gruplar arası VAS-P ve VAS-D skorunun sonuçları	71

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Etyopatogenezdeki sitokin yolağı	8
Şekil 2.	JİA'da etyopatogenez	9
Şekil 3.	Sistemik juvenil idiyopatik artrit'in 8 yaşında bir çocukta tipik döküntüleri	16
Şekil 4.	Sistemik JİA-Makrofaj Aktivasyon sendromu	18
Şekil 5.	Oligoartiküler JİA	19
Şekil 6.	Juvenil İdyopatik Artrit'li çocukta bacak uzunluğunda kısalma	19
Şekil 7.	Poliartiküler JİA Mikrognati	21
Şekil 8.	Simetrik poliartrit'in metakarpofalangeal eklem, proksimal ve distal interfalangeal eklem ve radiokarpal eklemde etkisi	22
Şekil 9.	Juvenil İdyopatik Artrit Entesitle ilişkili artrit	25
Şekil 10.	Juvenil psoriatik artrit	26
Şekil 11.	Juvenil psoriatik artrit	27
Şekil 12.	Juvenil psoriatik artrit	27
Şekil 13.	Daktilit	28
Şekil 14.	İntraartiküler steroid uygulaması	40
Şekil 15.	Juvenil idiyopatik artritli olguda üveitin görünümü	45
Şekil 17.	Hastaların cinsiyet dağılımı	54
Şekil 18.	Hasta gruplarının hastalık durumu	67
Şekil 19.	Hasta gruplarının remisyona girme oranları	68
Şekil 20.	JİA tiplerinde olguların tanı anında CHAQ-DI sonuçlarına göre frekans dağılımı	70
Şekil 21.	JİA tiplerinde olguların son vizitte CHAQ-DI sonuçlarına göre frekans dağılımı	71
Şekil 22.	Gruplar ARASI VAS-P ve VAS-D skorunun sonuçları	72

KISALTMALAR LİSTESİ

ACR	: Amerikan Romatoloji Koleji
ANA	: Antinükleer Antikor
CRP	: C-reaktif protein
DIC	: Dissemine Intravascular Coagulation
DMARD	: Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EBV	: Ebstein Barr Vim
EİA	: Entesitle İlişkili Artrit
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: Avrupa Romatoloji Birliği
HLA	: İnsan Lökosit Antijen
IFN	: İnterferon
IL-	: İnterlökin
ILAR	: Uluslararası Romatoloji Birliği
İBH	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
JCA	: Juvenil Kronik Artrit
JİA	: Juvenil İdyopatik Artrit
JPsA	: Juvenil Psöriatik Artrit
JİA	: Juvenil Romatoid Artrit
MAS	: Makrofaj Aktivasyon Sendromu
MTX	: Metotrexate
NK	: Doğal öldürücü hücre,
NSAİİ	: Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
PMN	: Polimorfonükleer nötrofil
RF	: Romatoid Faktör
RNA	: Ribonükleik Asit
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TNF	: Tümör Nekroz Faktör

1. GİRİŞ

Avrupa ve Amerika'da sırasıyla Juvenil kronik artrit (JKA) ve Juvenil romatoid artrit (JRA) olarak bilinen bu hastalığın adı güncelleştirilmiş Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR) sistemine göre kapsayıcı ortak bir tanımlama olan juvenil idiopatik artrit (JİA) olarak değiştirilmiştir. JİA 16 yaşından önce başlayan, bir veya daha fazla eklemden en az altı hafta devam eden yumuşak doku şişliği ve effüzyon ile ortaya çıkan, periferik eklemlerde kronik sinovit ile karakterize, heterojen ve önceden tahmin edilmeyen bir romatizmal hastalıktır (1-3). JİA çocukluk çağıının en sık görülen romatizmal hastalığıdır. Patogenezi iyi anlaşılamamıştır ama genetik ve çevresel faktörler tarafından etkilendiği düşünülmektedir. JİA'nın çocuklardaki genel prevalansı yaklaşık olarak 113/100.000 iken, 15 yaş ve altında insidansı 13,9/100.000 olarak belirtilmiştir (3-6).

İlk olarak kas iskelet sistemi dokularında akut inflamasyon belirtileri ile başlarken daha sonra diğer doku ve organ sistemlerini de etkileyebilmektedir (6). JİA'nın tüm alt tiplerinde çocuklarda en sık karşılaşılan belirtiler sabahları eklemlerde oluşan tutukluk, yürümede zorlanma, eklemlerde şişlik ve aktivitede kısıtlılık olarak bildirilmektedir. JİA tanısında kesinleşmiş bir test olmadığı için bu yaş grubunda eklem yakınmasına yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması büyük önem taşımaktadır (4). En sık komplikasyonları arasında makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), üveit ve amiloidoz sayılabilir (7).

Juvenil idiopatik artrit tedavisinde amaç hastalarda kronik enflamasyonu baskılamak ve eklem deformitesini önleyerek normal büyüme ve gelişmeyi sağlamaktır.

Hastalık modifiye edici ilaçların (Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) ve daha yakın zamanlarda ise TNF- alfa-antagonistleri gibi biyolojik ajanların uygulamaya girmesi ile son yirmi yıl içerisinde tedavi büyük ölçüde değişmiştir (8, 9). Tüm bu yeni tedavi seçeneklerine rağmen kullanılan ilaçların çoğunun önemli yan etkileri vardır.

Bu çalışmanın amacı; JİA tanısı ile takip edilmekte olan hastaları değerlendirerek, kliniğimize başvuran JİA hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini ortaya koymaktır. Ayrıca bu kronik hastalığın tedavisi

sırasında ve izlemlerinde hangi tedavi seçeneklerine cevap verdiği, yaşam kaliteleri ve vücut işlevsel fonksiyonlarının ne ölçüde etkilendiği belirlenebilecektir.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Juvenil İdiopatik Artrit

1.1.1.1. Juvenil İdyopatik Artrit Tanımı

Avrupa ve Amerika’da sırasıyla Juvenil kronik artrit (JKA) ve juvenil romatoid artrit (JRA) olarak bilinen bu hastalığın adı güncelleştirilmiş Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR) sistemine göre kapsayıcı ortak bir tanımlama olan juvenil idiyopatik artrit (JİA) olarak değiştirilmiştir. JİA 16 yaşından önce başlayan, bir veya daha fazla eklemden en az altı hafta devam eden, yumuşak doku şişliği ve effüzyonu ile ortaya çıkan, periferik eklemlerde kronik sinovit ile karakterize, heterojen ve önceden tahmin edilemeyen bir romatizmal hastalıktır. JİA çocukluk çağında en sık görülen kronik romatolojik hastalıktır ve bu dönemdeki kronik fonksiyonel engelliliğin en önemli nedenidir (1-3, 10-11).

1.1.1.2. Juvenil İdiyopatik Artrit Sınıflaması

Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından 1972 yılında başlanan sınıflandırma çalışmaları, Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) tarafından 1977 yılında yapılan sınıflama ile devam etmiştir. Bu sınıflamalar Tablo 1 ve 2 ‘de gösterilmiştir.

Tablo 1. Amerikan Romatoloji Koleji kriterlerine göre juvenil romatoid artrit sınıflaması (12)

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

Tablo 2. EULAR' a göre juvenil kronik artrit tanı kriterleri (13, 14)

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

Juvenil idiopatik artrit sınıflaması hastalığın doğal seyrini ve tedavisini öngörebilmek açısından büyük önem taşımaktadır. JİA, ILAR tarafından yapılan sınıflamada 7 alt kategoriye ayrılmıştır (1). Bunlar:

1. Sistemik
2. Oligoartrit
 - a. Persistan
 - b. Uzamış/Genişlemiş
3. Romatoid faktör negatif poliartrit
4. Romatoid faktör pozitif poliartrit
5. Psoriatik artrit
6. Entesitis ilişkili artrit
7. Sınıflandırılmayan artritler

Uluslararası bir sınıflandırma oluşturmak amacıyla 1995 yılında Santiago'da toplanan Avrupalı ve Amerikalı bilim adamları hastalığı Juvenil İdiopatik Artrit olarak adlandırıp Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR) sınıflamasını oluşturmuşlardır (15). ILAR kriterleri önce 1995 yılında Santiago, 1998'de ise Durban sınıflama ölçütleri adı altında, bir kez daha gözden geçirilip, son olarak 2001 Edmonton düzenlemesi ile yayımlanmıştır (16). 2001 yılındaki ILAR kriterleri ile JİA yedi alt gruba ayrılmıştır. Bu alt gruplar Tablo 3'de verilmiştir (17). Alt tipler tutulan eklem sayısındaki farklılıklara, belirli serolojik markerların özelliklerine ve ilk altı ay boyunca mevcut sistemik belirtilere göre gruplandırılmıştır. Bu gruplandırma dünya genelinde hekimler arasında iletişimi kolaylaştırarak, prognoz

ve tedavinin daha iyi anlaşılabilmesi ve araştırmaların kolaylaştırılmasına yönelik çeşitli alt tipler arasında benzerlik ve farklılıkları yansıtmaktadır (18).

Tablo 3. Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR) Juvenil idiopatik artrit sınıflama kriterleri (17)

Alt tipler	Tanımlama	Dışlama*
Oligoartrit 1. Sürekli 2. Yayılmış	Hastalığın ilk altı ayında bir-dört eklem tutulduğu artrit. Hastalık seyri boyunca en fazla 4 eklem tutulduğu artrit. Hastalığın ilk altı ayında bir-dört eklem, altı aydan sonra toplamda beş veya daha fazla eklem tutulduğu artrit.	a, b, c, d, e
Romatoid Faktör negatif poliartrit	1. Hastalığın ilk altı ayında beş veya daha fazla sayıda eklemdede artrit 2. RF'nin negatif olması	a, b, c, d, e
Romatoid Faktör pozitif poliartrit	1. Hastalığın ilk altı ayında beş veya daha fazla sayıda eklemdede artrit 2. En az iki kez saptanan RF pozitifliği.	a, b, c, e
Psöriyatik artrit	1. Artrit ve psöriyazis 2. Artritle birlikte ebeveyn veya çocuklarda psöriyazise ait aile öyküsüne ek olarak daktilit veya tırnak bozuklukları	b, c, d, e
Entesit ilişkili artrit	1. Artrit ve Entesit 2. Artrit ve aşağıdakilerden en az ikisinin birlikte bulunması: -Sakroiliak eklem hassasiyeti - İnflamatuvar spinal ağrı - HLA B27 pozitifliği - Birinci derece veya 2. derece akrabalarda anterior üveit, spondiloartropati, inflamatuvar barsak hastalığına ait pozitif aile öyküsü - Gözde ağrı, kızarıklık ve fotofobi ile birlikte anterior üveit	a, d, e
Sistemik artrit	1. Bir veya birden fazla eklemdede artrit 2. En az iki hafta süren ateş 3. Aşağıdakilerden en az bir tanesinin bulunması Geçici eritematöz döküntü Yaygın lenf nodu büyümesi Hepetomegali veya splenomegali Serozit	a, b, c, d
Sınıflandırılmayan	Hiçbir kategorideki kriterlere uymayan ya da birden fazla kategoriye giren artrit	

*Dışlama kriterleri:

a. Hasta veya birinci derece akrabalarında psoriasis veya psoriasis öyküsü olması

b. HLA-B27 +, >6 yaş erkek çocuk

c. Ankilozan spondilit, entesit-ilişkili artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı beraberinde sakroiliit, Reiter sendromu, veya akut

anterior üveit veya bunlardan herhangi birinin birinci derece akrabada mevcudiyeti

d. En az 3 ay ara ile bakılan IgM-RF'nin en az 2 kez pozitif olması

e. Hastada sistemik JİA mevcudiyeti.

1.1.1.3. Juvenil İdiyopatik Artrit Epidemiyolojisi

Genel olarak bakıldığında polikliniklere başvuru nedenlerinin %7'si ekstremitte ağrılarında kaynaklanmaktadır. Okul çağında olan çocukların %15'inde tekrarlayan ekstremitte ağrıları görülmekte, bunların %4,5'inde ağrı üç aydan uzun sürmektedir ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulmaya neden olmaktadır (19).

Artritin insidansı ile ilgili net rakamlar olmamakla birlikte yapılan bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde sadece bir yılda 46 milyon yetişkine artrit tanısı konmuş ve 15 yaşın altında yaklaşık 300 bin çocuğun artritten etkilendiği bildirilmiştir (20). JİA için tahmin edilen insidans hızı 4-14/100.000 iken prevalans ise 1,6-86,1/100.000 arasında değişmektedir. Değerler arasındaki farklılığın nedeninin çocukluk artritlerindeki tanım ve kriter değişiklikleri, nüfustaki çevresel etkilenim ve immunogenetik değişiklikler, vaka tespitindeki zorluklar ve nüfus tabanlı veri eksikliklerinden kaynaklandığı düşünülmektedir (21).

Genel olarak JİA kızlarda erkeklerden iki kat daha fazla görülmektedir. Farklı alt tiplerin yaş ve cinsiyete göre dağılımına bakıldığında oligoartiküler JİA kızlarda daha sık görülmektedir ve kız/erkek oranı 3/1'dir. Eğer üveit ile beraber ise bu oran 5/1'e kadar çıkabilmektedir. Bu tipin insidansı 2-4 yaş arasında artış göstermektedir (22). Poliartiküler tip JİA kızlarda 2-8 kat daha fazla görülmektedir. Yaşa göre dağılımı bifazik özellikte olup 1-4 yaş arasında ve 6-12 yaş arasında insidansında artış görülmektedir (4). Ülkemizde yapılan bir çalışmada JİA prevalansı 64/100.000 olarak bulunmuştur. Sistemik başlangıçlı JİA'da ise cinsiyet farkı bulunmamaktadır. Bu grupta kız ve erkekler eşittir, ancak entesitle ilişkili artrit (EİA) grubunda erkekler rölatif olarak fazladır (23, 24). Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA tipi antinükleer antikor (ANA) pozitifliği ve üveit varlığı ile süren oligoartrit iken gelişmekte olan ülkelerde bu alt gruba daha az sıklıkta rastlanmaktadır (25). Gelişmekte olan ülkelerde ise sistemik, EİA ve poliartiküler JİA en sık görülen tiplerdir (26). Ülkemizde yapılan çok merkezli iki çalışmada oligoartiküler başlangıçlı tip en çok görülen artrit tipi olarak tespit edilirken (22), bir başka çalışmada ise poliartiküler başlangıçlı JİA en sık görülen alt grup olarak saptanmıştır (25). Türkiye'de yapılmış çeşitli çalışmalarda ANA pozitifliği %6 ile %18 arasında bulunmuştur (27).

1.1.1.4. Juvenil İdiyopatik Artrit Etyopatogenezi

Juvenil idiyopatik artrit etyolojisi ve patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte çok faktörlü bir hastalıktır. Hastalığın etyolojisinde çevresel ve genetik faktörler olmak üzere iki ana nedenin önemi üzerinde durulmaktadır (28). Bunlardan ilki hastalarda bulunan immünolojik yatkınlıktır. İmmünolojik yatkınlıkta en çok suçlanan nedenler ise belli doku gruplarının varlığıdır. Bu konuda en çok sözü edilenler ise insan lökosit antijen HLA-B27 ve HLA-DR4'tür. Üzerinde durulan ikinci neden ise çevresel etkenlerdir. Çevresel etkenler olarak travma ve stres de etyolojide önemli rol oynayan nedenler arasındadır. Özellikle düşme sonrasında meydana gelen oligoartrit, hasara bağlı yeni otoantikörlerin ortaya çıkmasına bağlanabilmektedir. Çevresel nedenler arasında en çok suçlananlar ise geçirilen enfeksiyonlardır. Özellikle gastroenteritler, parvovirüs B19, rubella, kabakulak, hepatit-B, Epstein-Barr virüs ve mikoplazma gibi enfeksiyonlar sonrasında söz konusu klinik durumlar ortaya çıkabilmektedir. Ama yapılan çalışmalarda net bir enfeksiyon ve ardından ortaya çıkan JİA klinik tablosu ilişkisi gösterilememiştir (29).

Juvenil idiyopatik artrit inflamasyon ve immünite ile ilişkili birçok genin etkilendiği bir hastalık gibi görünmektedir. Ortaya atılan hipotezlerin bazılarına göre artrit, genetik olarak yatkınlığı olan kişilerde psikolojik stres, hormon düzeylerinin normal olmaması, ekleme direk veya dolaylı travma ya da bakteriyel ve viral kaynaklı enfeksiyonlar sonucu gelişmektedir. Parvovirus B19 ve rubellanın JİA nedeni olabileceğini iddia eden çalışmalar mevcuttur. Bunun nedeni ise rubella virüsünün lenfositlere yerleşerek sinovyumda kronik inflamasyonla sonuçlanan tekrarlayan enfeksiyon odağı oluşturabilmesidir (30).

Bazı JİA'lı olguların ailesinde de benzer öykünün bulunması ve tek veya çift yumurta ikizlerinde de görülmesi hastalığın gelişmesinde genetik yatkınlığın olabileceğini düşündürmekle birlikte kesin ilişki gösterilememiştir (31). Aile öyküsü özellikle oligoartiküler formda belirgindir. JİA'lı hastaların ailelerinde ankilozan spondilit, reiter sendromu, akut iridosiklit, inflamatuvar barsak hastalığı ve psöriasisle rastlanabilir (32, 33).

Juvenil idiyopatik artrit'in farklı alt tiplerinin patogenezinde HLA Class 1 ve Class 2 allel genlerin rolü olduğuna dair güçlü kanıtlar mevcuttur. HLA-B27, kalça tutulumuyla giden aksiyel iskelet inflamasyonu gelişimi ile ilişkilidir ve sıklıkla

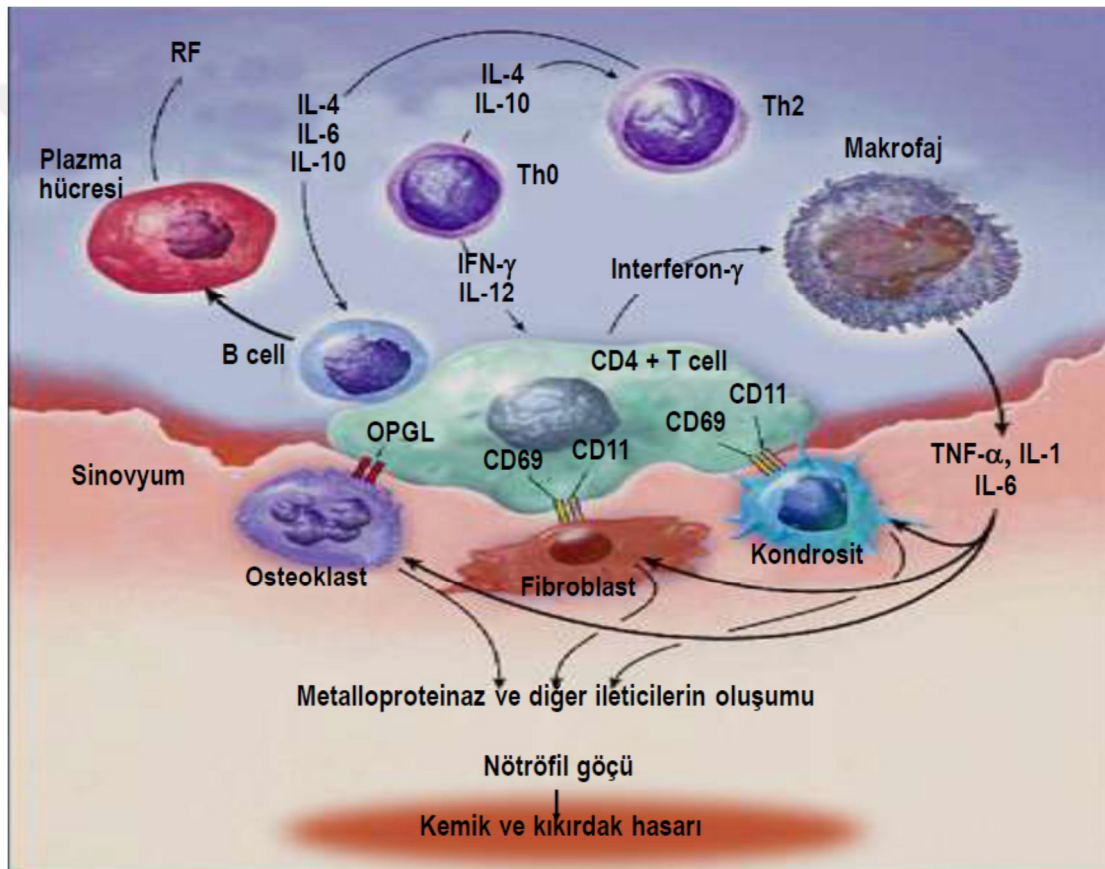
entesit ilişkili hastalarda pozitifdir. HLA-A2 class I antijeni kızlarda erken başlangıçlı oligoartiküler artrit ile birlikte bulunur. Class II antijenler (HLA-DRB1 08, 11, ve 13 ve DPB1 02) oligoartiküler artrit ile ilişkilidir. HLA-DRB1 08, aynı zamanda RF negatif poliartrit ile ilişkilidir. Sistemik başlangıçlı JİA'nın (SOJİA) klinik özellikleri çoğunlukla Ailevi Akdeniz Ateşi gibi otoinflamasyon sendromlarına benzer özelliktedir ve sistemik başlangıçlı JİA ile HLA genleri arasında net bir ilişki yoktur. Sonuç olarak SOJİA'nın diğer alt tiplerden farklı olduğunun kabul edilmesi sonucuna varılmıştır (34). Erişkin romatoid artrit ile birlikte gösteren HLAB1 04 RF(+) poliartrit için artmış riski gösterir. Class I antijenlerinden HLA-B27 ve class II antijenlerinden HLA-DRB1 01 ve DQA1 04 entesit ilişkili artrit (EİA) ve juvenil psöriatik artrit (JPsA) ile birlikte bulunur. Juvenil idiyopatik artritte immün disregülasyon vardır. Kompleman aktivasyonu ve tüketimi inflamasyonu artırır ve aktif hastalıkta dolaşımdaki immün kompleks düzeyi artmış bulunur. Hipergammaglobulineminin, dolaşan immune komplekslerin, ANA, RF ve diğer otoantikorların varlığı hastalığın bir otoimmün hastalık olduğunu desteklemektedir (35-38).

Anti-nükleer antikor (ANA) özellikle oligoartiküler tutulumu olan genç kızlarda ve hastaların yaklaşık %40'ında pozitif bulunur. RF JİA'lı hastaların yaklaşık %5-10'unda pozitifdir. Kronik inflamasyonda T lenfosit aracılı immün cevap vardır. Sinoviyal sıvıda baskın hücreler T lenfositlerdir. Juvenil idiyopatik artritli hastalarda interlökin (IL)-1, -2, -6 ve IL-2 reseptör (R) düzeyleri serumda, IL-1 β , IL-6 ve IL-2R düzeyleri sinoviyal sıvıda yükselir. JİA hastalarında aktif hastalık durumunda yükselen IL-6, IL-2R ve tümör nekroz faktör (TNF) reseptör düzeyleri, C-reaktif protein (CRP) gibi diğer inflamatuvar parametrelerle uyumlu olarak artmakta ve azalmaktadır. JİA'da görülen sinovitte sinoviyumda T lenfosit, B lenfosit, makrofaj, dendritik hücre ve plazma hücre infiltrasyonu mevcuttur (39, 40).

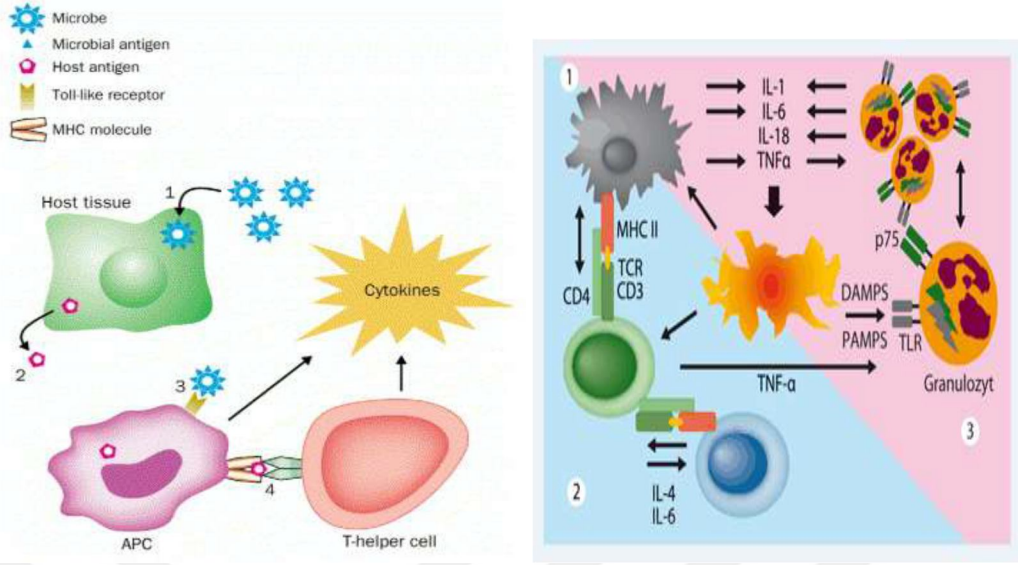
Juvenil idiyopatik artritde baskın olan Th1 hücrelerdir. Bu hücrelerden salınan mediatörler makrofajları uyarak inflamatuvar sitokinlerin (özellikle interlökin 1 ve 6, tümör nekroz faktör) ve öncülerinin salınmasına yol açmaktadır. Bu salınım sonucu ise hedef eklem üzerinde çeşitli inflamatuvar olaylar başlamaktadır (41, 42).

Enflamasyon süreci sonucunda pannus olarak adlandırılan sinoviyal hipertrofi ve sinoviyal oluşur (1). Serum IL-6 düzeyi SOJİA'da artar ve her ateş pikinden önce

yükselir. Hastalık aktivitesi ve akut faz reaktanlarındaki yükselme ile korelasyon gösterir (30). Her bir sitokindeki değişiklik hastalık alt tipi için ayrı ayrı önemlidir. Sistemik JİA'nın patogenezinde IL-6 ve IL-1 β ve poliartriküler tip JİA'nın patolojisinde ise TNF'nin önemli rolü olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Sitokin ve inflamatuvar mediyatörlerin JİA etyopatogenezindeki yeri Tablo 4'te gösterilmiştir (17). Son zamanlarda JİA'lı hastaların eklemlerinde IL-17 üreten T hücrelerinin yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir. IL-17, diğer interlökinlerin ve matris metalloproteinazlarının üretimini uyararak eklem hasarı oluşturmaya neden olmaktadır. Etyopatogenezdeki sitokin yolağı Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Etyopatogenezdeki sitokin yolağı (43)



Şekil 2. JİA’da etyopatogenez (44)

Juvenil idiopatik artrit patogenezinde humoral bağışıklıklığın rolü, kompleman aktivasyonu ve dolaşan immün komplekslerin varlığı ile ANA ve immünglobulinler gibi otoantikorların seviyesini artırmasıdır (45).

Juvenil idiopatik artrit patogenezinden sorumlu olduğu düşünülen diğer bir faktör de serbest oksijen radikalleridir. JİA’da serbest radikaller birçok mekanizma ile patoloji oluşturmaktadır. Bu mekanizmalardan biri de serbest oksijen radikallerinin sinovit patogenezi ile ilişkili olmasıdır. İnflame eklemlerde bulunan makrofaj, nötrofil, lenfosit ve endotel hücreleri serbest radikal üretimine katkıda bulunmaktadır (46). Bu radikaller hücrenin lipid, deoksiribonükleik asit (DNA), protein ve karbonhidrat yapısında oksidatif hasara neden olurlar. Bu sebeple serbest oksijen radikalleri ile eklem kıkırdağındaki hasar arasında ilişki olduğu bilinmektedir (47).

Tablo 4. Sitokin ve inflamatuvar mediyatörlerin Juvenil idiopatik artrit etyopatogenezindeki yeri

Sitokin	Hücre	Patoloji
TNF	Monosit, T ve B lenfosit, PMN, mast hücresi, fibroblast	Monosit ve makrofaj aktivasyonu Kıkırdak hasarı Endotelial adhezyon molekülünün artışı T hücre inhibisyonu
IL-1 β	Monosit, B lenfosit, fibroblast	Osteoklast aktivasyonu (kemik hasarı) Fibroblast sitokin ve kemokinlerinin salınımı Endotelial adhezyon molekülü artışı
IL-17	T lenfosit (Th17), mast hücresi	Kemokin salınımı Kıkırdak hasarı Osteoklast aktivasyonu TNF ve IL-1 β ile sinerjistik etki
IL-6	Monosit, fibroblast, B lenfosit	B hücre aktivasyonu T lenfosit inhibisyonu Büyümede gerileme Akut faz cevabı ve anemi
IFN- γ	T lenfosit (CD4 Th1, CD8, NK hücreleri)	Monosit aktivasyonu Endotelial adhezyon molekül artışı Th17 hücre etki artışı
MRP 8/14	Monosit, PMN	Monosit aktivasyonu Patolojik CD8 T lenfosit artışı IL-1 β salınımı Endotelial adhezyon molekül artışı

IFN- γ : interferon-gama, IL: İnterlökin, MRP: Myeloid ilişkili protein, NK: Doğal öldürücü hücre, PMN: Polimorfonükleer nötrofil, TNF: Tümör nekroz faktör

1.1.1.5. Juvenil İdiyopatik Artrit Klinik Bulguları

Juvenil idiopatik artrit’li hastalar eklem veya eklem dışı farklı semptom ve bulgularla karşımıza çıkabilirler. İlk belirtiler sıklıkla sabah sertliği, kolay yorulma, eklem ağrısı ve eklem şişliğidir. Belirtiler sinsi veya ani başlayabilir. Tutulan eklemler genellikle sıcaktır, hareketle ağrılıdır ve eklem hareket genişliği (ROM) kısıtlanmıştır. Eritem çok sık görülmez (11). JİA’lı çocuklarda en sık karşılaşılan semptom olan yorgunluk özellikle başlangıçta ve hastalık iyi kontrol altına alınamadığında ortaya çıkar (48). Sistemik başlangıçlı ve poliartiküler JİA’lı çocuklarda iştahsızlık, kilo kaybı ve büyüme geriliği görülebilir. Oligoartiküler başlangıçlı çocuklarda özellikle istirahat sonrası belirginleşen topallama ilk belirtidir (48).

Klinik Bulgular

Genel Bulgular

- Halsizlik, yorgunluk
- Sabah katılığı
- Artrit
- Ağrı
- Tenosinovit
- Entesit

Eklem Dışı Bulgular

- Deri ve Deri altı nodülleri
- Lenfadenopati
- Perikardit
- Hepatosplenomegali
- Gastrointestinal Tutulum
- Renal tutulum
- Nörolojik tutulum
- Kas hastalıkları
- Endokrin ve Otoimmün hastalıklar
- Amiloidoz
- Üveit
- Büyüme ve Gelişme geriliği

Sabah katılığı: JİA'lı çocuklarda dinlenme sonrası veya uyku sonrası sabahları oluşan eklem katılığı ilk belirtidir. Sabah katılığı çoğu hastada vardır (31).

Artrit: Enflamasyonun ana belirtileri ile ortaya çıkar. Şişlik, eritem, ısı artışı, eklem ağrısı ve fonksiyon kaybı gibi bulgular vardır. Şişlik periartiküler yumuşak doku ödemine, intraartiküler sıvı birikimine ve sinovyal membran hipertrofinine bağlı olarak gelişmektedir. Tutulan eklemlerde ısı artışı mevcuttur ancak romatizmal ateş veya septik artritteki gibi eritemli değildir (31, 49).

Ağrı: JİA'lı bir hastanın istirahat halinde ağrısı olmayabilir ancak aktif ve pasif eklem hareketleri sırasında ağrı duyar. Ağrı eklem üzerinde ve hipertrofiye olmuş enflamasyonlu sinovya üzerinde belirgindir. Hiçbir zaman kemik üzerinde ağrı ve hassasiyet yoktur (31, 49).

Tenosinovit: Sık kaşılaşılan bir tablodur. Sistemik JİA'lı çocukların %10'da tenosinovit gelişir. Tendonların ekstensör yüzünün, el ve ayakların dorsal yüzlerinin enflamasyonu ile karakterizedir (31). Etkilenen diğer tendonlar posterior tibial tendon ve peroneus longus tendonudur (50).

Entesitis: Tendon ve ligamanların kemiklere yapıştığı yere entezis denir. Bu bölgelerin enflamasyonuna ise entezitis denir.

Hastalarda eklem tutulumu monoartiküler; tek bir eklem tutulumuyla giden, oligoartiküler; dört ve daha az eklem tutulumuyla giden ve poliartiküler; dörtten daha fazla eklem tutulumuyla giden artrit tipleri mevcuttur. JİA'da birçok eklem etkilenmiş olabilir, ancak büyük eklemler (diz, dirsek ve el-ayak bilekleri) daha sık etkilenmektedir. El ve ayağın küçük eklemleri özellikle poliartiküler başlangıçlı JİA'da sık olarak tutulmaktadır.

Temporomandibuler eklem (TME), servikal, torasik ve lumbo-sakral bölgelerde dikkat edilmesi gereken bölgelerdir. Bunların bazıları asemptomatik olabilir (51). JİA'lı çocuklarda torakolomber eklem tutulumu sık olmaz. Ancak asimmetrik apofizeal eklem tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkan skolyoz bu çocuklarda normal popülasyona göre 30 kat daha sık olmaktadır (36). JİA'da düşük derecede sakroiliak eklem tutulumu saptanabilir ve juvenil ankilozan spondilitten (JAS) ayırıcı tanısını gerektirir.

1.1.1.6. Eklem Dışı Bulgular

1.1.1.6.1. Deri ve Derialtı nodülleri

Romatoid nodüller JİA'lı hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Hemen her zaman poliartritle birlikte görülür. Nodüller en sık olecranon altındadır ve genellikle basınç noktaları üzerinde (tendon kılıfları, aşı tendonu, oksiputta) görülür. Bu nodüller çoğunlukla RF pozitiflerde görülür ve kötü prognoz belirteçidir (52).

1.1.1.6.2. Lenfadenopati

Özellikle sistemik JİA'da %70'e varan oranlarda saptanabilir. Simetrik lenfadenopatiler servikal, aksiler ve inguinal bölgelerde olabilir. Lenfoma ile karışabilir (31).

1.1.1.6.3. Gastrointestinal Tutulum

Belirli bir bulgudan ziyade tedaviye bağlı yan etkiler nedeniyle semptomlar görülür.

1.1.1.6.4. Hepatosplenomegali

Sıklıkla splenomegali görülür. Orta ve ileri derecede hepatomegali de görülebilir. Otoimmun hepatit eşlik edebilir. Kronik hepatit gelişmez (31).

1.1.1.6.5. Renal tutulum

İntermitan hematüri ve proteinüri görülebilir. JİA'lı çocuklarda hiperkalsüri de hematüriye neden olabilir. JİA'lı iki vakada kresentrik glomerülonefrit gelişebileceği bildirilmiştir (53). JİA'lı olgularda kullanılan ilaçlara bağlı özellikle NSAİ ilaçlar ile de böbrek etkilenimi olabilir.

1.1.1.6.6. Nörolojik tutulum

Juvenil idiyomatik artrit'te tutulum nadirdir. Serebral infarkt görülebilir. İlaçlara bağlı yan etkiler görülebilir (54).

1.1.1.6.7. Kas tutulumu

Juvenil idiyomatik artrit'te tutulan eklemlerdeki ağrı ve enflamasyon nedeniyle hareket kısıtlılığı ve buna bağlı kaslarda atrofi ve güçsüzlük gelişir. Sonucunda fleksiyon kontraktürleri oluşması karakteristiktir (55).

1.1.1.6.8. Endokrin ve Otoimmun hastalıklar

Myastenia gravis, tip 1 diabetes mellitus ve otoimmun tiroidit gibi hastalıklar JİA ile birliktelik gösterebilir (56).

1.1.1.6.9. Kardiak Tutulum

Juvenil idiyomatik artrit'te kardiyak tutulum genellikle sessizdir (57). JİA'da en çok rastlanan kardiyak hastalık perikardittir. Perikardiyal tutulum yaklaşık %3-9 arasında değişir. Perikardit ve perikardiyal efüzyon özellikle sistemik başlangıçlı JİA'larda siktir. Perikardit artrit gelişiminden önce ya da hastalığın herhangi bir döneminde karşımıza çıkabilir. Birçok vaka asemptomatik olmasına rağmen ekokardiyografide saptanabilmektedir. Miyokardit ve endokardit nadir olarak görülebilir (58). Kardiyak tutulum JİA'da 2. sıklıkta mortalite nedenidir (59).

1.1.1.6.10. Amiloidoz

Sekonder amiloidoz JİA'nın nadir ancak ciddi komplikasyonlarından biridir. Amerika'da nadir görülmesine rağmen, Avrupa'da %5 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde 1991 yılında Özdoğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bu oranın %16 olduğu bildirilmiştir (60). Biriken amiloid AA tipinde bir amiloiddir (61).

1.1.1.6.11. Üveit

Akut veya kronik nongranülatöz anterior üveit iris ve silier cismi etkileyen bir enflamasyonla karakterizedir. Akut ön üveitin karakteristik belirtileri arasında ağrı, fotofobi ve göz yaşarması bulunmaktadır, ancak enflamasyon ciddi belirtiler göstermeksizin gizli olarak ortaya çıkabilir. Akut üveit daha çok entesit ilişkili artritte görülür.

Kronik üveit özellikle erken yaşlarda (6 yaştan önce) başlayan ve ANA pozitif olan oligoartritli kız çocuklarında risk artışı olarak görülmektedir. Başlangıcı sinsi ve asemptomatik olabilir. Hastaların yarısında ağrı, kızarıklık, baş ağrısı, fotofobi ve görme değişiklikleri şeklinde semptomlar olur. Asemptomatik olabildiğinden, özellikle oligoartritli kız çocuklarında rutin göz muayeneleri yapılmalıdır. Kronik üveit körlüğe neden olabilir (62, 63).

1.1.1.6.12. Büyüme ve Gelişme

Hastaların çoğunda lineer büyüme ve cinsiyet maturasyonu geri kalır. Bu durum aktif hastalık, yetersiz beslenme ve kullanılan kortikosteroidlere bağlı olabilir. Ancak aktif hastalığın kontrol altına alınması ve remisyonu ile birlikte normal büyüme yakalanabilir (49).

1.1.2. Sistemik JİA

Sistemik JİA gelişmiş ülkelerdeki JİA'lı hastaların yaklaşık %10-20'sini oluşturmasına karşın ülkemizdeki en büyük JİA alt gruplarından biridir (60). Aralıklı yüksek ateş ve diğer eklem dışı bulgularla karakterizedir. Kız-erkek görülme oranı 1/1 eşittir. Etkilenen çocuklar genellikle 4 yaşından küçük olmakla birlikte herhangi bir yaşta da hastalık görülebilir (64). Hastaların çoğunda ateşle beraber çoğunlukla gövde ve proksimal ekstremitelerde döküntüler ortaya çıkar. JİA deri, kas dokusu, kalp, akciğer, karaciğer, santral sinir sistemi ve böbreği etkileyebilen bir hastalıktır.

1.1.2.1. Sistemik JİA - Tanı Ölçütleri

En az bir eklemde artrit ile birlikte, 2 haftadan beri süren gün içinde 2 kez yükselen ateşe eşlik eden;

- Eritematöz döküntü
- Genel lenf bezi büyüklüğü
- Hepatosplenomegali
- Poliserözit

Sistemik başlangıçlı hastalıkta artrit ile birlikte hepatosplenomegali, lenfadenopati gibi visseral tutulum ve perikardial efüzyon gibi serozit bulguları ve 39°C'yi geçen rekürren ateş karakteristiktir. Ateş gün içinde sabah ve akşam olmak üzere 2 kez pik yapar. Ateş pikleri hastalığın başlangıç dönemlerinde tipik olmayabilir. Her bir ateş epizoduna sıklıkla soluk, eritemli, makuler, somon rengi, lineer veya sirküler, 2-5 mm boyutunda, genelde gövde ve proksimal ekstremitelerde gruplar halinde yayılan döküntü eşlik eder. Döküntüler kaşıntılı değildir ve bir saatten kısa sürebilen geçici yapısı en önemli tanısal özelliğidir. Koebner işareti pozitif olabilir (11). Bu döküntüler Şekil 3'te gösterilmiştir (18). Diğer sistemik bulgular yorgunluk, irritabilite, uykuya eğilim ve kas ağrılarıdır. Bu belirtiler genellikle ateşin yükselme döneminde görülür ve ateşin düşmesi ile birlikte kaybolur. Hastaların çoğuna yakın bölümünde belirgin myalji, artralji veya geçici artrit özellikle ateşli atak sırasında görülebilir ve ateşin düşmesi ile bu belirtiler geriler. Eklem tutulumu başlangıçta oligoartiküler olmasına karşın zaman içinde hastalık çoğunlukla poliartiküler tipe dönüşür. Tutulan eklemler çoğunlukla diz, dirsek, el-ayak bileği ve kalça eklemleridir (48). Daha az sıklıkta hastalarda tenosinovit, sinovyal kist, peritonit, perikardit, myokardit olmadan valvülit veya beraberinde myokardit, lenfadenopati, trombositoz, pulmoner parankimal hastalık, santral sinir sistem tutulumu, renal tutulum, krikoaritenoid eklem tutulumuna bağlı olarak stridor ve lenfödem gibi daha nadir klinik belirtilerle karşımıza çıkabilir (65, 66). Sistemik JİA'da başlangıçta eklem tutulumu görülmeyebilir, ilerleyen dönemlerde poliartiküler tarzda tutulum meydana gelir (67).

Juvenil idiyomatik artrit kronik hastalık aktivitesine bağlı en sık böbrek tutulumu amiloidozdur. Üriner sistem ile ilgili bozukluklar JİA'nın bir komplikasyonu olarak ya da hastalığın kendisine veya kullanılan ilaçların yan

etkisine bağlı olarak meydana gelebilir. Aralıklı mikroskopik hematüri ve düşük dereceli proteinüri, renal papiller nekroz, retroperitoneal fibrozis ve obstrüktif üropati meydana gelebilir (68, 69). Mikroskopik hematüri ve düşük dereceli proteinüri steroid dışı antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), altın tuzları veya D penisilaminin neden olduğu ilaç yan etkisi olarak ortaya çıkabilir (69).

Membranöz glomerülonefrit, fokal segmental glomerüloskleroz ve kresentik glomerülonefrit literatürde bildirilmiştir (53, 67, 70). Mezengiyoproliferatif glomerülonefrit erişkin hastalarda JİA'nın sık görülen böbrek tutulum şeklidir; ancak çocuk hastalarda nadir bildirilmiştir (67).

Böbrek tutulumu, özellikle amiloidoz hastalığın morbidite,mortalite ve seyrini kötüleştirmektedir (68). Romatoid artritli erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda böbrek biyopsisinde en sık görülen bulgu mezengiyal proliferatif glomerülonefrittir. Sıklık sırasına göre amiloidoz, membranöz glomerülonefrit, fokal segmental glomerüloskleroz, minimal lezyon hastalığı, akut interstisyel nefrit ve mezengiyal proliferatif glomerülonefriti takip etmektedir (71). Sistemik JİA'lı olgularda böbrek tutulumu olduğunda vaskülit ve sistemik lupus eritematozus (SLE) ayırıcı tanıda mutlaka düşünölmelidir (72).



Şekil 3. Sistemik juvenil idiyomatik artritlin 8 yaşında bir çocukta tipik döküntüleri

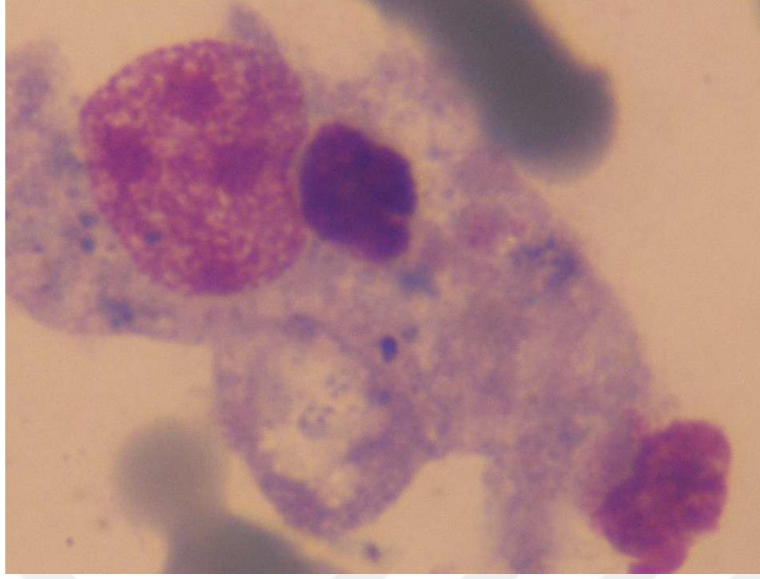
Enflamasyonun şiddetine bağlı olarak karaciğer enzimlerinde hastalığın aktif döneminde hafif yükseklik saptanabilir. Plörezi ve perikardit hastaların yaklaşık %50'sinde görülür. Perikardit ve myokardit steroid tedavisine çok hızlı yanıt verir. Artrit ise bu semptomlara eşlik edebilir ya da haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir ve bu nedenle tanı gecikebilir. Sistemik artritli olan hastaların çoğu serozit ile başvurabilirler. Bunların %33'ü perikardittir. Ateş ve diğer semptomlar nadiren aylarca sürebilir ancak 6 aydan daha fazla sürekli olması nadirdir (73). Sistemik başlangıçlı JİA'lı hastalarda genellikle üveit görülmez.

Sistemik artritli olan hastaların küçük bir kısmında hastalığın erken döneminde makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişebilir. MAS özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir (4). MAS yaşamı tehdit edici bir durumdur. Bu hastalarda tipik olarak, orta/ağır DIC (Dissemine Intravascular Coagulation=Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma) vardır. MAS'lı hastalarda ayrıca belirgin olarak azalan eritrosit sedimentasyon hızı, artmış CRP, artmış ferritin ile ağır anemi, lökopeni ve karaciğer fonksiyon bozuklukları görülür. MAS poliartritli hastalarda da bildirilmiş ve özellikle Epstein Barr (EBV) gibi viral enfeksiyonlar, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİİ), intramusküler Altın preparatları ve sülfasalazine bağlı olarak gelişebileceği düşünülmektedir (15). Makrofaj aktivasyon sendromunda kemik iliği aspirasyonunda hemofagositozun gösterilmesi tanıyı destekler. Şekil 4' te makrofaj aktivasyon sendromundaki hemofagositoz görülmektedir. MAS yüksek doz intravenöz steroide 24-48 saatte dramatik yanıt verir. Steroide yanıt alınamayan olgularda siklosporin A kullanılır (74-76).

Tablo 5. Makrofaj aktivasyon sendromunun özellikleri

Fiziksel bulgular	Purpura, mukozal kanama Lenf nodlarında, karaciğer ve dalakta büyüme
Laboratuvar bulguları	ALT, AST, PT, PTT, fibrin yıkım ürünleri, ferritin ve trigliserit artışı Lökosit, trombosit, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen ve pıhtılaşma faktörlerinde azalma
Kemik iliği	Makrofaj ve histiyositlerin aktif fagositozu
Tedavi	İntravenöz glukokortikoid ve siklosporin

ALT: Alanin Aminotransferaz, AST: Aspartat Aminotransferaz, PT: Protrombin zamanı, PTT:Parsiyel tromboplastin



Şekil 4. Sistemik JİA-Makrofaj Aktivasyon sendromu

1.1.3. Oligoartiküler JİA

Oligoartritte sıklıkla başlangıçta tek eklem tutulur (Şekil 5). Üst ekstremitedeki büyük eklemlerin izole tutulumu karakteristik değildir. Kalça neredeyse hiçbir zaman ilk eklem olarak tutulmaz, kalçada hastalık daha ileri dönemlerde görülebilir ve genelde kötüleşen fonksiyonel sürecin bir parçasıdır (11). Oligoartiküler tip Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Batı Avrupa'dan bildirilen serilerin en büyük grubunu oluşturmaktadır (% 35–40) (48). Ülkemizde de JİA'lılarında bu formuna daha sık rastlanmaktadır (% 16) (65). Hastaların üçte ikisini kızlar oluşturur. Hastalık genellikle 1 ve 4 yaşlar arasında başlar (77). Oligoartiküler tipte en sık diz ve ayak bileği eklemi tutulurken, kalça etkilenimi nadirdir. Küçük eklemlerde de artrit nadiren görülebilir. Eklemde şişlik, kızarıklık ve ısı artışı görülebilir. Ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi genel hastalık belirtileri nadiren görülür. JİA'nın bu alt tipinde genel büyüme geriliği nadirdir. Ancak tutulan eklemdeki hasarın şiddetine bağlı olarak ekstremiteler arasında belirgin uzunluk farkı görülebilir (78). JİA'lı çocukta bacak uzunluğunda kısalma şekil 6'da gösterilmiştir (79).



Şekil 5. Oligoartiküler JİA



Şekil 6. Juvenil İdyopatik Artrit’li çocukta bacak uzunluğunda kısalma

Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR) sınıflamasına göre oligoartiküler JİA tanısının konulabilmesi için hastada psöriazis olmaması, aile öyküsünde birinci dereceden akrabada psöriazis veya HLA B27 (+) herhangi bir hastalık olmaması gereklidir. Ayrıca 6 yaşından büyük erkek çocuk ve en az 3 ay ara ile iki defa RF pozitifliği saptanması oligoartiküler JİA tanısından uzaklaştırır (50, 80).

Oligoartiküler tip JİA ILAR sınıflamasına göre hastalık izlem süresinde yeni eklem tutulumu olup olmasına göre iki alt gruba ayrılır (64):

Sürekli (persistan) oligoartiküler JİA: 6 aydan sonra da tutulan eklem sayısı 4 veya daha az ise hasta bu kategoride değerlendirilir.

Yayılan (extended) oligoartiküler JİA: 6 aydan sonra hastalık yavaş olarak ilerliyor ve tutulan eklem sayısı 4’den fazla ise ve giderek artıyorsa hasta bu gruba alınır. Oligoartiküler olarak başlayıp poliartikülere dönüşen tiptir. Erkek çocuklarda

daha sık görülür. Çoğunlukla ANA, RF ve HLA B27 negatiftir. Üveit görülmez. Çoğunlukla destrüktif eklem hasarı yapar.

Juvenil idiyomatik artrit'in en ciddi komplikasyonlarından biri iritistir. Oligoartiküler JİA'sı olan çocukların yaklaşık %15-20'sinde iritis görülmektedir. İritis genellikle asemptomatik olmakla beraber, iris ve siliyer cismi etkileyen, nongranümatöz inflamasyonla karakterize kronik seyir göstermektedir. Bu komplikasyon ANA pozitif olan ve genç yaşta oligoartiküler JİA tanısı alan kız çocuklarında daha sık görülme eğilimindedir. Göz muayenesi tüm JİA'lılar olmak üzere özellikle de oligoartiküler ve ANA pozitif JİA'sı olan çocuklara yapılmalıdır. Bu ilişki gösterildiğinden beri bu hastalarda üveite bağlı ciddi görme kaybı sıklığı anlamlı olarak azalmıştır. Ülkemiz JİA'lı hastalarında üveit sıklığı ve ANA pozitifliği batı ülkelerinden bildirilen serilere göre daha azdır (50, 60, 81-85).

Amerikan Pediatri Akademi'sinin göz muayene takip rehberi Tablo 6'da verilmiştir (4).

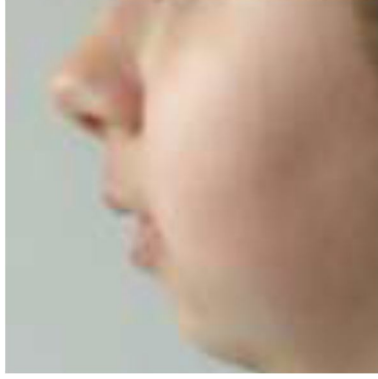
Tablo 6. Amerikan Pediatri Akademi'sinin Göz muayene takip rehberi

JİA alt tipi	İritis riski	Muayene sıklığı
Oligoartiküler ya da poliartiküler, 7 yaşından önce başlayan ve ANA (+)	Yüksek	3-4 ayda bir
Oligoartiküler ya da poliartiküler ve yaş gözetmeden ANA (-)	Orta	6 ayda bir
ANA durumuna bakılmaksızın, 7 yaşından sonra başlayan	Orta	6 ayda bir
Sistemik başlangıçlı JİA	Düşük	12 ayda bir

JİA: Juvenil idiyomatik artrit, ANA: Anti-nükleer antikor

1.1.4. Poliartiküler JİA

Poliartrit genelde üst ve alt ekstremitelerin büyük ve küçük eklemlerinin birlikte tutulumu ile karakterizedir. Tedavisiz olgularda servikal vertebra tutulumu da olabilir. Bu alt tipte beşten fazla eklem tutulumu tanı için gereklidir. Mikrognati temporomandibuler eklem kronik hastalığında görülebilir. Şekil 7'de Poliartiküler JİA'lı hastadaki mikrognati görülmektedir. Servikal omurgada apofiziyel eklemlerin tutulumu atlantoaksiyel subluksasyon ve potansiyel nörolojik sekel riskiyle birliktedir (11).



Şekil 7. Poliartiküler JİA Mikrognati

Poliartrit JİA'lı hastaların yaklaşık %30-40'ında görülür. Hastalık başlangıçındaki ilk altı ayda beş veya daha fazla eklemden artrit olması ile tanı konur.

Romatoid faktörün pozitif ya da negatif olmasına iki ana gruba ayrılır. RF pozitifliği kötü prognozun öncül bulgusudur. RF pozitifliğinin anti-CCP pozitifliği ile birlikte olması eklem hasarını artırır (86). Romatoid faktör negatif hastalar JİA'ların %20-30'unu, RF(+) hastalar %5-10'unu oluşturur. Her iki alt tipte kızlar erkeklerden daha sıktır (30). RF negatif poliartrit herhangi bir yaşta görülebilir. Ancak çoğunlukla erken çocukluk yaşlarında görülür. RF pozitif hastalık 8 yaşından önce nadiren görülür. RF pozitif poliartiküler tip erişkin tip romatoid artrit çocuklardaki karşılığıdır. Her iki gruptan hastaların tipik olarak yorgunluk, hafif ateş, hafif kilo kaybı ve anemiye ait bulgu ve semptomları vardır. Ayrıca hastalarda hafif düzeyde büyüme geriliği görülebilir. Başlangıçta artrit genellikle simetrikdir. Bazı olgularda birkaç eklem tutulumu şeklinde başlayıp zamanla poliartrit şeklini alır. Elin küçük eklem tutulumu ve el bileği eklemlerinin simetrik olarak tutulumu tipiktir. Simetrik poliartritin metakarpofalangeal eklem, proksimal ve distal interfalangeal eklem ve radiokarpal eklemde etkisi Şekil 8'de gösterilmiştir (18). Seronegatif poliartriti olan hastalarda yakınmalar ani başlangıçlı ya da sinsidir. Sistemik hastalığa özgü olan ateş ve döküntü genellikle görülmez. Tutulan eklemlerde şişlik, kızarıklık, ağrı ve hareket kısıtlılığı belirgindir. Ancak belirgin destrüksiyon çoğunlukla görülmez. Seropozitif poliartiküler JİA'lı hastalarda da yakınmalar ani veya sinsili başlangıçlı olabilir. Eklemlerdeki harabiyet ilerleyicidir ve çoğunlukla bir yıl içinde kalıcı deformite bırakır (78).



Şekil 8. Simetrik poliartritin metakarpofalangeal eklem, proksimal ve distal interfalangeal eklem ve radiokarpal eklemde etkisi

Herhangi bir sinovyal eklem tutulumu görülebilir. Ancak lumbotorasik eklem tutulumu çoğunlukla yoktur. Artrit başlangıçta simetrik olabilir, bazen de asimetrik poliartrit görülebilir. Başlangıçta bir kaç eklem tutulumu şeklinde başlayıp zamanla poliartrit şeklini alır. Aynı zamanda ayakların küçük eklem tutulumu daha az sıklıkla da olsa görülebilir. Daha büyük eklem tutulumu, kalça, boyun, omuz ve temporomandibuler eklem tutulumu hastaların yaklaşık %50'sinde görülebilir. Zamanla servikal spinal eklem tutulumu füzyonlara, C1 ve C2 subluksasyonlarına ve buna bağlı spinal kord basısına bağlı semptomlar görülebilir. Kalça tutulumu özellikle ağır olabilir ve 20 yaşından önce eklem replasmanına ihtiyaç duyulabilir. Genellikle erken çocukluk yaşlarında görülür. Bu hastaların yaklaşık %25'inde ANA pozitif olabilir. Bu hastalarda başlangıçta RF negatiftir ve hastalık süresince negatif seyreder (26).

Subkutan nodüller genellikle basınca maruz kalan yerlerde daha belirgin olarak görülürler. Histolojik olarak bu nodüller erişkin romatoid artritteki nodüllere benzer. Nodüller spontan olarak gerileyip tekrar ortaya çıkabilir. Nodül varlığı RF titresini ile paraleldir. Bazı hastalarda romatoid vaskülit kendini çoğunlukla alt ekstremitelerde ülseratif lezyonlar şeklinde gösterir. Bu durum romatoid faktör, immünglobulin ve immun komplekslerin damar duvarına oturması sonucu görülür. Eklemlerde destrüksiyon ilerleyicidir ve çoğunlukla bir yıl içinde kalıcı deformite bırakır. Nadiren RF pozitif hastalarda lökopeni (nötropeni) ve splenomegalinin eşlik

ettiği Felty sendromu veya Sjögren sendromuna ait bulgular eşlik edebilir. Bu hastaların hemen hemen hepsinde RF ve yaklaşık yarısında ANA pozitiftir (87). Ancak son iki durum çoğunlukla erişkin romatoid artrite eşlik eder (15).

1.1.5. Entesitle İlişkili Artrit (EİA)

Bu grupta yer alan hastaların tanımlanması amacı ile bugüne dek Tip 2 Oligoartiküler JİA, geç başlangıçlı JİA, Seronegatif entesopati ve artropati sendromu (SEA), HLA-B27 ile birlikte olan artropati ve erken juvenil spondilartropati tanımlarının kullanılması önerilmişse de artık bu grubu sınıflamada EİA tanımı kullanılmaktadır.

Artrit ve entesit veya artrit ve aşağıdakilerden en az ikisi ile tanı konur (31, 88).

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

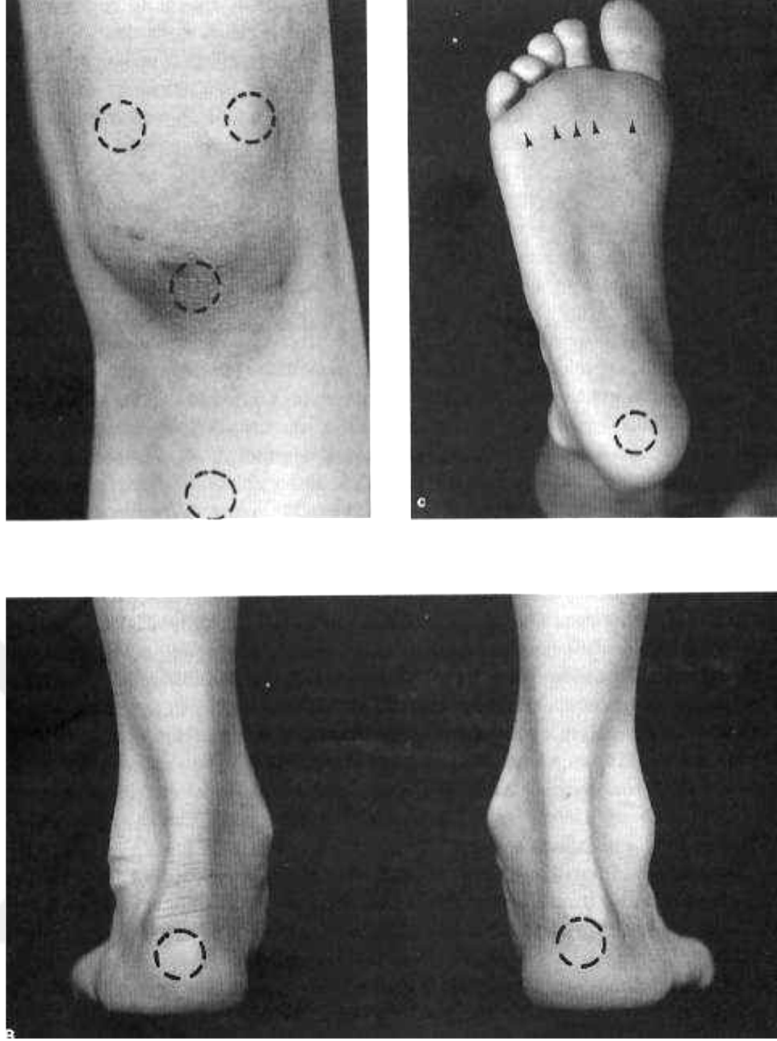
Bu gruptaki çocuklar hem JİA (özellikle oligoartiküler) hemde Juvenil spondiloartropatinin özelliklerini taşımaktadır. Prevalansı 12-33/100.000'dir ve sıklıkla sekiz yaşından büyük erkek çocuklarda görülür. Etkilenmiş bireylerde HLA-B27 pozitifliğinin sık oluşu ve aile hikayesi güçlü genetik yatkınlığı kanıtlar. Hastalık belirtileri arasında eklem ağrısı, katılık ve sonuçta eklem mobilitesinin kaybı vardır. Herhangi bir çocukta RF ve ANA negatifliği, aksiyal ve periferik iskelette artrit ve entesit varlığında EİA'dan şüphelenilir. ANA ve RF pozitifliği bu tanıyı ortadan kaldırır. Periferik artritte genellikle alt ekstremitelerdeki birkaç eklem etkilenir, aksiyal tutulum ve sakroiliak eklemlerde artrit gelişimi yıllar alabilir. Sakroiliak eklemlerdeki radyolojik değişiklikler arasında eklem aralığında daralma, erozyon, skleroz, pelviste osteoporoz ve füzyon vardır (30).

Entesopati, tendonların kemiğe yapışma yerinde oluşan enflamasyondur. Entesit ilişkili artritli olgularda klinik bulgu olarak karşımıza çıkar. Bu çocuklar doğrudan ankilozan spondilit veya iltihaplı bağırsak hastalığına bağlı gelişen artrit tablosu ile başlamayan ancak zaman içinde spondiloartropatilerden birine dönüşebilen olgulardır. Bu nedenle seronegatif entesopati, HLA B27 ile birlikte olan artropati veya erken juvenile spondiloartropati terimlerinde eskiden kullanılmıştır.

Hastalığın gidişini etkileyen en önemli gösterge HLA B27 pozitifliğidir. HLA B27 pozitif olan olgularda ankilozan spondilite dönüşme oranı oldukça yüksektir ve hastalık sık sık yinelemeler ile sürer (50, 89-91).

Ekstraartiküler bulgular arasında anterior üveit, aort yetmezliği, aortit, kas güçsüzlüğü ve düşük dereceli ateş vardır. Anterior üveit hastaların %27'sinden fazlasında görülür, sıklıkla tek taraflı ve tekrarlayıcıdır. Kırmızı, sıklıkla ağrılı ve fotofobik göz şeklinde kendini belli eder. Genellikle sekel bırakmaz. Akut anterior üveitin HLA-B27 pozitif olan hastalarda gelişme olasılığı daha yüksektir. Laboratuvar bulguları arasında hafif anemi, normal ya da hafif artmış beyaz küre sayısı ile trombositoz ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'nda yükselme vardır (30).

Çoğunlukla erkek çocuklarda görülür ve 10 yaşından sonra ortaya çıkar. Bu grupta yer alan çocukların en önemli özellikleri RF ve ANA'larının negatif olması, entesopatilerinin ve alt ekstremitte artrit ya da artraljilerinin olmasıdır. Hastaların yaklaşık %60-70'inde HLA B27 pozitif olarak saptanır. Çocuklarda aşil tendonu bölgesinde belirginleşen ağrı ve duyarlılık ile ortaya çıkabilen kendini topuk ağrısı ile belli eden entesopatidir (Şekil 9). Bu grup hastalarda görülebilen eklem tutulumu çoğunlukla alt ekstremitteye yerleşen, asimetric ve oligoartiküler tiptedir. Hastalarda artrit ortaya çıkmasını ateşli hastalıklar ya da travma provake edebilir. Oligoartiküler JİA'dan en önemli farkı kalça eklemine çok daha sık olarak etkilenmesidir. Nadir olarak sakroiliit ve yangısal bel ağrısı görülür. Hastalık başlangıcında alt ekstremitteye yerleşen ve uzun süren artralji de klinik tabloya eşlik edebilir. Eklemlerde sekel oluşma oranı diğer gruplara göre daha azdır (92).



Şekil 9. Juvenil İdiopatik Artrit Entesitle ilişkili artrit

1.1.6. Juvenil psoriatik artrit (JPsA)

Psöriatik artrit orta çocukluk döneminde pik yapan kronik inflamatuvar artritdir. Tanısı zordur, çünkü artrit döküntüden birkaç yıl önce gelişebilir. Asimetrik artrit ve sıklıkla dizler, ayak bileği, el ve ayaklardaki küçük eklemleri tutan bir oligo veya poliartrit olarak başlar. Tanısı artrit ve psoriasis birlikteliği veya artrit ve ebeveyn ve çocuklarda psöriasis'e ait aile öyküsüne ek olarak daktilit ve tırnak değişiklikleri ile konur (93).

Doğruer (94) ile Southwood ve ark. (95)'nin önerdiği juvenil psöriatik artrit (JPsA) tanı kriterleri şöyledir: Majör bulgular artrit ve tipik sedef plakları, minörler ise daktilit, yüksük tırnak, sedef hastalığına benzer döküntü ve ailede sedef hastalığı öyküsünün bulunmasıdır. Kesin JPsA tanısı için 1 majör ve 3 minör ya da 2 majör

kriter gerekmede, olası tanı için ise 1 majör ve 2 minör kriter yetmektedir.

Genellikle 9-12 yaşları arasında başlar ve kız çocuklarında erkeklere oranla biraz daha sık görülür (3:2). Artrit ve sedef plakları ile karakterizedir. Bazen sedef döküntüsü olmadan da görülebilir. Eklem tutulumu değişik klinik tablolar gösterir. Distal interfalangeal (DİF) eklem tutulumu sedef artritini düşündürür. Etkilenen parmakta tırnaklarda çukurcuklar görülür (yüksük tırnak-tırnak yenikleri). Lezyonların genişlemesi ile üzeri skuam kaplı büyük plaklar ortaya çıkar. Sedef plakları tipik olarak eklemlerin ekstansör yüzlerine, saçlı deriye, umbilikal çukura ve perineye yerleşir (71). Görülen lezyonlar Şekil 10, 11, 12, 13 'de belirtilmiştir. Nadir görülen diğer deri tutulumları erüptif (Guttat) psoriasis, püstüler psoriasis, psoriatik eritroderma, yaygın püstüler psoriasis ve yaygın eritrodermik psoriasisdir (35, 96).

Laboratuvar bulguları arasında akut faz reaktanlarında yükselme, kronik hastalık anemisi ve trombositoz vardır. ANA pozitif bulunabilir (35).

Proksimal interfalangeal (PİF), distal interfalangeal (DİF) eklemler ve tendon kılıfı sıklıkla inflamedir ve parmaklarda diffüz şişliğe neden olur. Bu görünüm "sosis parmak" olarak tarif edilir. Ekstraartiküler tutulumda döküntü, tırnak değişiklikleri ve üveit vardır. Her altı ayda bir hastalara göz muayenesi yapılmalıdır çünkü hastaların %17'sinde asemptomatik anterior üveit bulunur. Kronik ön üveit JPsa'da %10 oranında görülmekte (5) ve bunların %60-70'inde ANA pozitif olarak bulunmaktadır (97-99).



Şekil 10. Juvenil psoriatik artrit



Şekil 11. Jüvenil psoriatik artrit



Şekil 12. Jüvenil psoriatik artrit



Şekil 13. Daktilit

1.1.7. JİA'da Laboratuvar Bulguları

Hastalığın tanısı temelde klinik bulgulara dayanır. Spesifik bir tanı testi yoktur. Laboratuvar testlerinde enflamasyona bağlı değişiklikler görülür ancak tanısız değildir, tanıyı desteklemesi yönünden önemlidir. Tam kan sayımı, akut faz reaktanları, ANA, RF ve HLA B27 bakılır. Laboratuvar bulgularındaki değişiklikler özellikle Sistemik JİA'lı hastalarda daha sık gözlenmektedir.

1.1.7. 1. Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH)

En sık kullanılan akut faz göstergesidir. Çocuklarda 20 mm/saatın altı normal değer olarak kabul edilmektedir. JİA'lı hastalarda yüksek bulunur. Hastalığın aktivitesini değerlendirmede ve izlemede önemli bir testtir. 25 mm/h üzeri anlamlı olarak yüksek kabul edilir (100).

1.1.7. 2. Hematolojik Değerler

Oligoartiküler tipte hafif anemi saptanabilir. Çoğunlukla normokrom normositer ya da mikrositik-hipokrom anemidir. Sistemik JİA'da orta-ağır derecede anemi vardır. Hemogloblin (Hb) değeri 7-10 gr/dl arasındadır. JİA'lı hastalarda süregelen inflamasyona bağlı olarak orta derecede kronik hastalık anemisi de görülebilmektedir (40). Demir ve demir bağlama düzeyi normal sınırlarda olmasına rağmen, hipokrom mikrositer anemi görülür. Lökositoz, aktif hastalığı olanlarda

görülür. Periferik yaymada polimorfonükleer lökosit (PNL) hakimiyeti vardır. Trombosit değerleri de sistemik ve poliartiküler formlarda yükselir.

1.1.7. 3. C-Reaktif Protein (CRP)

Özellikle aktif hastalığı olan JİA' larda yüksek bulunur (31).

1.1.7. 4. İmmunglobulinler

Serum immunglobulinlerinde artma hastalığın aktivitesi ile korelasyon gösterir. Aktif dönemde yükselir ve klinik düzelmeye birlikte normal seviyeye düşer. Persistan hipergamaglobulinemi klinik gidişte bozulma ve tedaviye yanıtızlığın belirtisidir. En çok IgM yükselir, romatoid nodül ve RF ile ilişkilidir (31).

1.1.7.5. Romatoid Faktör (RF)

IgG'nin Fc kısmına karşı oluşur. Sıklıkla IgM yapısındadır ancak diğerleri de olabilir. Sinoviyada plazma hücrelerinde sentez edilir. RA için duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür. Nefelometrik yöntem ile değerlendirilir. JİA dışı birçok hastalıkta pozitif bulunabilir. Diğer bağdokusu hastalıkları, karaciğer hastalıkları, enfeksiyon hastalıkları (viral, bakteriyel, paraziter), neoplaziler, sarkoidoz, kriyoglobulinemi ve yaşlılıkta pozitif bulunabilir (80). JİA' lı çocukların %5–10'unda IgG'ye karşı oluşan IgM cinsi antikor (RF) pozitifliği saptanmaktadır. RF daha çok geç yaşta başlayan poliartiküler olanlarda pozitif olmaktadır. Prognozları daha kötüdür (31, 101).

1.1.7. 6. Anti Nükleer Antikor(ANA)

Nükleus içindeki DNA, RNA, histonlar, sentromer, nukleolus ve diğer nukleoproteinlere karşı oluşan antikorlardır. Jüvenil idiyopatik artritli çocukların % 18'inde pozitifdir (27, 102). Sağlıklı çocuklarda görülme oranı %4 oranındadır (81). JİA dışında özellikle SLE, diğer bağ dokusu hastalıkları, viral enfeksiyonlar, ilaçlar ve gebelikte pozitif olabilir. İmmünflöresan yöntemi ile çalışılır. Hep-2 epitelooid hücre dizisi kullanılması ile duyarlılık artmıştır.

Oligoartiküler JİA ve kronik iridosiklit birlikteliği açısından ANA pozitifliği önemlidir. Antikorların çoğu IgG grubundan olup bazıları IgM veya IgA grubundan

olabilir. Küçük yaşlardaki oligoartritli kızlarda %60–80 pozitifdir. Sistemik JİA'da negatifdir (31).

1.1.7. 7. Doku Grupları

Doku grupları ile JİA alt tipleri arasında ilişki gösterilmiştir.

HLA B27 Entesitle ilişkili artrit ve Jüvenil spondiloartropatiler

HLA DR4 Oligoartiküler JİA ve Seropozitif poliartiküler JİA

HLA B-27 doku grubu entesit ile ilişkili artrit hastalarının %70'inde pozitif olan bir hücrel belirleyicidir. Sağlıklı toplumdaki sıklığı ise çok daha düşüktür (%5–8) (65).

1.1.7.8. Sinovyal Sıvı Analizi

Jüvenil idiyomatik artrit'li hastalarda tanısız amaçlı sinovyal sıvı analizi yapılmaz fakat monoartiküler JİA'lı olgularda septik artrit'ten ayırıcı tanı amacıyla sinovyal sıvı analizi yapılabilir. Sinovyal sıvıda lökosit sayısı artmıştır. Temel hücreler PNL ve mononükleer hücrelerdir. Sinovyal sıvıda glukoz ve kompleman düzeyi düşmektedir (31).

1.1.8. Radyoloji

Jüvenil idiyomatik artrit'de görüntüleme ilk tanının konması, hastalık aktivitesinin ve tedaviye yanıtın izlenmesi ve komplikasyonların değerlendirilmesi yönünden faydalıdır. Görüntüleme yöntemleri genellikle öncelikle radyografiye dayanmaktadır. Ancak aktif inflamasyonun gösterilmesinde direkt grafiler yetersizdir (56).

1.1.8.1. Erken Radyografik Değişiklikler

Erken radyografik değişiklikler periartiküler yumuşak doku şişliği, intraartiküler sıvı artışı, sinovyal hipertrofiye bağlı eklem aralığında genişleme ve eklem etrafında osteoporoz şeklindedir. Parmaklar, metakarplar ve metatarsların etrafında yeni kemik oluşumları olabilir. Yeni kemik oluşumları nedeniyle parmakların ortalarında genişleme JİA'da önemli ve karakteristik bir bulgudur (69).

1.1.8.2. Geç Radyografik Değişiklikler

Eklem aralığında daralma, subluksasyon ve ankiloz geç oluşan radyografik değişikliklerdir. Eklem ankilozu çocuklarda erişkinlerden daha sık görülür. Karpal ve tarsal eklemlerle servikal vertebralarda sık rastlanır. Subluksasyon büyük eklemlerde de görülebilir. Özellikle kalça, bilek ve omuz ekleminde görülebilir.

Uzun süre steroid tedavisi alan çocuklarda femur başı aseptik nekrozu olabilir. Osteoporozaya bağlı kırıklar özellikle femur suprakondiller bölgede görülebilir (31, 37, 69).

Özellikle son yıllarda yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesi ve kullanılmaya başlanması ile tedavilerin eklem hasarı üzerine etkilerini göstermede uygun görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Hem manyetik rezonans görüntüleme (MRG) hem de ultrasonografi (USG) bu amaçla kullanılabilecek yöntemlerdir. Tanı ve tedavinin izlenmesinde giderek artan oranda önemli rol oynamaktadır.

Ultrasonografi (USG), JİA' da tekrarlanabilir kolaylığı, çocuklarda sedasyon gerektirmemesi, iyonize radyasyona maruziyet olmaması ve yüksek hasta kabul edilebilirliği nedeniyle diğer görüntüleme teknikleri üzerinde birçok avantajı vardır. Sinovyal hiperplazi, eklem efüzyonu, kıkırdak hasarı, kemik erozyonu, tenosinovit ve entesopati dahil inflamatuvar ve yıkıcı eklem anormallikleri için ayrıntılı görüntüleme sağlar (103).

Ultrasonografi klinik olarak intraartiküler sıvının görülmesi zor olan yerlerde de örneğin omuz ve kalça gibi yerlerde kullanılabılır (31). USG direkt grafiye göre sinoviyal kalınlaşmayı ve eklem efüzyonunu göstermede daha etkilidir. Ek olarak kk periferal eklemlerin değerlendirilmesinde de kullanılabılır (104). Entesit klinik ve subklinik formlarının tanısını kolaylaştırmada son yıllarda USG sık kullanılmaya başlandı. USG JİA'da entesyal inflamasyonu değerlendirirken özellikle en sık etkilenen entesit bölgeleri olan aşıl tendonu, plantar fasya ve tarsal alan kalkaneus gibi bölgelerde kıkırdak vaskülarizasyonunu, kemikleşme merkezlerini ve eklem mevcut normal beslenmesiyle patolojik inflamatuvar kan akımı ile olan beslenmesini ayırt ederek, bu bulguları aynı zamanda yaşa bağlı anatomik değişikliklerle değerlendirerek ortaya koyar (18). USG aynı zamanda eklem içi steroid

enjeksiyonlarında kılavuz görevi görmektedir ve bu sayede en uygun ve güvenli yaklaşım sağlanmış olur.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), intraartiküler patolojilerin değerlendirilmesinde diğer görüntüleme yöntemlerinden daha iyidir. MRG, JİA'da erken eklem değişikliklerinin yanı sıra fizik muayenede veya konvansiyonel radyogramlarla saptanmayan proliferatif sinovit ile klinikte şüphelenilmeyen sinovit gibi anormallikleri ortaya koyabilir. Sinovit, sinoviada düzensizlik, sinovial kalınlaşma, hipertrofi, ödem, sinovitis ve eklem aralıklarında daralmayı göstermede yüksek hassasiyete sahiptir. Kemik iliği ödemi gösterebilen tek görüntüleme yöntemidir. Hem sinovit hem de kemik iliği ödemi inflamasyonun belirteçleridir. MRG'nin yumuşak doku harabiyetini ayırt etmede direk grafiye üstünlüğü gösterilmiştir. Çocuklarda kıkırdak kaybını en doğru şekilde göstermede, MRG tekniğinin kullanılması önerilmektedir (31, 105).

Bilgisayarlı Tomografi (BT), özellikle temporomandibüler, sakroiliak veya ayak eklemleri gibi belirlenmesi zor olan lezyonların gösterilmesinde yararlıdır (31).

1.1.9. Juvenil İdiyopatik Artrit Tanısı ve Ayırıcı Tanısı

Tanının esası klinik ölçütlere dayanır. Çocukların polikliniklere başvuru nedenlerinin önemli bir kısmını eklem ağrıları oluşturmaktadır. Ağrı öznel bir bulgu olmakla beraber nedeninin organik olup olmadığı ayırt edilmelidir. Ağrıya yol açabilecek ortopedik, hemotolojik, endokrin ve metabolik nedenler, romatolojik hastalıklar, enfeksiyöz nedenler ve beslenme ile ilgili nedenler gözden geçirilmelidir (19).

Artrit, eklem inflamasyonunu belirten özgün bir bulgu olup eklem şişliği veya hareket kısıtlılığı ve beraberinde hareketle ağrı, hassasiyet ya da ısı artışı olarak tanımlanmaktadır. Hareket ağrısı artrit değildir. Artralji ise inflamasyonun beraberinde olmadığı eklem ağrısı anlamına gelmektedir ve çocukluk döneminde artritten daha fazla karşımıza çıkmaktadır. Eklem ağrısı şikayeti ile gelen bir çocukta artrit ile artralji ayırıcı tanısını yapmak ve eklem tutulumunun nedeninin inflamatuvar bir sebepten olup olmadığının anlaşılması ayırıcı tanıda en önemli noktadır (106). Çocuklarda eklem ağrısına neden olan hastalıkların çok geniş bir dağılım sergilemesi nedeniyle hızlı ve doğru tanı için dikkatli bir öykü almak ve fizik muayene yapmak hekime birçok ipucu sağlamaktadır. Eklem tutulumu yapabilecek infeksiyon,

malignite, travma ve reaktif artrit gibi durumlar JİA tanısı konulmadan önce mutlaka dışlanmalıdır. Juvenil idiopatik artrit tanısında dışlanması gereken durumlar Tablo 7’de verilmiştir (4).

Tablo 7. Juvenil idiopatik artrit tanısında dışlanması gereken hastalıklar (4).

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

Hastalığın tanısı temelde klinik bulgulara dayanmaktadır (15). İnflamatuvar eklem hastalığı düşündürülen öykü ve fizik incelemede bulgular olması gereklidir. Tam klinik tablonun oturması bazen uzun bir zaman dilimi alabilir ve hastalar başlangıçta farklı tanılar ile izlenebilir. Çocuklarda bu hastalığın hiçbir

patognomonik bulgusu yoktur. Tanı klinik sınıflandırma kriterleri kullanılarak ve diğer eklem hastalıklarının dışlanması yoluyla konulur.

Klasik intermittan ateşle birlikte tipik döküntü ve objektif artrit görülmesi sistemik başlangıçlı JİA'yı büyük oranda düşündürür. Hastalığın özgün bir tanı testi yoktur. Klinik ölçütlerin yanında tam kan sayımı, akut faz göstergeleri, ANA, RF, HLA B27,üveit değerlendirilmesi tanı ve ayırıcı tanı için kullanılan diğer parametrelerdir. İnflamasyonun karakteristik laboratuvar anormallikleri olan ESH ve CRP yükseklik, lökositoz, trombositoz ve kronik hastalık anemisi görülebilmekle birlikte diagnostik değildir (14). Klinik bulgularla birlikte laboratuvar testleri tanıyı destekler (107).

1.1.10. Juvenil İdiyopatik Artrit Tedavisi

Diğer romatizmal hastalıklarda olduğu gibi JİA tedavisi de bir ekip işidir. Bu ekipte pediatrik romatolog, fizik tedavi uzmanı, fizyoterapist, ortopedist, göz hekimi, tedavi hemşiresi ve çocuk psikiyatristi gibi sağlık personelinin yanı sıra hasta ailesi ve hasta aktif olarak yer almalıdır (108). JİA'lı hastaların tedavisindeki amaç, inflamasyonu baskılamak, ağrıyı azaltmak, eklemi hasarlanmadan koruyarak eklem hareket ve fonksiyonlarının devamını sağlamak, hastalık aktivitesinin baskılanması, kısıtlanan hareket açıklığının geri kazanılması, kas kuvvetini ve kütesini korumak, deformiteleri önlemek ve uzun dönemde normal bir büyüme ve gelişme sağlamaktır (109). Klinik baskılamada söz edilen anlamlı yangısal hastalık aktivitesinin hiç olmamasıdır. Her ne kadar temel hedef baskılanma ise de, özellikle süreğen hastalıkta düşük hastalık aktivitesi de kabul edilebilir. Amaca ulaşana kadar ilaç tedavisi en az üç ayda bir ayarlanmalıdır. Hastalık aktivitesi düzenli (1-6 ay arası dönemlerle) izlenmelidir (110-113).

Farmakolojik tedavinin yanında, fizik tedavi ve psikososyal destek tedavinin temelini oluşturmaktadır (18). JİA'da yapılan spesifik egzersiz tedavisinin yanında spor aktiviteleri de önemli yer tutmaktadır. Artrit göz önünde bulundurularak doğru aktivitenin seçilmesi gerekmektedir. Yakın temasa dayalı sporlar, uzak doğu sporları, futbol, basketbol gibi sporlar hastaların darbelere karşı hassas olmaları nedeniyle sakıncalıdır. Bisiklet, koşma ve yüzme gibi sporlar eklem hareketliliğinin korunması, genel vücut kondisyonunun ve kas gücünün artırılmasına yardımcı olacağından son

derece fayda sağlamaktadır. Özellikle su içinde yapılan egzersizler kas gücünde hızla artışa neden olmaktadır. Buna ek olarak kaslardaki spazmın çözülmesinde de olumlu etkileri vardır (114). Hastalık patogenezi henüz tam olarak anlaşılamadığından hastalığı tamamen ortadan kaldıracak bir ilaç da mevcut değildir. Tedavide hastalığı remisyona sokmak amaçlanır. Son 10-15 yıl içinde çocuk romatoloji alanında randomize-kontrollü çalışmaların artması nedeni ile birçok ilacın etkinliği ve kullanılabilirliği ayrıntılı olarak ortaya konulmuştur. Ayrıca tedavi alanına giren biyolojik tedavi ilaçları sayesinde juvenil idyopatik artritli çocuklarda da tedavi seçenekleri artmıştır. Çocuklarda kullanılan biyolojik ilaçların tümü hastalığa yol açan etyopatogeneze yönelik olarak üretilmiş olan anti-tümör nekroz faktör, interlökin-1 ve interlökin-6 karşıtı ilaçlardır (8, 110-112, 115-120).

Daha önce tedavi başarısızlığı durumunda yeni ilaç ekleme yoluna gidilirken, son yıllarda erken agresif kombinasyon tedavileri gündeme gelmiştir. Hastalığın hangi döneminde agresif tedavi endikasyonu olduğu konusunda belirlenmiş kriterler yoktur, ancak RF pozitif olan poliartiküler JİA'lı hastalarda, sistemik başlangıçlı olup hızla poliartiküler gidiş gösterenlerde ve oligoartiküler başlangıçlı olup poliartiküler forma doğru hızla ilerleyenlerde ve eklem aralığında daralma ve erozyon saptananlarda agresif tedaviden kaçınılmamalıdır (121).

Juvenil idiyopatik artrit tedavisi başlangıçta uygulanan tedavi ve uzun süreli tedavi olmak üzere iki bölümden oluşur. JİA tedavisinde klasik yaklaşım basit ve güvenli ilaçlarla tedaviye başlamaktır (Tablo 8). Juvenil idiyopatik artritli hastalarda başlangıç tedavisi intraartiküler uzun etkili kortikosteroid enjeksiyonu ve NSAİİ'leri içermektedir (122).

Tablo 8. Tedavi algoritması

1. Birinci basamak tedavi
- NSAİİ
2. İkinci basamak tedavi
A) DMARDs (Disease Modifying Antirheumatic Drugs)
▪ Metotraxate
▪ Sulfosalazin
B) Sitotoksik ilaçlar
- Siklosporin
- Siklofosfamid
- Klorambusil
C) Glukokortikoidler
D) Biyolojik ajanlar
- Etanercept
- İnfliximab
- Adalimumab
- Anakinra
- Tosiluzumab
- Kanakinumab
- Ritüksimab
- Rilonacept
- Abatasept
3. Fizik tedavi
4. Cerrahi tedavi

1. Birinci basamak tedavi

Hem başlangıç hem de idame tedavisinde en sık kullanılan birinci basamak ilaçlar nonsteroid antiinflatuar ilaçlardır (NSAİİ). Bu ilaçlar düşük dozlarda analjezik etki ile ağrıyı azaltırlar, ancak yüksek dozlarda antiinflatuar etki gösterirler. Tedavinin ilk 1-3 günü ağrının azalması şeklinde yanıt alınır (8, 115, 120, 123).

Hastaların büyük bir kısmında bu ilaçlar başarılı bir şekilde güvenle kullanılmaktadır. Oligoartritli hastaların çoğunda NSAİİ ile ağrı kontrolü sağlanır ve inflamasyon bulgularında gerileme görülür. Poliartiküler hastalık veya sistemik başlangıçlı hastalıkta ise genelde tek başına yeterli olmaz (11). Naproxen sodyum, tolmetin, diklofenak, ibuprofen ve indometazin sıklıkla kullanılan ve gastrointestinal sistem toleransı oldukça iyi olan ilaçlardır. İndometazin özellikle EİA ve SOJİA'da tercih edilen güçlü bir antiinflatuardır (122).

Juvenil idiopatik artrit tedavisinde en sık kullanılan NSAİ ilaçlar ve dozları Tablo 9’da özetlenmiştir;

Tablo 9. Nonsteroid antienflamatuar ilaçlar ve kullanım dozları

Grup adı	Doz	Kullanım aralığı
ASA	80-100 mg/kg/gün	2-4 doz/gün
Ibuprofen	30-40 mg/kg/gün	3-4 doz/gün
Naproksen	10-20 mg/kg/gün	2 doz/gün
Endometazin	1,5-3 mg/kg/gün	3 doz/gün
Ketoprofen	2-4 mg/kg/gün	3-4 doz/gün
Tolmetin	20-30 mg/kg/gün	3-4 doz/gün
Sulindak	4-6 mg/kg/gün	2 doz/gün
Diklofenak	2-3 mg/kg/gün	3 doz/gün
Piroksikam	0,2-0,3 mg/kg/gün	1 doz/gün

2. Basamak ilaçlar

A) DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs - DMARD)

Yeterli yanıt alınamayan hastalarda ikinci basamak ilaçlar kullanılır. Bu grup ilaçlar hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar olarak adlandırılır (Disease Modifying Antirheumatic Drugs-DMARDs). Bu ajanların çoğu hastalığın radyolojik progresyonunu geciktirirler. Çok sayıdaki bu ilaçlardan sadece iki tanesi olan metotreksat (MTX) ve sulfasalazin (SLZ) çift kör plasebo kontrollü çalışmalarla JİA’lı çocukların tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (109).

Metotreksat; JİA’da kullanımı en yaygın olan DMARD ajanıdır (124). Otuz yıldan daha fazla süredir haftalık düşük doz MTX kullanımı devam etmektedir (125). MTX folik asit analogu olup dihidrofolikasit redüktaz inhibitörüdür. DNA, ribonükleik asit (RNA) ve protein sentezindeki basamaklardan dihidrofolatın tetrahidrofolata indirgenmesi, timidin monofosfat ve pürinlerin sentezinde rol oynamaktadır. MTX, T ve B lenfositlerin proliferasyonunu, antikor sentezini, lökotrien yapımını ve IL-1 aktivitesini inhibe etmektedir (126). Tedavi dozu 0,5-1 mg/kg/hafta’dır. Bu dozun üzerinde tedavi yanıtı değişmemektedir. Ağızdan (oral), deri altı (subkutan) ya da kas içi (intramusküler) olarak verilebilir. Çoğu hasta tedaviye başlangıcın ilk 2-3 haftasında yanıt verir. MTX, RA’da olduğu gibi JİA’da da hastalığın prognozunu anlamlı olarak düzelter ve yan etkileri az olan bir ajandır. En önemli yan etkileri karaciğer ve kemik iliği üzerinedir. 2-3 aylık aralarla tekrar

edilecek karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı ile yan etkilerin izlenmesi gerekmektedir. Kemik iliği üzerindeki etkilerini azaltmak, bulantı, ağız ülseri ve orta derecede saç dökülmesi gibi yan etkileri kontrol etmek için 1mg/kg/gün folinik asit veya folik asit eklenmesi önerilmektedir (127). MTX kullanılmakta olan ikinci basamak ilaçlar içinde en etkili, en güvenilir ve en az toksik ilaç olarak düşünülmektedir (8). Bu ilaç ile tedavi edilen JİA'lı hastaların yaklaşık olarak % 60-80'inde klinik iyileşme görülür. En iyi yanıt veren özellikle uzamış oligoartiküler JİA'lı hastalardır. MTX poliartiküler JİA'lı vakalarda hastalığı kontrol altına almak için steroidlerle beraber veya tek başına ilk basamak ilaç olarak kullanılmaktadır (128).

Sülfasalazin: Sülfasalazin,metotraxate gibi uzun zamandır JİA tedavisinde kullanılan bir ajandır (64). Sülfosalazin esas olarak inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılır, ancak poliartiküler ve oligoartiküler JİA ve entesit ilişkili artrit vakalarında kullanılmakta ve olumlu sonuçlar alınmaktadır (107). Tedaviye yanıt 6-8 hafta sonunda alınır. Yan etkileri alerjik reaksiyonlar, kemik iliği baskılanması, sindirim sistemi şikayetleri, geriye dönüşlü sperm sayısında azalma, karaciğer ve böbrek yan etkileridir. Sistemik JİA'da yan etki riski arttığı için kullanılmaması önerilmektedir. Başlangıç dozu 10-20 mg/kg/gün olup haftalar içinde doz 30-50 mg/kg/güne çıkarılır (8, 115, 120,123, 124, 127, 129).

B) Sitotoksik ilaçlar

Siklosporin A: Hem oluşmuş kemik hasarını azaltarak hem de yeni hasar oluşumunu engelleyerek etki ettiği düşünülmektedir. 3 mg/kg dozunda kullanımı önerilmektedir. Aktif sistemik JİA vakalarında 2-5 mg/kg/gün dozunda nadir de olsa kullanılmaktadır (15, 26).

Siklofosomid: Diğer tedavi seçenekleri ile yanıt alınmayan ciddi JİA vakalarında kullanılır. Bulantı, gastrik irritasyon, oral ülserasyonlar, alopesi, sistit ve kemik iliği baskılanması gibi yan etkileri çok fazla olan bir sitotoksik ilaçtır. Bu nedenle çok nadir kullanılır (15, 26).

Klorambusil: Uzun yıllar amiloidoz gelişen hastalarda kullanılmakla birlikte yaşamı tehdit eden ciddi yan etkileri vardır (35, 130). İlaç dozu 0,1-0,2 mg/kg'dır (26).

C) Kortikosteroidler;

Tedavinin her aşamasında çeşitli yollar ile kullanılabilir.

- Yüksek doz (30 mg/kg/doz)
- Normal doz (2 mg/kg/gün)
- Düşük doz (10 mg/gün)
- İntraartiküler steroid uygulaması
 - Triamnisolon heksasetonit
 - Metilprednisolon asetat
- Yerel oftalmik solüsyon

Kortikosteroidler antienflamatuar ilaçlar içinde en etkili olanıdır. Ancak yan etkilerinin fazla olması ve destrüktif eklem hasarını belirgin olarak önlememeleri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Yeni tedavi protokolleri kortikosteroid kullanımını azaltmaya yönelik olmasına rağmen, 2012 verilerinde kortikosteroid kullanımının arttığı görülmektedir (124). Glukokortikoidler ciddi sistemik hastalıkta ve hastalığın erken döneminde konvansiyonel tedaviye yanıt alınana kadar köprü tedavisi olarak kullanılır. Ayrıca üveitin kontrolü için oküler olarak ve persistan sınırlı eklem tutulumunda intraartiküler olarak kullanılır (11). Kuvvetli antienflamatuar etkiye sahip ilaçlardır fakat doğru hastalarda kullanılmalıdır. Çünkü sistemik steroidlerin kullanılmasına bağlı olarak cushing sendromu, büyüme geriliği, glukoz intoleransı, şişmanlık, aşırı kıllanma, hiperglisemi, immünsüpresyon, katarakt, glokom, adrenal süpresyon, peptik ülser, dislipoproteinemi, hipertansiyon, kemiğin avasküler nekrozu, osteopeniye bağlı patolojik kemik kırıkları ve santral sinir sistemi bozukluğu gibi yan etkileri vardır. Ancak hastalığın etkin süreci kontrol altına alındıktan sonra düşük doz ya da gün aşırı doz sistemik steroid kullanımına bağlı gelişen bu yan etkilerin görülme sıklığını azaltır. Sistemik JİA'lı hastaların sistemik bulgularını kontrol etmede en önemli ajan olsa da poliartiküler JİA hastalarında çok şiddetli ağrı ve fonksiyonel kısıtlılık durumunda, eklenen ikinci ajanın etkinliğinin başlaması beklendiği sürede kullanılabilir. Oligoartiküler tip hastalıkta özellikle tek eklem tutulumu ile kendisini gösteren büyük eklem tutulumunda eklem içine steroid kullanımı oldukça yararlıdır. Bu amaçla uzun etkili steroidler metil prednizolon asetat ya da triamnisolon heksasetonit kullanılmaktadır. Triamsinolon heksasetonitin

daha etkin olduğu yapılan çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Bu şekilde steroidlerin sistemik yan etkilerinden korunmuş olunur.

Tedaviye yanıt genellikle yavaş olarak gelişir; ancak zamanla hastaların klinik bulguları düzelir. Aynı eklem yineleyen eklem içi steroid enjeksiyonu gerektiğinde aradan 3-4 aylık bir sürenin geçmesi gereklidir (8, 115, 120, 124) (Şekil 14). Oral glukokortikoid tedavisine yanıt alınamayan nadir SOJIA hastalarında pulse metilprednisolon verilebilir (30).



Şekil 14. İntraartiküler steroid uygulaması

Hastaların yaklaşık olarak %40'ında uzun etkili ilaçlar ile tam olarak tedavi etkinliği sağlanamaz. Bu noktada tedavide son 10 yılda yaygın olarak kullanımı ve güvenilirliği ortaya konulan biyolojik ilaçların kullanımı söz konusudur.

Tablo 10. Jüvenil idiyopatik artrit tedavisi (uzun etkili ilaçlar, dmards)

Grup adı	Doz	En üst doz	Kullanım aralığı
Sülfasalazin	50 mg/kg/gün	2000 mg/gün	2-3doz/gün
Metotreksat	0,5-1 mg/kg/hafta	30 mg/m ² /hafta	Haftada 1
Siklosporin	2-3 mg/kg/gün	5mg/kg/gün	Her gün 1 doz
Leflunomit	20-40 mg/gün	100 mg/gün	Her gün 2 doz
Altın tuzları	0,75-1 mg/kg/gün	50mg/hafta	Hafta bir
Hidroksiklorokin	5-7mg/kg/gün	400 mg/gün	2 doz/gün
D-Penisilamin	10 mg/kg/gün	1000 mg/gün	2 doz/gün

D) Biyolojik ilaçlar

Jüvenil idiyopatik artrit tedavisinde yıllarca kullanılan ilaçların etkinliklerinin yeterli olmaması ve bu dönemde kalıcı eklem kısıtlılıklarının oluşması yeni tedavi seçeneklerinin bulunmasını zorunlu kılmıştır. Tedavide son yirmi yıldır erken yoğun tedaviye (metotraksatın erken kullanılması) karşın pek çok çocuk hasta erişkin dönemine kronik aktif hastalık ile girmektedir. Bu nedenle kronik sekel sıklığının

azalması ve tam baskılanma elde edilmesi amacıyla biyolojik ilaçlar JİA tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. JİA'sı olan her çocuğun ilk 3-6 aylık tedavi sonunda uzun etkili ilaçlara yanıt alınmamış ise biyolojik ilaçları kullanma endikasyonu vardır.

Tümör nekroz faktör -alfa romatoid artrit ile alakası gösterilen ilk sitokindir (124). JİA'da yüksek düzeylerde olduğu saptanmıştır. Tüm romatizmal hastalıklarda olduğu gibi JİA'da da bilinmeyen bir nedenle doku makrofajları uyarılır. Bunun ardından ise bozulan yardımcı T hücre yanıtı ile ortama yoğun miktarda proenflamatuar sitokinler salgılanır. Bu sitokinlerden özellikle tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-alfa), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin- 6 (IL-6) oluşan enflamatuar süreçten sorumludur. Özellikle TNF-alfa oluşan sinovitten ve yangısal olaylardan, IL-1 ise eklem yıkımından, IL-6 ise hastalarda oluşan ateş ve döküntü gibi sistemik bulgulardan sorumludur. Bu sitokinlere karşı olarak oluşturulan biyolojik ilaçların üretimi özellikle 1990'lı yılların ikinci yarısından sonra hız kazanmıştır (1-3, 11). Erişkinlerde kullanılan ve güvenilirliği kanıtlanan bu grup ilaçların çocuklardaki kullanımı ise oldukça yeni ve kullanım alanı kısıtlıdır.

Etki mekanizmalarındaki farklılık nedeni ile ilaç seçimi hastalığın alt grubuna göre olmalıdır. Ayrıca, uygulama yolu ve sıklığı açısından hastanın tercihi göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ilaçların kullanımındaki kısıtlılık ise; etkili ilaçlar olmasına rağmen, uzun dönem güvenlik verilerinin yeterli olmaması ve maliyettir. Çocuk romatoloji uygulamasında kullanılan biyolojik ilaçlar Tablo 11'de özetlenmiştir (8, 110-116, 118-120, 123, 124, 127, 129, 130).

Tablo 11. JİA tedavisinde kullanılan biyolojik tedaviler

Jenerik adı	Doz	FDA Onayı	En üst doz
Etanersept	0,8 mg/kg/hafta ya da haftada iki kez 0,4 mg/kg/hf	Var	50 mg/hafta
Infliksimab	5-10 mg/kg/ay	Yok(üveitte var)	200 mg/ay
Adalimumab	<30 kg: 20 mg/2 haftada bir, >30 kg: 40 mg/2 haftada bir, 24 mg/ m ² /14 gün	Var	
Anakinra	2-10 mg/kg/gün	Yok	200 mg/gün
Kanakinumab	<40 kg: 4-6 mg/kg/ 4-8 hafta, >40 kg: 150-300 mg/doz/4-8 hafta	Var	
Rilonacept	2,2-4,4 mg/kg/hafta	Var	
Tosilizumab	<30 kg, 12 mg/kg/2-4 hafta >30 kg, 8 mg/kg/2-4 hafta	Var	400 mg
Abatasept	10 mg/kg/4 hafta	Var	500 mg
Ritüksimab	375 mg/m ² /hafta, 4 hafta süre ile	Var	500 mg

TNF- alfa karşıtları:

Etanercept: Etanercept insan TNF reseptörüne karşı üretilmiş olan dimerik bir füzyon proteinidir. TNF- α blokör gibi yeni tedavi yöntemleri sinoviyal enflamatuvar hastalık için daha özgül olabilir (11). Tümör nekrozis faktör-alfa yolunun baskılanması ile diğer enflamatuvar sitokin düzeyleri, lökosit göçü ve matriks metalloproteinazlarının üretimi de baskılanır. Food and Drug Administration (FDA) tarafından 1999 yılında çocuklarda poliartiküler JİA kullanımını için onay almıştır. Hastalık modifiye edici ilaçlarla tedavi edilen ve bir veya daha fazla yıl bunlara dirençli olan ciddi aktif poliartiküler JİA olan çocuklarda belirti ve bulguları azaltmak için kullanılırlar (108). Etanercept, özellikle periferik eklem artritleri üzerinde çok etkilidir. Poliartiküler JİA'lı olgularda ise en etkin tedavi seçeneğidir. Etanercept 0,8mg/kg/hafta dozunda etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. İlacın etkinliği ikinci ya da üçüncü dozdan sonra belirgin olarak ortaya çıkar (131). En önemli yan etkisi enjeksiyon bölgesinde oluşan yerel reaksiyonlar, enfeksiyon ve tüberküloz riskinin artmasıdır (132). Özellikle bu nedenle riskli hasta grubuna İsoniasid profilaksisi uygulanması uygun görülmüştür (133).

İnfliksimab: İnsan/fare anti-TNF etkili monoklonal antikordur. Hücre yüzeyindeki tüm TNF-alfa reseptörlerini bağlar. İnfliksimab, etanerseptten farklı olarak hem çözünen hem de hücre üzerindeki TNF almaçlarını etkiler. Jüvenil idiyopatik artrit tedavisinde etkinliği gösterilmiştir. Diğer ilaçlardan farklı olarak 3–6 mg/kg 4-8 haftada bir intravenöz uygulanır. İlacın etkinliği yaklaşık birinci ayda ortaya çıkar. İnfliksimab, özellikle aksiyel iskelet sisteminin etkilendiği spondiloartropatilerde, yangısal barsak hastalıklarında, psoriatik artritte ve üveitlerde etkilidir (8, 115, 120, 124, 127, 129, 134-136). İnfliksimabın metotreksat ile birlikte kullanılması ilacın etkinliğini belirgin olarak arttırmaktadır (137).

Adalimumab: TNF-alfa'ya karşı üretilmiş bir insan monoklonal antikorudur. Adalimumab, infliksimaba göre daha az immünojenik ve daha uzun yarı ömürlüdür. Çocuklardaki kullanım dozu 24 mg/m²/15 gündür. İlacın metotreksat ile birlikte kullanılması etkinliğini belirgin olarak arttırmaktadır (138). Ülkemizde 13 yaş ve üzerinde kullanım izni vardır.

İnterlökin-1 karşıtları

Anakinra: İnsan rekombinan IL-1 antagonistidir. Çocuklarda 1-2 mg/kg/gün dozundan ve cilt altı enjeksiyon yolu ile kullanılır. Yarılanma ömrü 4-6 saat olması nedeniyle günlük enjeksiyon yapılması gerekmektedir. Patogenezinde IL-1'in önemli bir rolü olması nedeniyle sistemik başlangıçlı JİA (sJİA) tedavisinde tercih edilmektedir. Anakinranın uygulamasındaki en önemli zorluk her gün uygulanması ve enjeksiyon yerlerinde oluşabilen yerel reaksiyonlarıdır (8, 115, 120, 124, 127, 129, 134-136, 139).

Kanakunimab: Monoklonal IgG1 antikorudur; interlökin-1 β 'nin izoformu gibi davranıp molekülün etkinliğini azaltır. Sistemik JİA'lı olgulardaki etkinliği yapılan faz II çalışmalar ile gösterilmiştir (140). Kullanım dozu 40 kg'ın altındaki çocuklar için 4 mg/kg/4-8 hafta, 40 kg'ın üstündekiler için ise 150 mg/doz/8 hafta olarak önerilmektedir.

Rilonasept: Rekombinan füzyon proteini olarak interlökin-1 reseptör proteini ile birlikte etkinliğini ortadan kaldırır. Kullanım dozu 2,2-4,4 mg/kg/haftadır (141). Sistemik JİA'da başlangıç tedavisi olarak önerilmemekle birlikte; diğer interlökin 1 karşıtlarına yanıtızsızlık; aktif hastalık ve aktif artrit durumlarında önerilmektedir (142).

İnterlökin-6 karşıtı tedavi

Tosilizumab: Monoklonal IL-6 reseptör antikorudur. Sistemik JİA'da serum IL-6 düzeyleri CRP ve ateşle ilişkilidir (143). Tosilizumab; aktif sistemik JİA tanılı iki yaş ve üzeri çocuklarda uygun bulunmuştur. Tek başına veya metotreksatla birlikte kullanılabilir. Kullanım dozu 30 kg'ın altına 12, üstüne 8 mg/kg/2-4 haftadır (143). Sistemik JİA'da daha önceki tedavilere yanıtızsızlık durumunda, özellikle düzelmeyen, etkin seyreden artrit durumlarında ve poliartiküler JİA'da kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır (144).

T hücre ve B hücre hedef alan tedaviler

Abatasept: Abatasept (CTLA4-Ig), etkinleştirilmiş T hücrelerin verdiği bağışık yanıtın ön uyarısını dışlar. Abatasept 2008 yılından bu yana altı yaşından büyük poliartiküler JİA'lı olgularda FDA onayı ile kullanılmaktadır. İlaç 10 mg/kg dozundan aylık enfüzyonlar halinde kullanılmaktadır (145). Tümör nekrozis faktör

alfa inhibitörlerine yanıtızlık durumunda ACR tarafından kullanımı önerilmektedir (146). Ülkemizde de TNF yanıtızlığı durumunda kullanım endikasyonu vardır.

Ritüksimab: B hücre apoptozunu arttıran ve CD20 taşıyan olgun B hücrelerini azaltan insan monoklonal antikorudur. Ritüksimabın ana hedefi olgun B hücreleridir. B hücre ilişkili tüm hastalıklarda çok etkindir. İlk olarak non-Hodgkin lenfomalarda kullanılan bu ilaç daha sonra dirençli romatizmal hastalıklarda ve özellikle sistemik lupus eritematozusta kullanılmaktadır (147). Fakat ülkemizde JİA hastalarında kullanım endikasyonu yoktur. Rituximab 375 mg/m²'lik dozlar ile haftada bir dört infüzyon halinde kullanılır. Ritüksimab tedavisi öncesi meningokok, pnömokok ve influensa aşıları mutlaka tamamlanmalıdır.

Tofacitinib/CP-690, 550: Tofacitinib seçici JAK inhibitörüdür. Tofacitinib JAK 1, JAK 2 ve STAT 1 aktivasyonlarını inhibe ederek etki gösterir (148, 149).

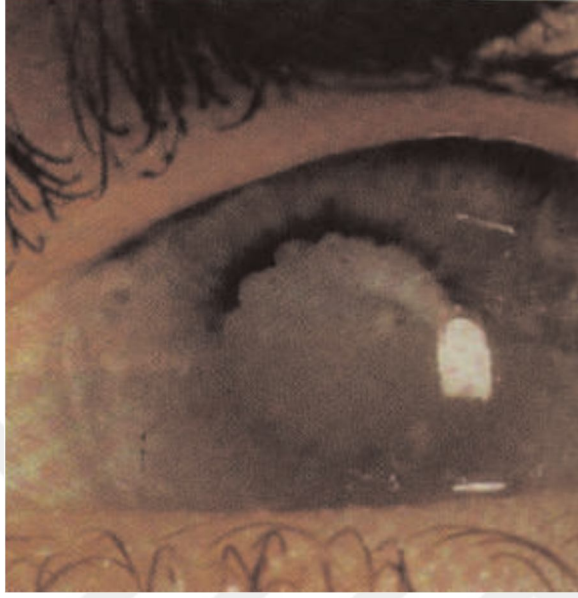
JİA Komplikasyonlar

Oligoartiküler tipte; büyüme geriliği, eklemlerde özellikle diz ve dirseklerde fleksiyon kontraktürü, kronik üveitis ve kaslarda atrofidir. Poliartiküler tipte bunlara ek olarak beslenme bozuklukları, iskelet anomalileri, osteoporoz, servikal spinalarda füzyon ve bu durum sonucu subluksasyonlar görülebilir (150).

Sistemik JİA'da; makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve amiloidoz görülen komplikasyonlardır. Bağ dokusu hastalıkları arasında çocuklarda en sık MAS'a yol açan hastalık JİA'dır. MAS çocukluk çağı romatolojik hastalıkları içinde hayatı tehdit eden nadir bir komplikasyon olarak karşımıza çıkmaktadır ve sıklıkla sistemik baslangıçlı JİA' da görülmektedir. Yüksek ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, ciddi sitopeni ve karaciğer fonksiyon bozukluğu, intravasküler koagülopati, düşük eritrosit sedimentasyon hızı ve merkezi sinir sistemi disfonksiyonu ile karakterize bir tablodur. Reaktif hemofagositer lenfohistiositoza benzer şekilde kontrol edilemeyen T lenfosit ve makrofajların aktivasyonu ve proliferasyonu sonucunda anormal inflamatuvar sitokin salınımı ortaya çıkmaktadır (52). Sistemik JİA'da kardiyak tutulum (myokardit, endokardit, perikardit), interstisyel pulmoner fibrozis, hepatosplenomegali, osteoporoz, dissemine intravasküler koagülasyon ve hemolitik anemi görülebilir (31, 150).

Üveit: Gözün damar tabakasının yangısal reaksiyonudur. Çoğunlukla ön üveit (iridosiklit) şeklindedir. Çocukluk çağında en sık tanılandırılmayan üveitler

görülür. Ayrıca sarkoidoz, juvenil spondilartropatiler ve Behçet hastalığında üveit görülebilir. Ülkemiz JIA olgularında üveit görülme sıklığı % 10.1'dir (27, 102) (Şekil 15).



Şekil 15. Juvenil idyopatik artritle olguda üveitin görünümü

Ortopedik komplikasyonlar da skolyoz, kırıklar ve eklem deformiteleridir. Digital endarterit oldukça nadir görülen özellikle parmak uçlarında dolaşım bozukluğu ile giderek otoampütasyona neden olan bir komplikasyondur (150).

1.1.11. Hastaların İzlemi ve Değerlendirilmesi

Klinik uygulamamızda tedavi sonuçlarını değerlendirmek için çeşitli ölçme yöntemleri kullanılmaktadır. Aktiviteyi tanımlamak için alevlenme, minimal aktif hastalık, inaktif hastalık ve klinik baskılanma gibi tanımlamalar kullanılmaktadır. Juvenil idiyopatik artritte tedavi sonuçlarını değerlendirmek ve karşılaştırmak için son 10-20 yıl içerisinde çeşitli doğrulama yöntemleri geliştirilmiş ve standardize edilmiştir (110, 115).

Bu amaçla kullanılan “American College of Rheumatology Pediatric” (ACR pedi) ölçütleri birleşik olarak uygulanan altı çekirdekli bir değerlendirme ölçeğidir. ACR yanıtı özellikle tedavi yanıtının değerlendirilmesinde ve sürdürülmesinde çok önemlidir. ACR yanıtı hastalar arasında mutlak yanıtı karşılaştırmada, aktif hastalık

sırasındaki ölçümlerde ve çalışmalarını karşılaştırma sırasında yetersiz kalmıştır (110, 111).

Tedavi sonuçlarını değerlendirmede kullanılan diğer bir ölçme yöntemi olan Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) ise tedavi yanıtını devamlı olarak değerlendirmeye olanak sağlayabilmekle birlikte, aktif hastalığı tanımlama için sınırın net olarak anlaşılabilmesi ve oligoartiküler JİA'yı değerlendirmede eksiklikler içermektedir (Tablo 12) (112, 116).

Çocukluk romatoloji uygulamasında günlük etkinliklerin yapılabilirliğini değerlendirmede testler kullanılmıştır. Bunlardan birisi de çocukluk çağı sağlık değerlendirme ölçeği CHAQ (CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE)'dir.

CHAQ (CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE): Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Ölçeği

CHAQ hastalığa spesifik olup fonksiyonel durumu ve yaşam kalitesini değerlendiren en yaygın kullanılan bir ölçüm yöntemidir (117). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği olan bir testtir. Ölçek 6 ay ile 18 yaş arasındaki tüm çocuklara uygulanabilir (119, 151, 152).

CHAQ 8 alt bölümden ve 30 sorudan oluşmaktadır.

- Giyinme ve Kişisel Bakım
- Ayağa Kalkma
- Yemek Yeme
- Yürüme
- Vücut Bakımı (Hijyen)
- Uzanma
- Tutma
- Diğer aktiviteler

Tablo 12. Çocuk romatoloji uygulamasında kullanılan hastalık aktivitesi ölçüm yöntemleri (110-112, 116).

Çocuk yanıt ölçütleri	
ACR Pedi 30, 50, 70, 90, 100 yanıtları	Altı çekirdekli setin en az üçünde başlangıç değerlerine göre sırasıyla %30, 50, 70, 90, 100 iyileşmenin sağlanması, bununla birlikte tek bir çekirdek setinde dahi %30 kötüleşmenin olmaması.
ACR Pedi çekirdek seti:	1- Hastalık etkinliğinin tümünden değerlendirmesi, Doktor GAS (10 cm Görsel analog skala). 2- Hastalık etkinliğinin tümünden değerlendirmesi, Ebeveyn/hasta GAS (10 cm Görsel analog skala). 3- İşlevsel yeterlilik - CHAQ, (Childhood Health Assessment Questionnaire). 4- Aktif eklem sayısı. 5- Hareketi kısıtlanmış eklem sayısı. 6- Eritrosit çökme hızı. Altaki ölçümlerin aritmetik ortalaması.
JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score)	1- Hastalık etkinliğinin tümünden değerlendirmesi, Doktor GAS (10 cm Görsel analog skala). 2- Hastalık etkinliğinin tümünden değerlendirmesi, Ebeveyn/hasta GAS (10 cm Görsel analog skala). 3- Aktif eklem sayısı (27 eklem üzerinden) 4- Eritrosit çökme hızı. Hastalık etkinliği tanımlamaları - Klinik etkin olmayan hastalık 1- Hiçbir aktif eklem olmayacak. (Altı setin tümü karşılanmalı) 2- JİA dolayısı ile ateş, eritem, serözit, splenomegali, yaygın lenfadenopati olmayacak. 3- Aktif üveit olmayacak. 4- EÇH ve CRP normal düzeylerde olacak. 5- Sabah sertliği 15 dakikadan kısa olacak 6- Doktor GAS kullanılan skaladaki en düşük değer olacak.
- İlaç kullanırken klinik hafifleme	- Tedavi altında iken altı aydan uzun zamandır etkin olmayan hastalık.
- İlaçsız klinik hafifleme	- Tedavi bitiminden sonra 12 aydan uzun sürede etkin olmayan hastalık durumunda olması.
Yaşam kalitesi ölçme araçları	
CHAQ	Günlük etkinliklerin yapılabilirliğini değerlendiren hastalığa özgün bir ölçme anketidir. (Childhood Health Assessment Questionnaire).

ACR Pedi; American College of Rheumatology Pediatric; CRP: C-reaktif protein; EÇH: eritrosit çökme hızı; JİA: Juvenil İdiyopatik Artrit JADAS; Juvenile Arthritis Disease Activity Score

1.1.12. Prognoz

Juvenil idiopatik artritte prognoz genellikle iyidir (153). Prognoz hastalığın tipine göre değişir. Oligoartritli hastaların %20'sinde ağır poliartrit gelişir. Oligoartiküler JİA'da en önemli morbidite kronik iridosiklittir. Sistemik tip nadiren hayatı tehdit edicidir.

Hastalık düzelmeler ve ataklar şeklinde seyreder. Bu tekrarlamalarda hafif bir artrit ile hafif hareket bozukluğu veya ağır artrit kalıcı deformiteler gelişebilir. Morbidite riski en fazla sistemik ve seropozitif poliartiküler tiptedir. Erken dönemde agresif tedavi başlanmalıdır. Oligoartikuler tipte artrit kontrol altına alındığında eklem deformitesi ve iridosiklit gelişmemişse 20 yaşlarında genellikle duraklar (31). Erken dönemde enfeksiyon ve MAS, geç dönemde amiloidoza bağlı renal yetersizlik en önemli mortalite nedenlerindedir (153). Mortalite %1-4 arasındadır.

Tüm JİA hastalarının %75'inde kalıcı hasar gelişmez. Tedavilere bağlı yan etkiler görülebilir. Hastalığın 5-7 yaşından önce başlaması, kız cinsiyet, aktif hastalığın 5 yıldan uzun sürmesi, trombositoz, romatoid faktör pozitifliği, erken dönemde saptanmış ilerleyici radyolojik değişiklikler, yüksek immunglobulin seviyesi ve klinikle korelasyon göstermeyen persiste eden akut faz reaktanlarının yüksekliği prognozun kötü olacağını gösteren işaretler olarak kabul edilmektedir (154). JİA'lı hastaların %70-90'ında ciddi fonksiyon kaybının olmadığı iyi sonuçlar bildirilmiştir (155-158). Erişkin yaşlarda da devam eden rekürren artrit %5 lik bir grupta mevcuttur (159-162). Erişkin yaşta da devam eden orta derecede fonksiyon kaybının olduğu artrit % 10-17 lik bir grupta mevcuttur (162, 163).

Elli üç kişilik bir çalışmada hastaların üçte ikisinde hafif veya orta derecede eklem bulgularının olduğu durum mevcut olup yine bu grupta cinsel gelişimin iyi olduğu kaydedilmiştir. Ortalama bir okul başarısı sergileyen bu hastaların, mesleki gelişim açısından da iyi prognoz göstermişlerdir. Üçte birinde ise hastalık ciddi bir şekilde seyretmiş olup progresyon göstererek inflamatuvar aktivite devam etmiş ve fonksiyonel yetersizlik meydana gelmiştir (164).

Ansell ve Wood (155)'un çalışmasında hastalığın tipine bakmaksızın % 83 vakada 15 yılda mesleki eğitim açısından ve kişinin kendi kendine bakımı açısından yeterli bir düzelmeye kaydettiğini bildirmiştir.

Genel olarak aktif eklemdaki sinovitin tam düzelmesi için ortalama bir yıl süre gerekli olduğu bildirilmiştir. Ortalama üç ayda ise artritli eklemda belirgin düzelmeye gözlemlenmiştir. Yaklaşık 5 yılda tüm gruplarda bilekler, dizler ve dirseklerde tatmin edici bir düzelmeye meydana gelir. Omuz ve kalça eklemlerinde ise aynı sürede biraz daha artmış bir düzelmeye mevcuttur. Birçok eklemda aktif hastalık bulgusu olmadan sadece eklem kısıtlılığı mevcuttur. El ve ayak parmakları gibi

küçük eklemlerde daha kısa sürede deformite ve fonksiyonel yetersizlik meydana gelmektedir (48).

Ruperto ve ark. (165)'nin 227 hastalık bir çalışmasında ANA pozitifliği olan hastalarda fonksiyonel yetersizliği diğer negatif olan gruba göre belirgin az bulunmuştur. İngiltere'de yapılan 43 hastalık bir çalışmada RF pozitif poliartiküler ile uzamış oligoartiküler grupta ekstremitelerde daha fazla işlevsel kayıp görülmüştür (166). Norveç'te yapılan bir çalışmada hastalarda herhangi bir aktif artrit bulgusu olmaksızın ağrılarının olduğu ve bu hastaların %19 unda kronik ağrı sendromu geliştiğini bildirmiştir (167).



2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Romatoloji Bilim Dalı'nda ILAR kriterlerine göre tanı almış JİA'lı hastalar arasında yürütülmüştür (17-26) (Tablo 3). Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır. 2010-2015 yılları arasında çocuk romatoloji polikliniğine başvuran hastalar arasından yapılmıştır. Çalışma ile ilgili yazışmalar tamamlanarak etik kurul onayı alındı.

Bu tez çalışması Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 11.02.2015 tarih 2014-2015/22 nolu Fakülte Yönetim Kurulu Kararıyla onay aldı.

2.1. Olguların seçimi ve bilgilerin toplanması

Çalışmada 99 hastanın dosyası incelendi ve kriterlere uyan 89 JİA tanılı hasta çalışmaya alındı. Hastalardan takip süresi en az 6 ay olanlar çalışmaya dahil edildi. Takip süresi 6 aydan az olan hastalar ve polikliniğimize bir defa müracaat edip daha sonra takibe gelmeyenler ile düzensiz takipli hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm hastalarda ilk tanı anında hemoglobin(g/dl), ESH(mm/h), CRP(mg/dl), beyaz küre (K/uL), ANA(1/100 pozitif-negatif), RF(Iu/ml), ASO(Iu/ml), total protein (g/dl), albumin(g/dl) ve HLA B27 değerlendirildi. Tanı konulduğu sırada bakılmış olan ANA, HLA B27 sonuçları ve tanı konulduğu sırada yapılan göz muayenesi sonucu üveit varlığı hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Hastalar hastalık tipi, aktivasyonuna ve ilaç direncine göre NSAİİ, kortikosteroid, metotreksat, sülfasalazin, etanercept ve diğer biyolojik ajanlar tedavi edildiler.

Juvenil idiopatik artrit tanılı hastalar hastalık aktivasyonu ve komplikasyonu olmadığı sürece 2-3 ayda bir kontrole çağırıldı. Hastalığı ile ilgili romatolojik bir semptomu olduğunda, randevu tarihini beklemeden polikliniğe başvurması önerildi.

Hastaların adı, soyadı, cinsiyeti, yaşı, hastalığın başlangıç yaşı, tanı anındaki ve son vizitteki tutulan eklem ve sayısı, takip süresi, tanı anındaki ve son vizitteki laboratuvar bulguları, göz tutulumu olup olmadığı, MR ve röntgen bulgusu olup olmadığı ve hastalığı süresince kullandığı ilaçlar incelendi. Bu bilgiler hasta değerlendirme formuna kaydedildi (EK 1).

Laboratuvar incelemesi olarak hastaların tam kan sayımları otomatik kan sayım cihazı ile, eritrosit sedimentasyon hızı fotometrik yöntemle (Alifax), CRP nefelometrik yöntemle (Beckmann coulter IMMAGE-8000) ve Anti Nükleer Antikor fotometrik mikro ELİSA(Enzyme Linked Immünosorbent Assay) yöntemiyle (hastalarda ANA 1/100 ve üzeri olan hastalarda pozitif kabul edildi) çalışıldı. RF nefelometrik yöntemle (Beckmann coulter IMMAGE-8000) bakıldı. RF 0-15 ıu/ml arası normal, 15'in üstü pozitif kabul edildi. Takibi esnasında HLA-B27 (PCR'la sekansa spesifik primer SSP yöntemiyle) değerlendirmesi yapılan hastaların sonuçları kayıt edildi.

Poliklinik muayenelerinde hastaların fonksiyonel yetenekleri ve aktivite değerlendirmelerini ölçmek için tanı anında ve son vizitte çocukluk çağı sağlık değerlendirme ölçütü olan CHAQ testi uygulandı.

Ayrıca yine poliklinik muayenelerinde eklem ağrılarını değerlendirmek amacıyla VAS-P, VAS-D skorları belirlendi (168-171).

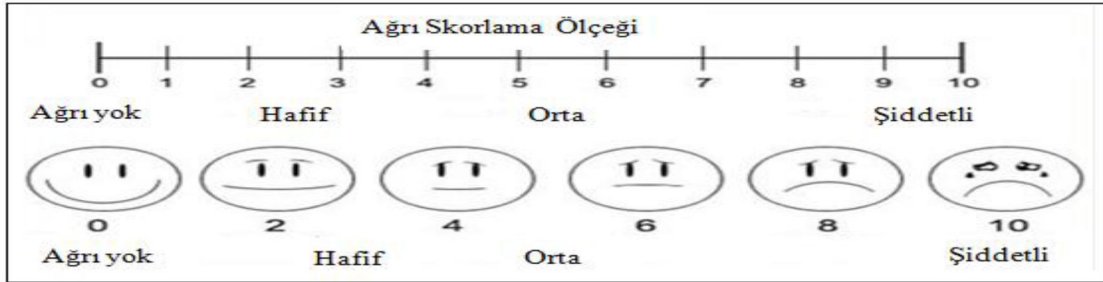
Fonksiyonel Yeteneklerin Değerlendirilmesi Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)-Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Ölçeği

CHAQ, çocuklarda fonksiyonel yeteneklerin değerlendirilmesi için tanı anında ve son vizite tekrarlandı. Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği olan bir testtir. Ölçek 6 ay ile 18 yaş arasındaki tüm çocuklara uygulanabilir. Hasta 8 yaştan küçük ise ailesi ile birlikte, 8 yaş üstü ise hasta ile cevaplandırılarak yapıldı. CHAQ; giyinme ve kişisel bakım, ayağa kalkma, yemek yeme, yürüme, vücut bakımı, uzanma, tutma ve diğer aktiviteler faaliyetleri olmak üzere 8 alt bölümden ve 30 sorudan oluşmaktadır (Ek 2). Her alt bölüm için ayrı ayrı ve toplam puan hesaplaması yapılmaktadır (116). CHAQ Skorunun Hesaplanması: 8 bölümden alınan bütün puanlar toplanır ve 8'e bölünür. Elde edilen sayı CHAQ skorunu verir. Elde edilen değer 0-3 aralığında skorlandı. Her bir faaliyet için puanlama yapıldı (0 puan: hiç zorluk çekmiyor, 1 puan: biraz zorluk çekiyor, 2 puan: zorluk çekiyor, 3 puan: faaliyeti yapamıyor). Daha sonra yetersizlik indexi hesaplandı. Sekiz faaliyette alınan puanların toplamı sekize bölünerek ortalama±SD değerleri elde edildi. Yetersizlik indexi değerlendirmesi (0= fiziksel kısıtlılık yok, 0.1-0.5 = hafif fiziksel kısıtlılık, 0.5-1.5 = orta şiddette fiziksel kısıtlılık, >1.5 = şiddetli fiziksel yetersizlik) yapıldı (151-153).

Vizüel Analog Skala (VAS) Görsel Ağrı Skorlaması: Hastaların hissettiği ağrı şiddetini sayısal olarak değerlendirmek amacıyla kullanılır. VAS ile ağrı değerlendirme yöntemi tüm dünya literatüründe kabul görmüş bir yöntemdir. Hastalara hiç ağrı olmama durumu 0, dayanılamayacak kadar çok ağrı olması durumu 10 olarak ifade edilerek, istirahat sırasında, aktivite sırasında ve egzersiz sırasında ağrı şiddetlerini belirlemek için ağrılarına kaç puan verecekleri sorusu soruldu. Hasta 8 yaş üstü ise 10 cm'lik rakamlardan oluşan numerik skorlama ve 8 yaştan küçük olup numerik VAS uygulanamayan çocuklarda pediatrik yüz skalası uygulanarak puanlama yapılmıştır. VAS-P skoru hastanın hissettiği ağrı şiddetini değerlendirmede, VAS-D ise doktorun anamnezi ve fizik muayenesi sonrasında yapılan skorlamadır. VAS-P,VAS-D skorlaması hastalarımıza son vizitte yapıldı. VAS-P ve VAS-D skorlaması ve ortalama±SD olarak kaydedildi (119).

Görsel Ağrı Skorlaması

VAS - P	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
VAS - D	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)



Şekil 16. Ağrı skorlama ölçeği

Hastaların aktif hastalık ve inaktif hastalık durumları son vizitte değerlendirildi. İnaktif hastalık durumu ve inaktif hastalık durumunda olanların ayrıca ilaçlı ve ilaçsız remisyonda olma durumları belirlendi (Tablo 13).

Tablo 13. JİA'nın klinik remisyon ve inaktif hastalıkları için öncül kriterleri (17).

İNAKTİF HASTALIK

- 1) Aktif artiritli eklem tutulumu olmaması
- 2) JİA ile ilişkilendirilebilecek genel lenfadenopati, splenomegali, serözit, döküntü veya ateş olmaması
- 3) (tanımlanmış) Aktif üveit olmaması
- 4) ESH veya CRP'nin normal olması (eğer ikisi de test edildiyse, ikisinde normal olmalı)
- 5) Klinisyenin hastalığın aktivitesinin genel değerlendirmesinde aktif hastalık aktivitesi olmaması (örn: kullanılan skalada en iyi skorla ilişkilendirilmesi)

KLİNİK REMİSYON:

Klinik remisyonun iki tipi mevcuttur:

- 1) **İlaçlı klinik remisyon:** Hasta ilaç alırken ard arda en az 6 aydır inaktif hastalık kriterinin olması
 - 2) **İlaçsız klinik remisyon:** Anti artrit ve anti üveit ilacı almıyorken inaktif hastalık kriterlerinin minimum 12 ardışık ay boyunca olması.
-

2.2. İstatistiksel Analiz

Arastırmanın veri analizi için bilgisayar ortamında "SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows" istatistik programının 16.0 versiyonu kullanılmıştır. Normal dağılan verilerde, ortalama±standard sapma, normal dağılmayan sürekli değişkenlerde ortanca (en düşük-en yüksek) değerler ve nominal değişkenler ise vaka sayısı (%) şeklinde gösterildi. Ortalamaların karşılaştırmasında Student's t test, ortancaların karşılaştırmasında Mann -Whitney U test ve yüzdelerin karşılaştırmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Tek Yönlü Varyans Analizi parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testleri kullanılarak farka neden olan durumlar tespit edildi. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun 89 JİA'lı hasta değerlendirmeye alındı. Bu hastaların 40'ı (%44,9) erkek ve 49'ı (%55,1) kızdı. Erkek: Kız oranı yaklaşık olarak 4:5 idi. Bu hastaların 55'i (%61,8) oligoartiküler JİA, beşi (%5,6) poliartiküler RF+ JİA, sekizi (%9,0) poliartiküler RF- JİA, dokuzu (%10,1) sistemik JİA, 10'u (%11,2) entesitle ilişkili artrit ve ikisi (%2,2) juvenil psöriatik JİA grubunu oluşturmaktadır. Hastalar en yüksek oranda %61,8 ile oligoartiküler JİA grubunda ve en az oranda %2,2 ile entesit ilişkili artrit grubundaydı. Hastaların ortalama yaşı $11,6 \pm 4,7$ yıl ve hastalığın tanı yaşı ortalaması $8,57 \pm 4,86$ yıldır. En erken tanı alan hasta bir yaşında ve en geç tanı alan hasta 17 yaşındaydı. Ortalama takip süresi $2,41 \pm 1,88$ yıldır. Hastaların cinsiyet dağılımı Şekil 17'de ve JİA alt tipi dağılımı ise Tablo 14'te verilmiştir.



Şekil 17. Hastaların cinsiyet dağılımı

Tablo 14. Hastaların gruplara göre dağılımı

Gruplar	n	%
Oligoartiküler	55	61,8
PoliartikülerRF (+)	5	5,6
PoliartikülerRF (-)	8	9,1
Sistemik	9	10,1
Entesitle ilişkili	10	11,2
Juvenil Psöriatik Artrit	2	2,2

Juvenil idiyopatik artrit'li hastalarda kız oranı yüksekti. JİA alt gruplarına bakıldığında ise poliartiküler grupta kız cinsiyet ve entesit ilişkili artritte erkek

cinsiyet daha fazla oranda görüldü. Ancak alt gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Gruplara göre hastaların cinsiyet dağılımı oranları

CİNSİYET		Erkek	Kadın	Total
GRUPLAR	Oligoartiküler	23(%41,80)	32(58,20%)	55(100%)
	Poliatriküler RF(+)	1(%20,0)	4(80,0%)	5(100%)
	Poliartiküler RF(-)	2(%25,0)	6(75,0%)	8(100%)
	Sistemik	5(%55,5)	4(44,5%)	9(100%)
	Entesitle ilişkili	8 (%80,0)	2(20,0%)	10(100%)
	Juvenil Psöriatik Artrit	1(%50,0)	1(50,0%)	2(100%)
Total		40(44,9%)	49(55,1%)	89(100%)

Tanı yaşı yönünden en düşük yaş ortalaması sistemik JİA ile oligoartiküler JİA iken, en yüksek yaş ortalaması entesit ilişkili artrit ve juvenil psöriatik artrit grubunda gözlemlendi. Juvenil idiopatik artrit alt grupları arasında tanı yaşı ortalaması yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$). Entesit ilişkili artrit ile oligoartiküler JİA arasında tanı yaşı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$) (Tablo 16). Juvenil idiopatik artrit alt grupları arasında yine hastaların yaş ortalaması yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$).

Tablo 16. Gruplara göre olguların yaşı ve tanı yaşlarına göre dağılımı

Gruplar	n	Tanı Yaşı (yıl)	Yaşı (yıl)
Oligoartiküler	55	7,56±4,60 ^b	10,54±4,64
PoliartikülerRF (+)	5	10,60±5,41	12,80±5,63
PoliartikülerRF(-)	8	10,12±5,76	14,37±3,50
Sistemik	9	7,52±5,09 ^a	10,16±5,47
Entesitle ilişkili	10	12,00±3,68 ^{a,b}	15,90±2,07
Juvenil Psöriatik Artrit	2	12,50±0,70	14,00±1,41

Tanı yaşları yönünden: ^a Entesit ilişkili artrit ile sistemik JİA arasında hastalık tanı yaş ortalaması yönünden fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$), ^b Oligoartiküler JİA ile Entesit ilişkili artrit arasındaki tanı yaşı fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,05$).

Juvenil idiopatik artrit'li hastalar büyüme ve gelişme geriliği açısından değerlendirildi. Yaşa göre boy persantil değerleri 3. persantilin altında ($<3p$) olan yedi JİA'lı olgu vardı. Bu hastaların alt grup dağılımına bakıldığında; dördü oligoartiküler JİA, ikisi poliartiküler JİA RF- ve biri sistemik JİA grubunda idi. Vücut ağırlığı açısından yaşa göre ağırlık persantil değerleri incelendiğinde 3.

persantilin altında (<3p) olan 9 JİA'lı olgu vardı. Bu hastaların üçü entesit ilişkili artrit, ikisi oligoartiküler JİA, ikisi poliartiküler JİA RF-, biri poliartiküler JİA RF+ grupta ve biri sistemik JİA grubunda idi (Tablo 17, 18).

Tablo 17. Yaşa göre ağırlık persantilleri

	Ağırlık persantilleri	n (sayı)	%
Vücut Ağırlığı	<3p	9	10,1
	3-10p	8	9,0
	10-25p	22	24,7
	25-50p	26	29,2
	50-75p	16	18,0
	75-90p	5	5,6
	90-96p	3	3,4
	>97	0	0
Total		89	100

Tablo 18. Yaşa göre boy persantilleri

	Boy persantilleri	n(sayı)	%
Boy	<3p	7	7,9
	3-10p	2	2,2
	10-25p	18	20,2
	25-50p	25	28,1
	50-75p	19	21,3
	75-90p	12	13,5
	90-96p	5	5,6
	>97	1	1,1
Total		89	100

Hastaların ortalama izlem süresi $2,41 \pm 1,88$ yıldır. En az izlem süresi altı ay ve en uzun izlem süresi dokuz yıl olarak izlendi. Grup olarak izlem sürelerine bakıldığında oligoartiküler JİA'da $2,22 \pm 1,86$ yıl, poliartiküler JİA RF(+)'de $1,60 \pm 0,54$ yıl, poliartiküler JİA RF(-)'de $3,81 \pm 2,20$ yıl, sistemik JİA'da $2,30 \pm 1,5$ yıl, entesit ilişkili artritte $2,95 \pm 2,47$ yıl ve juvenil psöriatik artritte $1,50 \pm 0,70$ yıldır.

Aile öyküsü hastaların 23'ünde (%25,8) pozitif bulunmuştur. Alt gruplar arasında aile öyküsü 15 hasta ile en fazla oligoartiküler tip JİA'da belirgin olarak saptanmış olup, oran olarak 3 hasta ile %37,5 oranında poliartiküler RF(+) JİA'da

tutulumu bir hastada (%20) poliartiküler RF + tip JİA'da, ayak tarsal ve falanks lar yine bir hastada (%10) entesit ilişkili artritte görüldü. Kalça eklemi tutulumu son vizitte hiçbir alt grupta görülmedi.

Tablo 20. Tanı anında hastaların tutulan eklemlerinin gruplara göre oranı

Eklemler	GRUPLAR					
	Oligoartiküler (55)	Poliartiküler		Sistemik (9)	Entesitle İlişkili (10)	Juvenil Psöriatik Artrit (2)
		RF(-) (8)	RF(+) (5)			
(n %)	(n %)	(n %)	(n %)	(n %)	(n %)	
Diz	46(83,6%)	7(%87,5)	2(40,0%)	5(55,5%)	6(60,0%)	2(100%)
El bileği	7(12,7%)	6 (75,0%)	4 (80%)	4(44,4%)	0(%0)	1(50,0%)
Ayak bileği	16(29,0%)	6(75,0%)	2(40,0%)	3(33,3%)	3(30,0%)	1(50,0%)
Dirsek	1(1,8%)	2(2,5%)	1(20%)	2(22,2%)	1(10,0%)	0
El karpal ve falanks lar	0	4(50,0%)	4(80,0%)	1(11,1%)	0	0
Ayak tarsal ve falanks lar	3(5,5%)	3(37,5%)	2(40,0%)	0	2(20%)	0
Omuz	1(1,8%)	0	1(20%)	0	0	0
Boyun	1(1,8%)	0	1(20%)	0	0	0
Kalça	3(5,5%)	0	1(20%)	0	6(60,0%)	0
Diğer vertabralar	3(5,5%)	0	0	0	3(30,0%)	0

Tablo 21. Son vizitte hastaların tutulan eklemlerinin gruplara göre oranları

Eklemler	GRUPLAR					
	Oligoartiküler (55)	Poliartiküler		Sistemik (9)	Entesitle İlişkili (10)	Juvenil Psöriatik Artrit (2)
		RF(-) (8)	RF(+) (5)			
(n %)	(n %)	(n %)	(n %)	(n %)	(n %)	
Diz	28(50,9%)	2(25,0%)	1(20,0%)	0	3(30,0%)	1(50%)
El bileği	4(7,3%)	0	1(20,0%)	0	0	0
Ayak bileği	8(14,5%)	0	2(40,0%)	1(11 %)	1(10,0%)	0
Dirsek	3(5,4%)	1(12,5%)	0	0	1(30,0%)	0
El karpal ve falanks lar	1(1,8%)	0	1(20,0%)	0	0	0
Ayak tarsal ve falanks lar	0	0	0	0	1(10,0%)	0
Omuz	1(1,8%)	0	1(20%)	0	0	1(50%)
Boyun	0	0	1(20%)	0	0	00
Kalça	0	0	0	0	0	0
Diğer vertabralar	1(1,8%)	0	1(20%)	0	1(10,0%)	0

Juvenil idiopatik artrit hastalarında tanı anında ve son vizitteki Hb düzeyleri değerlendirildi. Oligoartiküler JİA alt grubunda tanı anında Hb ortalaması 11,90 g/dL, son vizitte 12,2 g/dL olarak saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Poliartiküler RF(+) JİA hastalarında tanı anında Hb ortalaması 12,90 g/dL, son vizitte 11,6 g/dL olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). Poliartiküler RF(-) JİA hastalarında tanı anında Hb ortalaması 11,80 g/dL, son vizitte 12,90 g/dL olarak saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Sistemik JİA hastalarında tanı anında Hb ortalaması 10,40 g/dL, son vizitte 12,30 g/dL olarak saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Entesit ilişkili artrit hastalarında tanı anında Hb ortalaması 12,90 g/dL, son vizitte 13,00 g/dL olarak saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). JPsA hastalarında tanı anında Hb ortalaması 13,95 g/dL, son vizitte 13,60 g/dL olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Oligoartiküler JİA ile JPsA arasında tanı anındaki hemoglobin değeri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$). Poliartiküler RF(-) JİA ile JPsA arasında tanı anındaki hemoglobin değeri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$).

Juvenil idiopatik artrit hastalarında tanı anında ve son vizitteki beyaz küre düzeyleri değerlendirildi. Oligoartiküler JİA alt grubunda tanı anında beyaz küre ortalaması 9200 K/uL, son vizitte 10380 K/uL olarak saptandı ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Poliartiküler RF(+) JİA hastalarında tanı anında beyaz küre ortalaması 10000 K/uL, son vizitte 7500 K/uL olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). Poliartiküler RF(-) JİA hastalarında tanı anında beyaz küre ortalaması 8375 K/uL, son vizitte 7425 K/uL olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). Sistemik JİA hastalarında tanı anında beyaz küre ortalaması 14760 K/uL, son vizitte 11400 K/uL olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). Entesit ilişkili artrit hastalarında tanı anında beyaz küre ortalaması 8235 K/uL, son vizitte 7200 K/uL olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). JPsA hastalarında tanı anında beyaz küre ortalaması 10340 K/uL, son vizitte 4248 K/uL olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$).

Juvenil idiopatik artrit hastalarında tanı anında ve son vizitteki ESH düzeyleri değerlendirildi. Oligoartiküler JİA alt grubunda tanı anında ESH ortalaması 29

mm/h, son vizitte 12 mm/h olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). Poliartiküler RF(+) JİA hastalarında tanı anında ESH ortalaması 30 mm/h, son vizitte 3 mm/h olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). Poliartiküler RF(-) JİA hastalarında tanı anında ESH ortalaması 22 mm/h, son vizitte 15 mm/h olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). Sistemik JİA hastalarında tanı anında ESH ortalaması 76 mm/h, son vizitte 33 mm/h olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). Entesit ilişkili artrit hastalarında tanı anında ESH ortalaması 48 mm/h, son vizitte 11 mm/h olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). JPsA hastalarında tanı anında ESH ortalaması 7 mm/h, son vizitte 7 mm/h olarak saptandı ve aralarında farklılık görülmedi. İstatistiksel olarak da anlamlı farklılık yok idi ($p>0,05$).

Juvenil idiopatik artrit hastalarında tanı anında ve son vizitteki CRP düzeyleri değerlendirildi. Oligoartiküler JİA alt grubunda tanı anında CRP ortalaması 10,2 mg/dl, son vizitte 3,4 mg/dl olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). Poliartiküler RF(+) JİA hastalarında tanı anında CRP ortalaması 11,6 mg/dl, son vizitte 3,2 mg/dl olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). Poliartiküler RF(-) JİA hastalarında tanı anında CRP ortalaması 10,5 mg/dl, son vizitte 3,1 mg/dl olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). Sistemik JİA hastalarında tanı anında CRP ortalaması 98,8 mg/dl, son vizitte 38,8 mg/dl olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$). Entesit ilişkili artrit hastalarında tanı anında CRP ortalaması 20,5 mg/dl, son vizitte 3,8 mg/dl olarak saptandı ve bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p<0,05$).

Oligoartiküler JİA ile sistemik JİA arasında tanı anındaki Hb, beyaz küre, CRP ve ESH değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$). Poliartiküler RF(+) JİA ile sistemik JİA arasında tanı anındaki beyaz küre, CRP ve ESH değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$). Tanı anındaki laboratuvar bulgularından gruplar içinde en yüksek beyaz küre, ESH hızı ve CRP ortalaması ile en düşük hemoglobin ortalamasına sahip grup sistemik JİA idi. Sistemik JİA ile diğer tüm alt gruplar arasında tanı anındaki Hb, beyaz küre, CRP ve ESH yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$). Son

vizitteki laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde entesit ilişkili artrit ile oligoartiküler JİA arasında beyaz küre değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$). Entesit ilişkili artrit ile poliartiküler RF(+) JİA arasında son vizitteki beyaz küre değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$). Yine entesit ilişkili artrit ile sistemik JİA arasında son vizitteki beyaz küre değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$). Poliartiküler RF(-) JİA ile sistemik JİA arasında son vizitteki beyaz küre, CRP ve ESH değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p<0,05$). Oligoartiküler JİA ile sistemik JİA arasında son vizitteki CRP ve ESH yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut idi ($p<0,05$) (Tablo 22).



Tablo 22. Gruplara göre olguların tanı anındaki ve son vizitteki Hb, Beyaz Küre, ESH ve CRP ölçümleri

	Tanı Anında	Son Vizitte	p-değeri
Hemogloblin (gr/dl)*			
Oligoartiküler	11,90 (1,30-15,60) ^{a,c,e}	12,20 (9,8-17,0)	p<0,05
Poliartiküler RF(+)	12,90 (9,02,-13,50) ^e	11,60 (8,7-14,5)	p<0,05
Poliartiküler RF(-)	11,80 (10,10-12,80) ^{b,e}	12,90 (9,0-15,6)	p<0,05
Sistemik	10,40 (6,20-14,10) ^e	12,30 (7,6-14,9)	p<0,05
Entesitle İlişkili	12,90 (9,10-14,80) ^e	13,00 (11,0,-14,9)	p<0,05
JPSA	13,95 (13,80-14,10) ^{a,b,e}	13,60 (13,6-13,7)	p<0,05
Beyaz küre (K/uL)*			
Oligoartiküler	9200 (1090-24840) ^{e,c}	10380 (2000-15130) ^f	p<0,05
Poliartiküler RF(+)	10000 (916-12400) ^{d,e}	7500 (6500-8900) ^f	p<0,05
Poliartiküler RF(-)	8375 (5600-11400) ^e	7425 (4900-11690) ^g	p<0,05
Sistemik	14760 (9340-23700) ^{c,d}	11400 (6790-10950) ^{f,g}	p<0,05
Entesitle İlişkili	8235 (5300-12820) ^e	7200 (5570-15600)	p<0,05
JPSA	10340 (7860-12820) ^e	4248 (6300-8490)	p<0,05
Eritrosit Sedimentasyon hızı (ESH) (mm/h)*			
Oligoartiküler	29 (1-111) ^{e,c}	12 (3-107) ^h	p<0,05
Poliartiküler RF(+)	30 (14-57) ^{e,d}	3 (2-37)	p<0,05
Poliartiküler RF(-)	22 (13-68) ^e	15 (1-51) ^g	p<0,05
Sistemik	76 (5-107) ^{c,d}	33 (5-96) ^{g,h}	p<0,05
Entesitle İlişkili	48 (7-108) ^e	11 (6-59)	p<0,05
JPSA	7 (7-7) ^e	7 (5-9)	p>0,05
CRP (mg/dl)*			
Oligoartiküler	10,2 (0,02-197) ^{e,c}	3,4 (2,5-120) ^h	p<0,05
Poliartiküler RF(+)	11,6 (3,3-21,2) ^{e,d}	3,2 (3,1-27,6)	p<0,05
Poliartiküler RF(-)	10,5 (3,0-91,9) ^e	3,1 (3,4-51,6) ^g	p<0,05
Sistemik	98,8 (17,9-316) ^{c,d}	38,0 (3,2-95,3) ^{g,h}	p<0,05
Entesitle İlişkili	20,5 (3-167) ^e	3,8 (1,1-111)	p<0,05
JPSA	1,8 (0,43-3,19) ^e	3,3 (3,1-3,4)	p<0,05

^a Oligoartiküler JİA ile JPsa arasında tanı anındaki Hb değerleri yönünden aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05),

^b Poliartiküler RF (-) JİA ile JPsa arasında tanı anındaki Hb değerleri yönünden aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

^c Oligoartiküler JİA ile Sistemik JİA arasında tanı anındaki Hb, beyaz küre, CRP ve ESH değerleri yönünden aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05),

^d Poliartiküler RF (+) JİA Sistemik JİA arasında tanı anındaki beyaz küre, CRP ve ESH değerleri yönünden aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05),

^e Sistemik JİA ile diğer tüm alt gruplar arasında tanı anındaki Hb, beyaz küre, CRP ve ESH değerleri yönünden aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05),

^f Entesit ilişkili artrit ile oligoartiküler, Sistemik ve Poliartiküler RF (+) JİA arasında son vizitteki beyaz küre değerleri yönünden fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05),

^g Poliartiküler RF (-) JİA ile Sistemik JİA arasında son vizitteki beyaz küre, CRP ve ESH değerleri yönünden aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05),

^h Oligoartiküler JİA ile Sistemik JİA arasında son vizitteki CRP ve ESH değerleri yönünden aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05),

(*) Değerler ortanca (minumum-maksimum) verildi.

Hastaların 44'ünde (%49,6) HLA-B27 incelemesi yapılmıştır. Bunların üçünde HLA-B27 pozitif bulundu. Entesit ilişkili artrit hastalarından HLA-B27 bakılan iki hastada (%20) pozitif bulundu. HLA-B27 pozitifliği saptanan diğer hasta oligoartiküler JİA alt grubundaydı (Tablo 23).

Tablo 23. HLA-B27 pozitif hastaların gruplara göre dağılımı

HLA-B27	GRUPLAR						Total (89)
	Oligoartiküler (55)	Poliartiküler		Sistemik (9)	Entesitle İlişkili (10)	Juvenil Psöriatik Artrit (2)	
		RF(-) (8)	RF(+) (5)				
Pozitif	n(%) 1(%1,8)	n(%) 0	n(%) 0	n(%) 0	n(%) 2(%20)	n(%) 0	n(%) 3(%3,4)
Negatif	26(%47,2)	2(%40)	2(%25)	3(%33,3)	6(%60)	2(%100)	41(%46,2)
Bakılmamış	28(%51,0)	3(%60)	6(%75)	6(%66,6)	2(%20)	0	45(%50,4)
Toplam	55 (100%)	5(100%)	8(100%)	9(100%)	10(70%)	2(100%)	89(100%)

Hastaların tamamında 89 hastada ANA düzeyi bakıldı. Hastaların 45'inde (%50,6) ANA pozitifliği mevcuttu. Gruplar arasında ANA dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$). ANA pozitifliği yönünden hasta sayısına bakıldığında sayısal olarak en yüksek oligoartiküler JİA grubunda 26 hastada ve en az olarak bir hasta ile juvenil psöriatik artritli grupta ANA pozitifliği mevcuttu. Hastaların ANA pozitifliği oranlarına sırasıyla bakıldığında en yüksek % 80 oranda (dört hasta) poliartiküler RF+ JİA grubunda mevcuttu. Ancak hasta sayısına bakıldığında poliartiküler RF+ JİA grubunda toplam beş hasta bulunmakta idi. Sırasıyla ANA pozitifliği ikinci sıklıkta beş hasta (%55,6) ile sistemik JİA, üçüncü sıklıkta beş hasta (%50) ile entesit ilişkili artrit, dört hasta (%50) ile poliartiküler JİA RF- grup ve bir hasta ile %50 oranında juvenil psöriatik artritli grupta saptandı. En az oranda ise %47,3 ile oligoartiküler JİA grubunda mevcuttu (Tablo 24).

Hastaların 11'inde (%12,3) RF pozitifliği mevcuttur. RF pozitifliği, poliartiküler RF (+) olan grup dışında oligoartiküler JİA'lı üç hastada (%3,4), sistemik JİA'lı iki hastada (%2,2), entesit ilişkili bir hastada (%1,1) pozitif saptanmıştır. Hastaların tamamında 89 hastada(%100) tanı anında ASO düzeyi bakıldı. ASO değeri >200 lu/ ml'nin üstünde 43 hasta (%48,3) mevcuttu.

Tablo 24. ANA pozitif hastaların gruplara göre dağılımı

ANA		Yok (-)	Var (+)	Total
		n(%)	n(%)	n(%)
GRUPLAR	Oligoartiküler	29(%52,7)	26(%47,3)	55(%100)
	PoliartikülerRF(+)	1(%20)	4(%80)	5(%100)
	PoliartikülerRF(-)	4(%50)	4(%50)	8(%100)
	Sistemik	4(%44,4)	5(%55,6)	9(%100)
	Entesitle İlişkili	5(%50,0)	5(%50,0)	10(%100)
	Juvenil Psöriatik Artrit	1(%50)	1(%50)	2(%100)
Total		44(%49,4)	45(%50,6)	89(%100)

Hastaların altısında (%6,74) üveit görüldü. Üveit görülen hastaların beşi oligoartiküler JİA ve biri entesit ilişkili artrit grubundandı. Hastaların birinde (%1,1) amiloidoz vardı ve bu sistemik JİA'lı grupta saptandı. Osteoporoz bir hastada (%1,1) vardı ve bu oligoartiküler JİA'lı grupta idi.

Hastalar bunların dışında kalan ek hastalıklar açısından incelendiğinde altı hastada Ailevi Akdeniz Ateşi, bir hastada epilepsi, bir hastada aort yetmezliği, bir hastada opere aort koarktasyonu, iki hastada akciğer tüberkülozu, bir hastada strabismus, bir hastada guatr, iki hastada osgood schlatter sendromu, bir hastada O bacak deformitesi, bir hastada atopik dermatit, bir hastada ürtikeryal vaskülit, bir hastada kronik ürtiker, bir hastada periyodik ateş sendromu, bir hastada reynaud fenomeni, bir hastada sağ tibiada kist, bir hastada subkondral kist, bir hastada çölyak hastalığı, bir hastada kolorektal polip ve bir hastada miyelodisplastik sendrom mevcuttu.

Tedavi olarak bakıldığında hastaların tümünde NSAİ ve steroid kullanılmıştır. İkinci sıklıkta 77'sinde (%86,5) metotrexat kullanılmıştır. JİA alt grupları arasında %80 ve üzeri metotrexat kullanım oranı mevcuttu. Üçüncü sıklıkta 26'sında (%29,3) etanercept ve dördüncü sıklıkta sülfasalazin 16'sında (%20,23) kullanılmıştır. Siklosporin kullanan altı hasta mevcuttu ve bu altı hastanın (%66,6) tamamı sistemik JİA hastasıydı. Tosilizimab üç (%3,3) hastada kullanılmıştır (Tablo 25).

Tablo 25. Gruplara göre olguların kullandığı ilaçlar yönünden dağılımı

Gruplar	n	NSAİ n(%)	Metotreksat n(%)	Steroid n(%)	Sulfasalazin n(%)	Etanercept n(%)	Siklosporin n(%)	Tosilizimab n(%)
Oligoartiküler	55	55(%100)	46(%83,6)	55(%100)	9(%16,3)	16(%29)	0	1(%0,2)
PoliartikülerRF (+)	5	5(%100)	4(%80)	5(%100)	1(%20)	2(%40)	0	0
PoliartikülerRF (-)	8	8(%100)	8(%100)	8(%100)	0	1(%12,5)	0	1(%12,5)
Sistemik	9	9(%100)	9(%100)	9(%100)	1(%11,1)	2(%22,2)	6(%66,6)	1(%11,1)
Entesitle ilişkili	10	10(%100)	8(%80)	10(%100)	5(%50)	5(%50)	0	0
Juvenil Psöriatik Artrit	2	2(%100)	2(%100)	2(%100)	0	0	0	0

Hastaların 26'sı (%29,3) etanercept tedavisi almıştır. Etanercept tedavisi en fazla oranda (%50) entesit ilişkili artrit grubunda kullanılmasına rağmen, en fazla sayıda 16 hasta (%29) ile oligoartiküler tip JİA grubunda kullanılmıştır. Bu sayı toplam etanercept tedavisi alan hastaların yaklaşık % 61,5'ini oluşturmaktaydı. Sırasıyla etanercept tedavisi ikinci sıklıkta iki hasta (%40) ile poliartiküler RF+ JİA grubunda, üçüncü sıklıkta 16 hasta (%29) ile oligoartiküler tip JİA grubunda, dördüncü sıklıkta iki hasta (%22,2) ile sistemik JİA grubunda ve en son olarak bir hasta (%12,5) ile poliartiküler RF- JİA grubunda kullanılmıştır (Tablo 26).

Tablo 26. Hasta gruplarının etanercept kullanım oranları

Etanercept	Almayan n(%)	Alan n(%)	Total n(%)
GRUPLAR			
Oligoartiküler	39(%71,0)	16(%29,0)	55(%100)
PoliartikülerRF(+)	3(%60,0)	2(%40,0)	5(%100)
PoliartikülerRF(-)	7(%87,5)	1(%12,5)	8(%100)
Sistemik	7(%77,7)	2(%22,2)	9(%100)
Entesitle ilişkili	5(%50)	5(%50)	10(%100)
Juvenil Psöriatik Artrit	2(100)	0	2(%100)
Total	63(%70,7)	26(%29,3)	89(%100)

Hastaların 16'si (%18) sülfasalazilin tedavisi almıştır. En fazla beş hasta (%50) ile entesit ilişkili artrit grubunda kullanılmıştır. Ayrıca oligoartiküler tip JİA grubundaki 55 hastanın 9'u (%16,36) sülfasalazilin tedavisi almıştır.

Hastaların 43'ünde (%48,3) Ekokardiyografi incelenmesi yapıldı. Bu hastaların 10'unda (%11,2) patolojik özellik saptandı. Bu bulgular sırasıyla mitral yetmezlik, eser aort yetmezliği, mitral kapakta düzleşme, aort yetmezliği, patent

foramen ovale, minimal perkardiyal effüzyon, mitral valv prolapsusu ve minimal subaortik ridge idi. Hastaların tamamında 89 hastada (%100) direkt grafi bakıldı ve altı hastada(%7) patolojik bulgular saptandı. Hastaların 71'inde(%79,77) MR incelenmesi yapıldı. Bu hastaların 67'sinde(%75,2) değişik derecelerde patolojik olan ve JİA açısından anlamlı bulgular saptandı. Hastaların dördüne (%4,5) gastrointestinal şikayet nedeniyle endoskopi yapıldı. Bir hastaya aynı zamanda kolonoskopi yapıldı. Bu hastalarda sırasıyla özefajit, gastrit ve duodenal ülser ve pangastrit saptandı. Pangastrit saptanan hastada kolonoskopide kolorektal polipler görüldü.

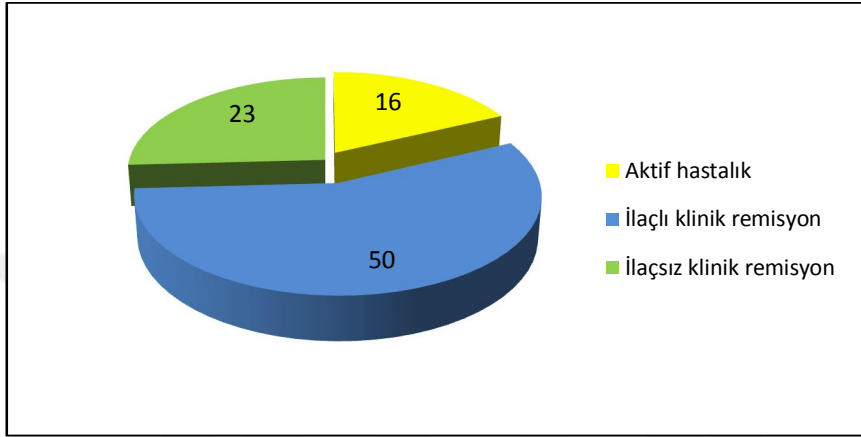
Komplikasyonlar açısından gruplar incelendiğinde iki sistemik JİA hastasında makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) ve bir hastada amiloidoz geliştiği gözlemlendi.

Kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişen yan etkiler açısından metotreksat kullanımı sonrası alopesi gelişen iki hastada tedavi kesilmek zorunda kaldı. Tosilizumab kullanan bir hastada gelişen karaciğer enzim yüksekliği ve trombositopeninin tekrarlaması nedeni ile tedaviye ara verildi.

Son vizitte hastaların remisyon durumları irdelendi. Alt grupların remisyona girme oranları incelendiğinde tedavi altında olmasına rağmen 16 hastada (%17,9) aktif hastalık bulguları devam ediyordu. Aktif hastaların dışındaki 73 hasta (%82) kriterlere göre inaktif hastalık durumundaydı (168). İnaktif hastaların 50'si (%56,2) ilaçlı klinik remisyon ve 23'ü (%25,9) ilaçsız klinik remisyon grubunda idi. Aktif hastalık durumunda olan 16 hastanın 11'i (%68,75) oligoartiküler tip JİA hastası idi. Oligoartiküler tip JİA alt grubu olarak bakıldığında ise 55 hastanın %20'si aktif hastalık durumunda olduğu görüldü. Bunun dışında aktif hastaların üçü entesit ilişkili artrit, biri (%12,5) poliartiküler RF(-) ve yine biri sistemik JİA grubunda idi. İlaçlı klinik remisyon durumunda olan hastaların alt gruplarına bakıldığında, sırasıyla en yüksek oranda iki hasta (%100) ile juvenil psöriatik artrit, ikinci sıklıkta dört hasta (%80) poliartiküler RF(+) tip JİA, üçüncü sıklıkta yedi hasta (%70) entesit ilişkili artrit ve dördüncü sıklıkta 30 hasta (%54,5) oligoartiküler JİA'lı olduğu görüldü. İlaçsız klinik remisyon durumunda olan inaktif hastaların 23'ünden 14'ü oligoartiküler tip JİA grubunda, dördü poliartiküler RF(-) ve sistemik JİA grubunda idi. İlaçsız klinik remisyon durumunda en az oranda ise bir hasta ile poliartiküler RF(+) grupta mevcuttu (Tablo 27, 28) (Şekil 18, 19).

Tablo 27. Hasta gruplarının son vizitteki durumu

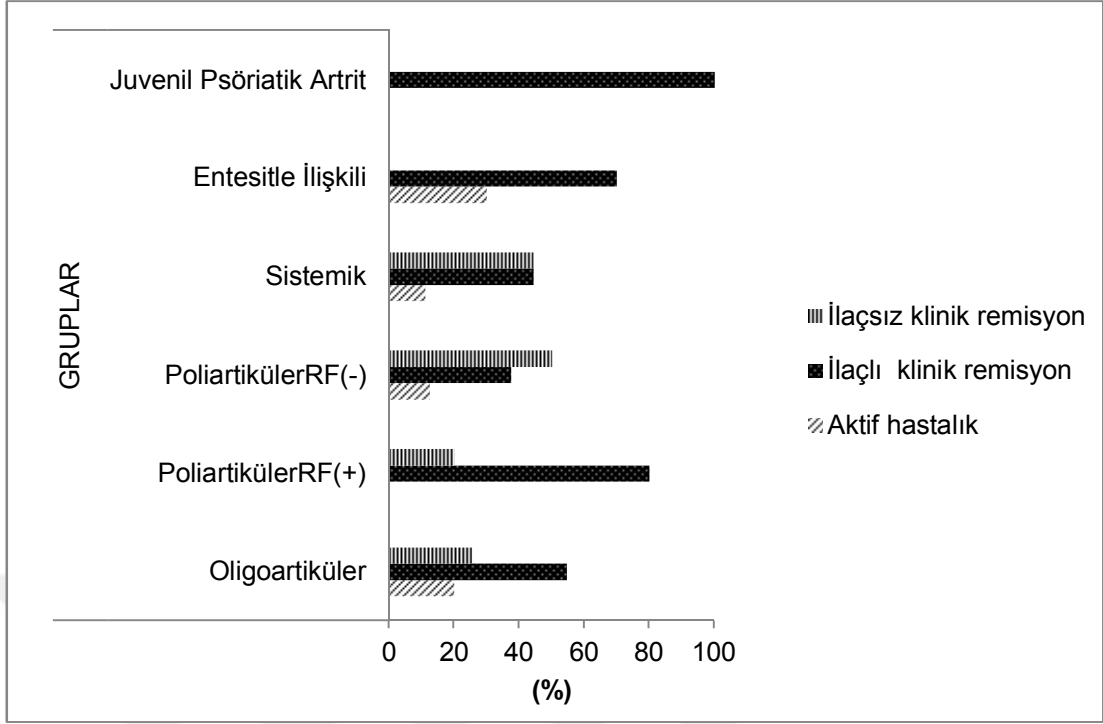
Aktif hastalık	HASTALIĞIN DURUMU		Total
	İnaktif Hastalık		
	İlaçlı klinik remisyon	İlaçsız klinik remisyon	
16(%17,9)	50(%56,2)	23(%25,9)	89(%100)



Şekil 18. Hasta gruplarının son vizitteki durumu

Tablo 28. Hasta gruplarının remisyona girme oranları

Hastalığın durumu	Aktif hastalık n:16 (%)	İnaktif hastalık n:73 (%)		Total n:89 (%)
		İlaçlı klinik remisyon n:50 (%)	İlaçsız klinik remisyon n:23 (%)	
GRUPLAR				
Oligoartiküler	11(%20,0)	30(%54,5)	14(%25,5)	55(%100)
PoliartikülerRF(+)	0	4(%80,0)	1(%20,0)	5(%100)
PoliartikülerRF(-)	1(%12,5)	3(%37,5)	4(%50,0)	8(%100)
Sistemik	1(%11,1)	4(%44,4)	4(%44,4)	9(%100)
Entesitle ilişkili	3(%30,0)	7(%70,0)	0	10(%100)
Juvenil Psöriatik Artrit	0	2(%100)	0	2(%100)



Şekil 19.Hasta gruplarının remisyona girme oranları

Hastalığın remisyon durumuna göre gruplar arasında cinsiyet dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 29).

Tablo 29. Hasta gruplarının cinsiyete göre remisyona girme oranları

Cinsiyet	Aktif hastalık	İnaktif hastalık	
		İlaçlı klinik remisyon	İlaçsız klinik remisyon
Erkek	10(%62,5)	19(%38,0)	11(%47,8)
Kadın	6(%37,5)	31(%62,0)	12(%52,2)
Total	16 (%100)	50(%100)	23(%100)

Remisyona giren 39 olguda ANA pozitifliği mevcuttu. Bu olguların 25'i ilaçlı ve 14'ü ilaçsız klinik remisyon durumunda idi. Aktif hastalık durumunda olan 6 olguda ANA pozitifliği görüldü (Tablo 30).

Tablo 30. Aktif hastalık ve remisyondaki hastaların ANA durumu

ANA	Aktif hastalık n(%)	İnaktif hastalık n(%)		Total n(%)
		İlaçlı klinik remisyon n(%)	İlaçsız klinik remisyon n(%)	
Negatif	10(%62,5)	25(%50,0)	9(%39,1)	44(%49,4)
Pozitif	6(%37,5)	25(%50,0)	14(%60,9)	45(%50,6)
Total	16(%100)	50(%100)	23(%100)	89(%100)

Hastaların RF+ ve RF-‘liği yönünden remisyon durumu incelendiğinde, RF(+) olan 11 hastanın tamamı inaktif hastalık durumundaydı. RF(+) olan hastaların sekizi inaktif hastalığın ilaçlı klinik remisyon durumunda ve üçü ilaçsız klinik remisyon durumundaydı. RF+ olan hastalardan aktif hastalık durumunda olan olgu yoktu (Tablo 31).

Tablo 31. Hastaların RF(+) ve RF (-) olanların remisyon-aktivasyon oranları

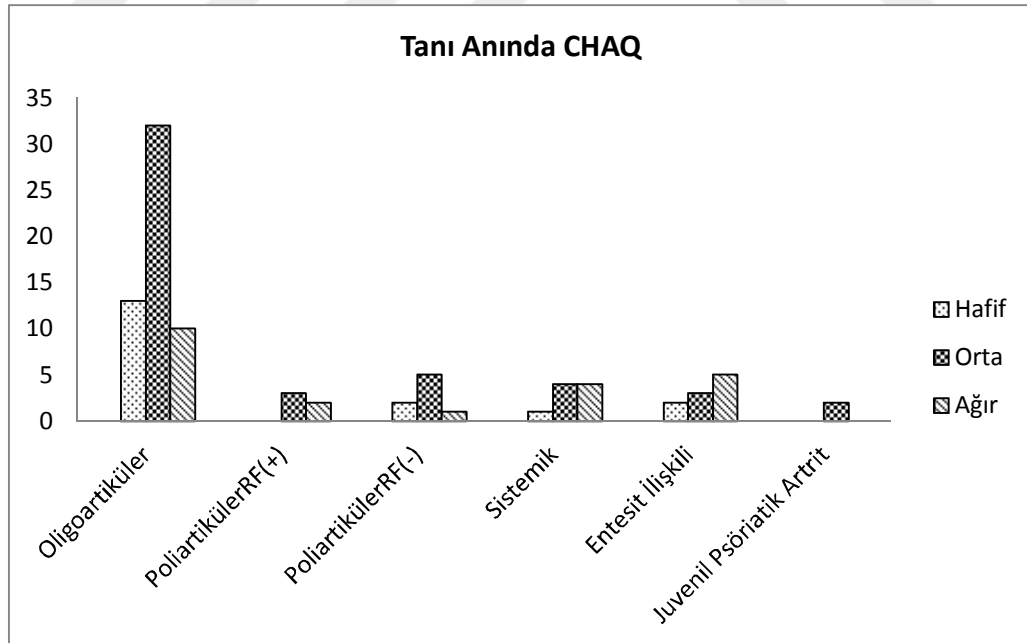
RF	Aktif hastalık n(%)	İnaktif hastalık n(%)	
		İlaçlı klinik remisyon n(%)	İlaçsız klinik remisyon n(%)
Negatif	16(%100)	42(%84,0)	20(%87,0)
Pozitif	0	8(%16,0)	3(%13,0)
Total	16(%100)	50(%100)	23(%100)

Çalışmamızda JİA hastalık aktivitesini belirlemek ve hayat kalitesini değerlendirmek için CHAQ skorlaması yapılmıştır. Hastaların tanı anındaki ortalama CHAQ skoru 0.34 ± 0.41 olarak bulunmuş olup bu ortalama değeri yetersizlik indexinde hafif derecede yetersizlik durumunda idi. CHAQ skorları açısından alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p > 0,05$). Çalışmamızda CHAQ-DI skoru 0.5 ve altı olan hastaların oranı %20,5, CHAQ-DI skoru 0,5-1,5 arasında olan hastaların oranı % 54,5 ve CHAQ-DI skoru 1,5 üzeri olan hastaların oranı yaklaşık olarak % 25,0 olarak bulunmuştur. Son vizitte yürümede yetersizlik incelendiğinde 55 oligoartiküler tip JİA hastasının sadece bir tanesinde ağır derecede yetersizlik mevcut olup, 52 hastada yetersizlik yoktu. CHAQ skorunda tanı anına (tedavi öncesi) göre son vizitte belirgin olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Tanı anında bakılan CHAQ skorlamasında en fazla ağır derecede yetersizlik %50 oranında entesit ilişkili artrit grubundaydı. Tedaviye olan yanıtı

değerlendirmek amacıyla son vizitte bakılan CHAQ skorlarında ağır derecede yetersizlik sadece bir hastada mevcuttu. Yetersizlik saptanmayan hastaların yüzdeleri ile tedaviye en iyi yanıtı sırasıyla sistemik JİA %100, juvenil psöriatik artrit %100, oligoartiküler JİA %94,5, poliartiküler JİA RF(-) %87,5, poliartiküler JİA RF(+) %80 ve entesit ilişkili JİA % 80 olarak gözlenmiştir. Tedavi sonrasında ise CHAQ skorunda %92 oranında yetersizlik yok, %1,1 oranında şiddetli fiziksel kısıtlılık, %1,1 oranında orta derecede fiziksel kısıtlılık ve %5,7 oranında hafif derecede fiziksel kısıtlılık oranları görüldü (Tablo 32, 33).

Tablo 32. Tanı anında alt gruplar arası CHAQ skorlaması

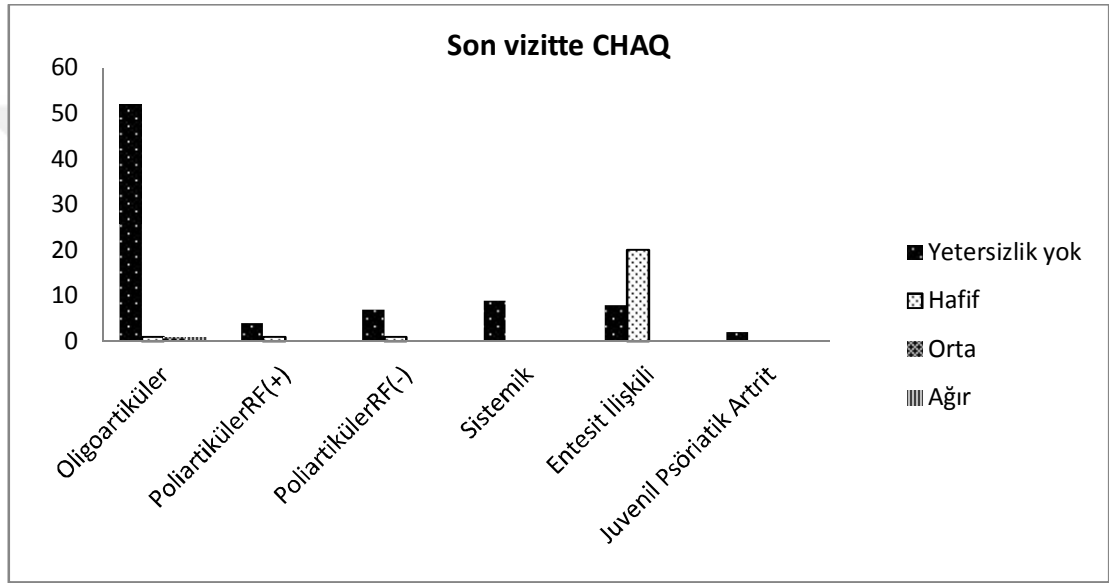
CHAQ Tanı Anında	Hafif n(%)	Orta n(%)	Ağır n(%)	Total n(%)
GRUPLAR				
Oligoartiküler	13(23,6%)	32 (58,2%)	10 (18,2%)	55 (100%)
PoliartikülerRF(+)	0(0,0%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)	5 (100%)
PoliartikülerRF(-)	2(25,0%)	5(62,5%)	1(12,5%)	8(100%)
Sistemik	1(11,1%)	4 (44,4%)	4(44,4%)	9(100%)
Entesitle İlişkili	2(20,0%)	3(30,0%)	5(50,0%)	10(100%)
Juvenil Psöriatik Artrit	0(0,0%)	2(100%)	0(0,0%)	2(100%)
Total	18(20,5%)	49(54,5%)	22(25,0%)	89(100%)



Şekil 20. JİA alt gruplarında olguların tanı anında CHAQ–DI sonuçlarına göre dağılımı

Tablo 33. Son vizitte alt gruplar arası CHAQ skorlaması

CHAQ Son vizitte	Yetersizlik yok n(%)	Hafif n(%)	Orta n(%)	Ağır n(%)	Toplam n(%)
GRUPLAR					
Oligoartiküler	52 (94,5%)	1(1,8%)	1(1,8%)	1(1,8%)	55(100%)
PoliartikülerRF(+)	4(80,0%)	1(20,0%)	0(,0%)	0(,0%)	5(100%)
PoliartikülerRF(-)	7(87,5%)	1(12,5%)	0(,0%)	0(,0%)	8(100%)
Sistemik	9(100%)	0(%)	0(,0%)	0(,0%)	9(100%)
Entesitle ilişkili	8(80,0%)	20(100%)	0(,0%)	0(,0%)	10(100%)
Juvenil Psöriatik Artrit	2 (100%)	0(0%)	0(,0%)	0(,0%)	2(100%)
Total	82(%92)	5(%5,7)	1(1,1)	1(%1,1)	89(%100)

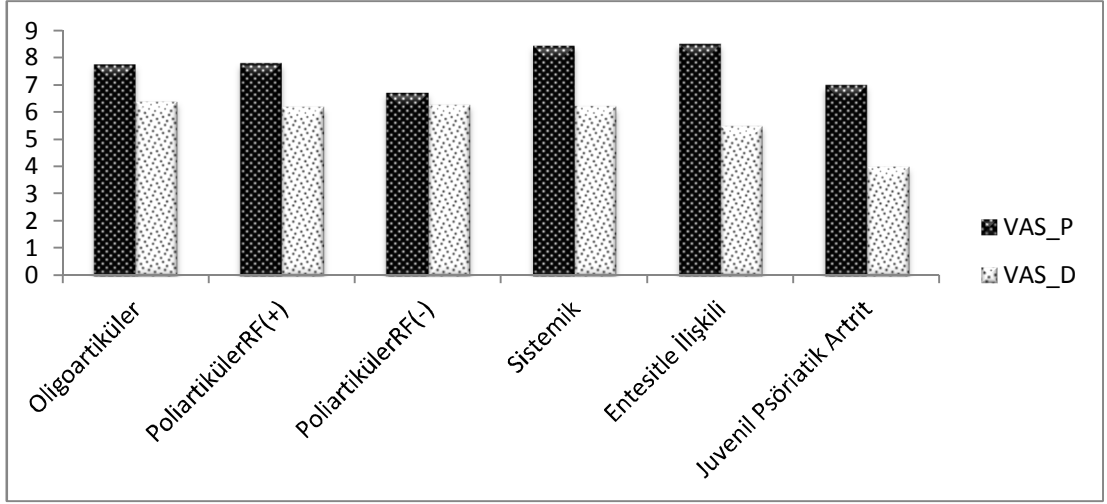


Şekil 21. JİA alt gruplarında son vizitte CHAQ–DI sonuçlarına göre dağılım

Çalışmamızda ağrı ölçeğini değerlendirmek için VAS skoru uygulandı. Pediatrik yüz skalası olarak Qucher Skalası (altı adet yüz ifadesi fotoğrafı içerir) kullanıldı. Tablo 34 ve Şekil 22’de VAS-P ve VAS-D skorunun gruplar arası sonuçları gösterilmiştir.

Tablo 34. Gruplar arası VAS-P ve VAS-D skorunun sonuçları

Grup	VAS_P	VAS_D
Oligoartiküler	7,75	6,40
Poliartiküler RF(+)	7,80	6,20
Poliartiküler RF(-)	6,71	6,28
Sistemik	8,44	6,22
Entesit ilişkili	8,50	5,50
Juvenil Psöriatik Artrit	7,00	4,00



Şekil 22. Gruplar arası VAS-P ve VAS-D skorunun sonuçları

4. TARTIŞMA

Juvenil idiopatik artrit, çocukluk çağının en sık görülen romatizmal hastalığıdır. Nadir bir hastalık olmayıp birçok sistemdeki klinik bulguların yanı sıra en önemli özelliği kronik enflamatuvar sinovittir. Eklemlerde hasara bağlı hareket kısıtlılığının büyüme, gelişme, sosyoekonomik durum ile yaşam kalitesinde bozulmanın önemli nedenlerindedir (173).

Çalışmamızda 89 hastanın 40'si (%44,9) erkek, 49'si (%55,1) kızdı. Erkek: Kız oranı yaklaşık olarak 4:5 idi. Literatürde cinsiyet açısından farklı sayı ve oranlar bildirilmiştir. Klasik olarak kız çocuklarında daha fazla görülen JİA ile ilgili çalışmamıza benzer olarak Türkiye'de ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda %54-78 oranı aralığında kız cinsiyet bildirilmiştir (22, 25, 57, 94, 174-177). Literatür taramalarımızda Türkiye dışındaki batı toplumlarında yapılan çalışmalarda da sıklıkla kız cinsiyette görüldüğü tespit edilmiştir (81, 89, 178).

Çalışmamızda hastalığın tanı yaşı ve hastaların yaş ortalaması alt gruplara göre değişkenlik göstermekle beraber hastalarımızda tanı yaşı ortalama $8,57 \pm 4,86$ yıldır. En erken tanı alan hasta 1 yaşında, en geç tanı alan hasta 17 yaşındaydı. Çalışmamızda en düşük tanı yaşı ortalaması sistemik JİA, en yüksek tanı yaşı ortalaması ise juvenil psöriatik artrit grubunda idi. Kasapçopur ve ark.'ın (27) 2004'de bildirdikleri dağılıma göre en düşük yaş ortalaması yine sistemik JİA'lı grupta saptanmış olup diğer pediatrik serilerle uyumludur. Hastaların yaş ortalamasına bakıldığında ise en düşük yaş ortlaması sistemik JİA, en yüksek yaş ortalaması entesit ilişkili artrit alt grubunda idi. Literatür araştırmamızda tanı yaşı ve hasta yaşı ortalaması çalışmamıza benzerdir. Farklı çalışmalarda tanı yaşı ortalaması 4,1 ile ve 10,3 yıl arasında değişmektedir ve en düşük yaş ortalaması sistemik JİA grubuna aittir (176, 177). Ülkemizde Tunc ve ark. (174) ile Çapar ve ark.'nın (179) yaptığı çalışmalarda hastalığın tanı yaşı alt gruplara göre değişkenlik göstermekle birlikte sırasıyla ortalama $7,05 \pm 4,03$ ve $8,53 \pm 3,98$ yıl olarak tespit edilmiştir.

Literatürlere bakıldığında JİA alt gruplarından oligoartiküler JİA daha fazla oranda bulunmuştur. Çalışmamızda oligoartiküler JİA %61,8, poliartiküler RF+ JİA %5,6, poliartiküler RF- JİA %9,0, sistemik JİA %10,1, entesitle ilişkili artrit %11,2 ve juvenil psöriatik artrit %2,2 oranında görüldü. Ülkemiz dışında yapılan farklı çalışmalarda oligoartiküler JİA en sık oranda bulunmuştur (31, 81, 89, 177-

184). Ülkemizde Demirkaya ve ark.'nın (180) yaptığı çok merkezli bir çalışmada oligoartiküler tip JİA en çok görülen alt grup olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda benzer şekilde JİA'lı hastalarımızda oligoartiküler tip JİA en sık gözlemlenmiş ve bunu poliartiküler tip JİA izlemiştir. Yine verilerimize benzer şekilde Minden ve ark.'nın (181) 215 hastada yapılan bir çalışmasında JİA alt tipleri sırasıyla %40 oligoartiküler, %14 poliartiküler, %14 sistemik, %15 entesit ilişkili, %1 juvenil psöriatik artrit ve %16 diğer grubunu oluşturmaktadır.

Literatürde JİA'lı çocuklarda büyüme ve gelişme geriliğinin sık rastlanan bir komplikasyon olduğu düşünülmektedir (182-188). Çalışmamızda hastalarımızın boy ortalaması $138,15 \pm 12,98$ cm ve vücut ağırlığı ortalama değeri $34,85 \pm 11,86$ kg olarak belirlenmiştir. Simon ve ark.'nın (183) yaptığı bir çalışmada JİA'lı çocuklarda lineer büyümede sıklıkla bir duraksama meydana geldiği ve hastaların %10-20'sinde büyüme dönemi sonunda ulaşılan boy uzunluğunun hedeflenen düzeyin altında olduğu bildirilmiştir. Yine Cavaliere ve ark.'nın (189) yaptığı bir çalışmada kronik bir hastalık olarak JİA'nın ve inaktivitenin yol açtığı iştah azalması ve beslenme bozukluğunun da büyüme üzerine olumsuz etkiye neden olduğu ifade edilmiştir. Zak ve ark.'nın (190) 65 JİA'lı çocuğu inceledikleri retrospektif bir çalışmada hastalar içinde % 11 oranındaki olgunun büyüme dönemi sonunda ulaştığı boy uzunluğunun 3. persentilin altında kaldığını tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise hastalarımızın sadece yedisinin (%7,9) boy persantilleri üçüncü persantilin (<3p) altında bulunmuş olup büyüme ve gelişme geriliğinin diğer çalışmalara oranla daha az saptanmasının son yıllarda erken tanı ve tedavi nedeniyle hastalığın kronik etkilerinin önlenmesi olarak görülmektedir.

Çalışmamızda JİA'lı hastaların 23'ünde (%25,8) aile öyküsü pozitif bulunmuştur. Yine alt gruplar arası dağılıma bakıldığında aile öyküsü en sık oligoartiküler tip JİA' da görüldü. Cassidy ve Petty'nin (31) yaptığı bir çalışmada bazı JİA'lı olguların ailesinde de benzer öykünün bulunması, tek veya çift yumurta ikizlerinde de görülmesi hastalığın gelişmesinde genetik yatkınlığın olabileceğini düşündürmekle birlikte kesin ilişki gösterilememiştir. Arguedas ve Fasth'in (176) yaptığı bir çalışmada %12,6 oranında aile öyküsü pozitifliği bulunmuştur. Berhman (32) ve Blass ve Giannini'nin (33) yaptığı farklı çalışmalarda, çalışmamıza benzer olarak aile öyküsü özellikle oligoartiküler JİA'da belirgin olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda eklem tutulumlarına bakıldığında 68 hasta (%76,4) ile en sık diz eklemi, sonrasında 31 hasta (%34,8) ile ayak bileği ve 22 hasta ile (%24,7) el bileği eklemi tutulumu görüldü. Ayrıca alt grup yönünden incelendiğinde diz eklemi tutulumu en sık oligoartiküler JİA'da %83,6 oranında görüldü. Tunc ve ark.'nın (174) yaptığı bir çalışmada, çalışmamıza benzer şekilde diz eklemi tutulumu 68 hasta (%70) ile en sık tutulan eklem olup, ayak bileğinin 63 hastada (%64) ve el bileğinin ise 44 hastada (%45) tutulduğu bildirilmiştir. Literatürde oligoartiküler tipte en sık diz ve ayak bileği eklemi tutulurken, kalça etkilenimi nadirdir. Küçük eklemlerde de artrit nadiren görülebilir denilmiştir (78). Ronchez ve ark.'nın (51) yaptığı bir çalışmada JİA'da herhangi bir eklemin etkilenmiş olabileceği ancak büyük eklemlerin (diz, dirsek ve el-ayak bilekleri) daha sık etkilendiği bildirilmiştir. Ayrıca el ve ayağın küçük eklemlerinin tutulumunun özellikle poliartiküler JİA'da sık olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda da diz ve el-ayak bileği eklemleri tutulumunun sık görülmesi, el-ayak küçük eklem tutulumunun poliartiküler JİA' da daha fazla görülmesi yönünden diğer çalışmalara benzerdi. Cassidy ve Petty'nin (31) yaptığı bir çalışmada entesit ilişkili artrit oligoartiküler JİA'dan ayıran en önemli farkın kalça eklemının çok sık olarak etkilenebilmesi olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da kalça eklemi %60 oranında en sık entesit ilişkili artritte görüldü. Bu özellik ile çalışmamız literatürle benzerlik gösteriyordu.

Literatür tarandığında ANA pozitifliği oranları coğrafik farklılıklar göstermektedir. Türkiye'de daha önce yapılmış çalışmalarda ANA pozitifliği düşük bulunmuştur. Araştırmamızda hastalarımızın 45'inde (%50,6) ANA pozitifliği mevcuttu. ANA pozitif hastaların 27'si kız (%56,2) ve 17'si erkek (%42,5) cinsiyette idi. Yapılan farklı çalışmalarda Avrupa JİA populasyonlarındaki ANA pozitifliği oranları çalışmamıza benzerdi (31, 81, 89, 191-201). Çalışmamızdaki en yüksek ANA pozitifliği %80 oranda poliartiküler RF(+) grupta görülürken, oligoartiküler JİA'da 26 hasta ile sık görüldü. Ülkemizde Tunc ve ark. (174) ve Çapar ve ark.'nın (179) yaptığı farklı iki çalışmada sırasıyla ANA pozitifliği oranları %30 ve %12,4 ile düşük bulunmuştur (174, 179). Yine bu çalışmalarda ANA pozitifliği en yüksek oligoartiküler JİA'da bildirilmiş olup, kız cinsiyette fazla oranlarda görülmesiyle çalışmamıza benzer bulunmuştur. Minden ve ark.'nın (175) yaptığı bir çalışmada ANA pozitifliği oranı %6,3 olarak çalışmamıza oranla düşük bulunmuştur. İtalya'da

yapılan ve 971 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 711(%73,2) hastada ANA pozitifliği bulunmuştur (202). Ruperto ve ark.'nın (165) yaptığı bir çalışmada ANA pozitifliğinin düşük fiziksel kısıtlılık ile ilişkisi bulunurken, verilerimize baktığımızda hastalarımızda ilişkili bulunamadı.

Çalışmamızda RF pozitifliği hastaların 11'inde (%12,3) mevcuttu. RF pozitifliği, poliartiküler RF (+) olan grup dışında oligoartiküler JİA' lı üç hastada (%3,4), sistemik JİA' lı iki hastada (%2,2) ve entesit ilişkili bir hastada (%1,1) saptanmış olup diğer çalışmalarla farklılıklar ve benzerlikler gösteriyordu. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda RF pozitifliği oranları %4,1 - %12,8 aralığında bildirilmiştir (25, 174, 179). Çapar ve ark.'nın (179) yaptığı çalışmada oligoartiküler JİA olgusunda RF pozitifliği bildirilmiş olup, çalışmamızda da oligoartiküler olgularda RF pozitifliği görüldü. Arguedas ve ark.'nın (176) 47 JİA olgulu bir çalışmasında RF pozitifliği % 8,5 oranında bildirilmiş olup çalışmamızla benzerdi. Çalışmamızda RF pozitifliği Türkiye'deki ve batı toplumlarındaki çalışmalara benzerlik gösteriyordu.

Çalışmamızda hastaların 44'ünde (%49,6) HLA-B27 incelemesi yapılmıştır. Hastaların üçünde (%3,4) HLA-B27 pozitif bulunmuş olup diğer çalışmalara benzerlik göstermektedir. Entesit ilişkili artrit hastalarından HLA-B27 bakılan iki hastada (%20) pozitif bulundu. Oligoartiküler tip JİA' lı bir hastada HLA-B27 pozitifliği saptandı. Tunc ve ark.'nın (174) yaptığı bir çalışmada araştırmamızla benzer şekilde entesit ilişkili artritli iki hastada ve oligoartiküler tip JİA' lı bir hastada HLA-B27 pozitifliği bildirilmiştir. Arguedas ve ark.'nın (176) yaptığı bir çalışmada HLA-B27 pozitifliği %2,1 oranında bildirilmiş olup çalışmamıza benzerlik gösteriyordu. Yine Oen ve ark.'nın (177) 215 JİA olgulu bir çalışmasında HLA-B27 pozitifliği % 6,9 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların ortalama hemoglobin, beyaz küre, ESH ve CRP düzeyleri Çapar ve ark.'nın (179) yaptığı çalışma verileri ile benzerlik gösteriyordu. Ancak Tunc ve ark.'nın (174) yaptığı çalışmada hemoglobin ortalaması 10.1 g/dl, beyaz küre ortalaması 10.843 K/mm³, CRP ortalaması 60.3 mg/dl ve ESH 63 mm/saat olarak bildirilmiştir. Bu çalışma hemoglobin ortalaması olarak verilerimize göre düşük, akut faz reaktanları yönünden verilerimizden yüksek değerler içermekteydi. Minden ve ark.'nın (181) yaptığı bir çalışmada hastalık aktivitesinin

değerlendirilmesinde ve JİA'da fonksiyonel sonuçların tahmininde laboratuvar araştırmaları değerlerinin tartışmalı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre alt grup hastalık aktivitesi veya alt grup laboratuvar seviyeleri çok fazla yn gösterici olmamışlardır. Elmas ve ark.'nın (22) yaptığı çalışma sonuçları değerlendirildiğinde çalışmamıza benzer olduğu gözlendi. Literatürde ANA, RF, CRP ve ESH gibi laboratuvar bulgularının hastalığın seyrinde (aktivasyon, remisyon, relaps) etkisi bulunmamıştır (31, 188).

Çalışmamızda hastaların altısında (%6,74) veit görüldü. Bu hastaların dördü (%66,6) erkek ve ikisi (%33,4) kız idi. Üveit görülen hastaların beşi oligoartiküler JİA ve biri entesit ilişkili artrit grubundaydı. apar ve ark.'nın (179) yaptığı bir çalışmada üveit saptanan (%13,3) hastaların ikisi (%50) erkek iken, ikisi (%50) kız olarak bildirilmiş olup hastaların tamamı oligoartiküler grupta grlmştir. Amerikan veit topluluğu'nun 2003 Ocak bildirisinde JİA'lı hastaların % 6'sında üveit gözlendiği bildirilmiştir (5). Literatürlere bakıldığında batı toplumunda özellikle oligoartiküler tip JİA'da daha fazla oranda (%10-%30 arasında) veit mevcuttur (126, 181, 203, 204). Sonuçlarımıza göre hastalarımızda batı toplumlarına göre daha düşük oranda üveit görüldü. Ancak alışmamızda üveit bulgularımız Türkiye'deki diğer çalışmalarla benzerlik gösteriyordu. Ülkemizde yapılan farklı çalışmalarda üveit %2-%13,3 arasındaki oranlarda bildirilmiştir (174, 179, 205).

Araştırmamızda üveitli hastalardaki ANA pozitifliği %33,3 oranındaydı. Türkiye'de apar ve ark.'nın (179) yaptığı 30 hastalık bir çalışmada saptanan üveitli hastaların hiçbirinde ANA pozitifliliği saptanmamıştır. Calandra ve ark.'nın (205) İtalya'da yaptığı bir çalışmada % 23,4 oranında üveit tespit edilmiş ve bu hastaların çoğunlukla hastalığı 3,5 yaşından önce başlayan ANA pozitif (+) hastalar olduğu bildirilmiştir. Araştırmamızda benzer şekilde üveitin oligoartiküler tip JİA'lı hastalar ile kuvvetli ilişkisi ve ANA pozitifliği birlikteliği görüldü.

Literatürde hastalığın şiddeti, geç yaaş, düşük vücut kitle indeksi, azalmış fiziksel aktivite ve steroid tedavisinin bir sonucu olarak JİA'lı hastalarda osteoporoz riski yüksek bulunmuştur (206, 207). Araştırmamızda bir (%1,1) hastada osteoporoz mevcuttu. Zak ve ark.'ı (190) erken dönemde bu hastalık grubunda osteoporoz gelişme riskini gösterdiler. Tunc ve ark.'nın (174) 97 JİA'lı olgu üzerinden yaptığı benzer bir çalışmada %3,1 oranında osteoporoz saptandığı bildirilmiştir.

Çalışmamıza benzer olarak yapılan farklı çalışmalarda osteoporoz gelişme oranı ise %0-9 arasında bulunmuştur (160, 208).

Çalışmamızda amiloidoz %1,1 oranında görüldü ve sistemik JİA'lı grupta saptandı. JİA'nın şiddetli kronik inflamasyonu sonucunda gelişen bir başka problem olan sekonder amiloidoz %1-10 oranında ve özellikle sistemik JİA'da görülmektedir (206). Packham ve ark.'nın (209) yaptığı bir çalışmada %8,9 (daha çok sistemik JİA) ve Minden ve ark.'nın (181) yaptığı çalışmada ise %1,4 (daha çok oligoartiküler JİA) oranlarında amiloidoz bildirilmiştir. Son 20 yılda JİA'nın tedavisinde önce DMARD'ların (özellikle metotreksat) ve sonrasında biyolojik ajanların (TNF blokerleri) yaygın kullanılması ve agresif tedavi ile sekonder amiloidoz giderek azalmaktadır (206, 210). Çalışmamız amiloidoz görülme oranı, görülen alt grup ve yeni tedavi seçenekleri sonrası amiloidoz görülme oranının azalması yönünden çalışmalara benzerlik gösteriyordu.

Yaptığımız değerlendirmede tedavi olarak bakıldığında hastaların tamamı 89'u (%100) NSAİ ve steroid kullanmıştır. İkinci sıklıkta 77'sinde (%86,5) metotreksat kullanılmıştır. JİA alt grupları arasında %80 ve üzeri metotreksat kullanım oranı mevcuttu. Üçüncü sıklıkta 26'sında (%29,3) etanercept ve dördüncü sıklıkta sülfasalazin 16'sında (%20,23) kullanılmıştır. Oligoartiküler tip JİA grubunda 16 etanercept tedavisi alan hasta, toplam etanercept tedavisi alan hastaların yaklaşık % 61,5'ini oluşturmaktadır. Yine bu grubun % 83,6'sı metotreksat ve %100'ü steroid tedavisi kullanmıştır. Yapılan bir çalışmada, araştırmamıza benzer şekilde hastaların tamamı (%100) NSAİ, %83,5 metotreksat, %21,6 etanercept ve %24,7 sülfasalazin kullanmış, ancak steroid kullanım oranı %20,6 ile çalışmamıza kıyasla oldukça düşük bulunmuştur (174). Minden ve ark.'nın (175) çok merkezli bir kohort çalışması JİA hastalarının tümünün agresif terapi adayları olduğunu doğrulamaktadır. Fakat JİA'nın alt grupları için değişken sonuçlardan dolayı hangi hastanın benzer bir agresif terapiden yarar göreceğini belirlemek zordur.

Juvenil idiyopatik artritte %0,29-4,2 arasında mortalite oranları gözlenmiş olup, kardiyak tutulumun JİA'da mortalitenin en sık ikinci sebebi olduğu bildirilmiştir. Kardiyak tutulum olarak da perikardit, myokardit, endokardit, iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon en önemlileridir (59). Çalışmamızda hastaların 43'ünde (%48,3) ekokardiyografi incelenmesi yapılmış olup bu hastaların 33'ünde

(%76,7) normal EKO bulguları gözlenirken, 10'unda (%11,2) patolojik özellik saptandı. Çapar ve ark.'nın (190) yaptığı bir çalışmada EKO'su değerlendirilen 30 hastanın 22'sinde (%73.3) normal EKO bulguları gözlenmişken, sekiz (%26.6) hastada çeşitli kardiyak problemler bildirilmiştir. Alukrel ve ark.'nın (58) yaptığı bir çalışmada JİA'da kardiyak tutulumun yaklaşık %3-9 arasında gözlendiği ve perkardit ile perikardiyal efüzyonun özellikle sistemik JİA'larda sık olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda artrit gelişiminden önce ya da hastalığın herhangi bir döneminde karşımıza çıkabilir denilmiştir. Çalışmamız kardiyak tutulum yönünden çalışmalara benzer olarak görülmüştür.

Çalışmamızda MAS saptanan iki hasta sistemik JİA grubundaydı ve sistemik JİA içindeki oranı %22,2 idi. Minoia ve ark.'nın (211) çok uluslu ve çok merkezli, 362 sistemik JİA'lı hastanın incelendiği bir çalışmasında MAS oranı %22 oranında saptanmış ve mortalitesi %8 oranında görülmüştür. Bu çalışmamız komplikasyonlar açısından literatürle benzerlik gösteriyordu.

Çalışmamızda hastalarımızın 16'sında (%17,9) aktif hastalık durumunda iken, geriye kalan 73 hasta (%82) inaktif hastalık durumundaydı. İnaktif hastaların 50'si (%56,2) ilaçlı klinik remisyon ve 23'ü (%25,9) ilaçsız klinik remisyon grubunda idi. Literatürler incelendiğinde aktif hastalık oranı değişken bulunmakla beraber çalışmaların aktivasyon oranı %24-60 arasında değişmektedir (174, 176, 177, 212). Oen ve ark.'nın (177) Almanya'da yaptığı çok merkezli bir çalışmada yaklaşık yarısında (%47) düşük seviyede aktif hastalık bulunmaktaydı. Çalışmamızda aktif hastalık durumunda olanların oranının düşük olduğu görüldü. Bunun bir sebebinin de inaktif hastalık durumunda olanların izlemelerine gelme oranının düşük olması olarak değerlendirildi. Çalışmamızda sayısal olarak en fazla oligoartiküler alt grupta aktif hastalık durumu belirlenmesine rağmen, oran olarak son vizitte halen aktif hastalık tablosunda en fazla EİA alt grubunun olduğu belirlendi.

Arguedas ve ark. (213), Ravelli ve ark.'nın (18), Özdoğan ve ark. (85), Fairburn ve ark. (214) ile Long ve ark.'nın (215) JİA'lı hastaların sağlıklı yaşlılarına göre daha az aktif oldukları ve kısıtlı fonksiyonel yetenekleri olduğunu bildirmişlerdir.

Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)-Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Ölçeği JİA'lılarda fonksiyonel yetenekleri değerlendirmekte sık kullanılan bir ölçektir (117, 120, 151). Araştırmamızda hastaların fonksiyonel yeteneklerini değerlendirmek için CHAQ kullanıldı. Çalışmamızda CHAQ-DI skoru 0.5 ve altı olan hastaların oranı %20.5, CHAQ-DI skoru 0,5-1,5 arasında olan hastaların oranı % 54,5 ve CHAQ-DI skoru 1,5 üzeri olan hastaların oranı yaklaşık olarak % 25,0 olarak bulunmuştur. CHAQ skorunda tanı anına (tedavi öncesi) göre son vizitte belirgin olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Oen ve ark.'nın (177) 215 vakalık bir çalışmada CHAQ-DI skoru 0.5 ve altı olan hastaların oranı %53.1, CHAQ-DI skoru 0,5-1 arasında olan hastaların oranı % 17,7 ve CHAQ-DI skoru 1 üzeri olan hastaların oranı yaklaşık olarak % 29,2 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda tedavi öncesi (tanı anında) bakılan CHAQ skorlamasında en fazla oranda yetersizlik entesit ilişkili artrit saptandı. Halbing ve ark.'nın (216) yaptığı çalışmada ise çalışmamızdan farklı olarak tedavi öncesi poliartiküler ve sistemik JİA hastalarının diğerlerinden daha yüksek CHAQ skoru olduğu bildirilmiştir. Flato ve ark.'nın (217) yaptığı çalışmada JİA'nın uzun dönemde fonksiyonel kısıtlılık ve yetersizliğe neden olduğu bildirilmiş ve aynı zamanda fonksiyonel yetersizlikte hastalık tanı yaşı ve etkilenen eklem sayısının etkili olduğu bildirilmiştir. Tedavi öncesi çalışmamızda şiddetli fiziksel yetersizlik % 25 oranında iken tedavi sonrası % 1,1 oranına düşmüştür. Tedavi sonrası son vizitte olguların %92'sinde fiziksel ve fonksiyonel yetersizlik bulunmadı. Fiziksel ve fonksiyonel yetersizlik oranı tedavi sonrası en fazla oranda poliartiküler RF(+) ve EİA alt grubunda görüldü. Apte ve ark.'nın (218). 47 JİA hastası üzerinden yaptığı bir çalışmada poliartiküler JİA'lı hastaların CHAQ yetersizlik indeksi skorunun daha yüksek olduğu görülmüş ve bu gruptaki çocukların skor yüksekliği nedeniyle fonksiyonel kısıtlılıktan daha çok etkilendiği bildirilmiştir.

Çalışmamızda CHAQ skorunda tedavi sonrası dönemin, önceki aktif döneme göre belirgin olarak anlamlı azalmış olmasının tedavi etkinliğinin gösterilmesi açısından anlamlıdır. Bu doğrultuda hastalarımızın fonksiyonel yetersizlik indeksinin benzer çalışmalara göre daha düşük bulunmuş olmasının nedeninin son yıllarda erken tanı ve daha yoğun tedavi nedeni ile olduğu düşünülmektedir.

Adam ve ark.'nın (219) yaptığı bir çalışmada çocuk ağrı VAS değerlendirmesinin hastalık aktivite skoru, CHAQ-DI skoru, hekim global değerlendirmesi ve yüz skalası ile korelasyon içinde olduğu görülmüştür. Ayrıca görsel ağrı skorlamasının VAS'ı anlamakta güçlük çeken ya da anlamayacak kadar küçük olan çocuklarda alternatif bir yöntem geliştirilmesi kanaatine varılmıştır. Çalışmamızdaki hasta VAS-P değerlendirmesi ile doktor VAS-D değerlendirmesi arasındaki farklılığın, testi anlamadaki zorluklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamız, diğer çalışmalardaki verilerle benzerlikler ve farklılıklar göstermekte idi. Bu sonuçlardaki farklılığın hastalığın heterojenite göstermesi yanısıra etnik, coğrafik, çevresel ve genetik farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Çalışmamızda kız cinsiyet ve oligoartiküler JİA alt grubunun sık olması en fazla oranda görülen benzerliği oluşturuyordu. Yine JİA alt gruplarında görülen eklem tutulum yerleri ve oranları da diğer çalışmalar ile benzerdi.

Klinik ile serolojik laboratuvar değerleri arasında belirgin bir korelasyon olmaması, bu hastaları izleyen hekimler için zorluk oluşturuyordu. Ancak çalışmamızda da görüldüğü gibi son yıllarda artan yeni tedavi seçenekleri nedeni ile hastaların fiziksel ve fonksiyonel yetersizliklerinin önemli oranda azalması sevindirici bir durumdur.

Ülkemizde JİA'lı hastaların uzun dönem izlem, prognoz ve komplikasyonların değerlendirildiği geniş kapsamlı çalışmaların sayısının az olduğu bilinmektedir. Kronik bir hastalık olması, etyolojinin tam aydınlatılamaması ve hastalığın heterojenite göstermesi nedeni ile uzun dönem sonuçların bilinmesinin, bu hastaları izleyen hekimler için en çok yol gösterici olduğuna inanmaktayız.

5. KAYNAKLAR

1. Kim KH, Kim DS. Juvenile idiopathic arthritis: Diagnosis and differential diagnosis. *Korean J Pediatr* 2010; 53: 931-935.
2. Naz S, Mushtaq A, Rehman S, Bari A, Maqsood A, Khan MZ, et al. Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2013; 23: 409-412.
3. Huggle B, Haas JP, Benseler SM. Treatment preferences in juvenile idiopathic arthritis—a comparative analysis in two health care systems. *Pediatric Rheumatology* 2013; 11: 1-7.
4. Espinosa M, Gottlieb BS. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatrics in Review* 2012; 33: 303-312.
5. Wu EY, Van Mater HA, Rabinovich E. Rheumatic diseases of childhood. In: Kleigman RM, Stanton BF, Schor NF, editors. *Nelson textbook of paediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 829-839.
6. Butz C, Lemanek K, Gerhardt CA. Juvenil idiopathic arthritis. (ed). Roberts MC, Aylward BS, Wu YP: *Clinical Practice of Pediatric Psychology*. New York: Guilford Press, 2014: 202-204.
7. Gowdie P. Review of Disease-Modifying Anti Rheumatic Drugs in Paediatric Rheumatic disease. 18th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines 2011 http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/Child_DMARD.pdf Erişim tarihi:12.07.2015.
8. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2011; 377: 2138–2149.
9. Dueckers G, Guellac N, Arbogast M, Dannecker G, Foeldvari I, Frosch M, et al. Evidence and consensus based GKJR guidelines for the treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol* 2012; 142: 176–193.
10. Haverman L, Oers HAv, Stam HM, Kuijpers TW, Grootenhuis MA, Rossum MAJ. Health related quality of life and parental perceptions of child vulnerability among

parents of a child with juvenile idiopathic arthritis: results from a web-based survey. Haverman et al. *Pediatric Rheumatology* 2014; 12: 34.

11. Miller ML, Cassidy JT. Juvenile Rheumatoid Arthritis. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders; 18th ed. 2008: 1001-1011.
12. Saraux A, Berthelot JM, Chales G. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2485.
13. Berntson L, Fasth A, Andersson-Gare B. Construct validity of ILAR and EULAR criteria in juvenile idiopathic arthritis: a population based incidence study from the Nordic countries. International League of Associations for Rheumatology. European League Against Rheumatism. *J Rheumatol* 2001; 28: 2737-2743.
14. Foeldvari I, Bide M. Validation of the proposed ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. International League of Associations for Rheumatology. *J Rheumatol* 2000; 27: 1069-1072.
15. Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Jüvenil İdyopatik Artrit. *Klinik Gelişim Dergisi* 2006; 19: 7-22.
16. Miyamae T, Tanaka E, Kishi T, Matsuyama T, Igarashi, Fujikawa S, et al. Long-term outcome of 114 adult JIA patients in a non-pediatric rheumatology institute in Japan. *Mod Rheumatol* 2014: 1-5.
17. Hsu JJ, Lee TC, Sandborg CI. Treatment of juvenil idiopathic arthritis. Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, O'Dell JR, McInnes IB (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th edition. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2013: 1752-1770.
18. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthiritis. *Lancet* 2007; 369:767-778.
19. Onat ŞŞ. Eklem Ağrılı Çocuklarda Tanısal Yaklaşım. *Abant Med J* 2014; 3: 201-209.

20. Mauldin J, Cameron HD, Jeanotte D, Solomon G, Jarvis JN. Chronic arthritis in children and adolescents in two Indian health service user populations. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2004; 5: 1-7.
21. Rabinovich CE. Juvenile rheumatoid arthritis. (2014) İnternet: <http://emedicine.medscape.com/article/1007276>. Erişim Tarihi: 12.07.15.
22. Elmas AT, Tabel Y, Juvenil idiyomatik artritli çocukların klinik ve demografik özellikleri; tek merkez deneyimi. *J Turgut Ozal Med Cent* 2013; 20: 113-118.
23. Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O. Prevalence of JCA and familial Mediterranean fever in Turkey: A field study. *J Rheumatol* 1998; 25: 2445-2449.
24. Kasapçopur Ö, Özdoğan H, Juvenil idiyomatik (romatoid) artrit. *Turkiye Klinikleri J PEDIATR SCI* 2008; 4: 31-42.
25. Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU. Juvenile idiopathic arthritis profile in Turkish children. *Pediatr Int* 2008; 50: 154-158.
26. Petty RE, Cassidy TJ. Chronic arthritis. Cassidy TJ, Petty RE, (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 5th edition. Elsevier Saunders Company, 2005: 206-341.
27. Kasapçopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y. Uveitis and anti nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr* 2004; 41: 1035-1039.
28. Singh S, Bhattad S, Danda D. Genetics of juvenile idiopathic arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2014; 17: 233–236.
29. Altun S, Kasapçopur O, Aslan M. Is there any relationship between Chlamydia pneumoniae infection and juvenile idiopathic arthritis? *J Med Microbiol* 2004; 53: 787-790.
30. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin N Am* 2007; 33: 441-470.
31. Cassidy TJ, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. *Textbook of pediatric Rheumatology*. Third ed. WB Saunders, 1995: 133-223.
32. Berhman RE (ed). *Nelson textbook of pediatrics* 15th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1996: 16: 657-670.

33. Blass DN, Giannini EH Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2261-2268.
34. Woo P, Colbert RA. An overview of genetics of paediatric rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 589–597.
35. Petty RE, Cassidy JT. Chronic arthritis. Cassidy JT, Petty RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology* Fifth edition. Elsevier Saunders Company, 2005: 206-341.
36. Schaller JG. Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 15th ed. Behrman RE, Kliegman RM, and Aevin AM (eds). Philadelphia: WB Saunders Comp, 1996: 661-670.
37. Tsokos GC, Inghrrami G, Pillemer SR. Immunoregulatory aberrations in patients with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1988; 47: 62-74.
38. Tsokos GC, Mavridis A, Inghirami G. Cellular immunity in patients systemic rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1987; 42: 86-92.
39. Murray KJ, Luyrink L, Grom AA. Immunohistological characteristics of T cell infiltrates in different forms of childhood onset chronic arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 2116–2124.
- 40., Gregorio A, Gambini C, Gerloni V. Lymphoid neogenesis in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 308–313.
41. Wedderburn LR, Robinson N, Patel A, Varsani H, Woo P. Selective recruitment of polarized T cells expressing CCR5 and CXCR3 to the inflamed joints of children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 765–774.
42. Gattorno M, Prigione I, Morandi F, Gregorio A, Chiesa S, Ferlito F, et al. Phenotypic and functional characterization of CCR7+ and CCR7- CD4+ memory T cells homing to the joints in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 256–267.
43. Choy EHS, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2001; 344: 907-916.

44. Minden K. Juvenile idiopathic arthritis--clinical subgroups and classification. *Z Rheumatol* 2008; 67: 100-110.
45. Prakken BJ, Albani S. Using biology of disease to understand and guide therapy of JIA. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 599-608.
46. Bica RG, Gomes NM, Fernandes PD, Luiz RR, Koatz VLG. Nitric oxide levels and the severity of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2007; 27: 819-825.
47. Ramos VA, Ramos PA, Dominguez MC. The role of oxidative stress in inflammation in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Jornal de Pediatria* 2000; 76: 125-132.
48. Cassidy JT, Petty RE. Juvenile Rheumatoid Arthritis. Cassidy JT, Petty RE, (ed). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. WB Saunders Company, 2001: 218-319.
49. Petty RE. Classification of childhood arthritis; *Pediatric Rheumatology* 1998; 127: 2-3.
50. Petty RE, Cassidy JT. Chronic arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Fifth edition. Elsevier Saunders Company, 2005: 206-341
51. Ronchezel MV, Hilario MO, Goldenberg J. Temporomandibular joint and growth alterations in patient with Juvenile arthritis. *J Rheumatol* 1995; 19: 1956-1961.
52. Ravelli A. Macrophage activation syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 548-552.
53. Dhib M, Prieur AM, Courville S, Niaudet P, Francois A, Godin M, Fillastre JP. Crescentic Glomerulonephritis in Juvenile Chronic Arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1636-1640.
54. Guraraj AK, Chard RP. Cerebral infarction in juvenile arthritis. *Clin Neurol Neurosurgery* 1988; 90: 461-463.
55. Vostrejs M, Hollister JR. Muscle atrophy and leg length discrepancies in Pauciarticular JIA. *Am J Dis Child* 1988; 142: 343-345.
56. Rudolf MCJ, Genel M. JIA in children with diabetes mellitus. *J Pediatr* 1981; 99: 519-524.

57. Yılmaz O, Ceylan Ö, Örün UA, Özgür S, Karademir S, Doğan V. Juvenil idiyopatik artritli çocuklarda sol ventrikül fonksiyonlarının doku doppler, gerilme ve gerilme hızı ekokardiyografi ile değerlendirilmesi: gözlemsel bir çalışma. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012; 12: 339-346.
58. Alukrel MK, Costello PB, Green FA. Cardiac tamponade in systemic juvenile arthritis. *J Rheumatol* 1984; 11: 222-228.
59. Haktanir Abul M, Erguven M, Ozben B, Ayhan YI. The Forgotten Chamber: Right-Ventricular Functions in Juvenile Idiopathic. *Arthritis Pediatr Cardiol* 2012; 33:739–743.
60. Ozdogan H, Kasapçopur O, Dede H, Arisoy N, Beceren T, Yurdakul S, Yazici H. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 431-435.
61. Cassidy TJ, Petty RE. Juvenile rheumatoid arthritis. *Textbook of pediatric Rheumatology*. Fourth ed. WB. Saunders, 2001: 291-295
62. Pachinon LM, Poznonski AK. Juvenile Rheumatoid Arthritis, Arthritis and Allied Conditions. Pennsylvania: Febiger, 1993:1021-1038.
63. Rosenberg MA, Romanchuk KG. Antinuclear antibodies in arthritic and nonarthritic children with uveitis. *J Rheumatol* 1990; 17: 60-61.
64. Petty RE, Cassidy JT. Juvenile idiopathic arthritis. Cassidy JT, Petty RE, editor. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. WB Saunders Company, 2004: 217-270.
65. Kasapçopur Ö, Arisoy N. Juvenil idiyopatik artrit. *Türk Pediatri Arsivi* 2003; 38: 8-19.
66. Wallace CA, Sherry DD. Juvenile rheumatoid arthritis. Rudolph CD, Rudolph AM (eds), *Rudolph's Pediatrics*. New York: McGraw- Hill, 2002: 836-840.
67. Gedelia A, Mendez AE, Craver R, Vehaskari M, Espinoza R. Renal involvement in juvenile rheumatoid arthritis: Report of two cases. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 153-156.

68. Miller ML, Cassidy JT. Juvenile idiopathic arthritis. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saunders, 2000: 704-709.
69. Petty RE, Cassidy JT. Juvenile rheumatoid arthritis. Cassidy JT, Petty RE (eds). Philadelphia: Saunders. Textbook of Pediatric Rheumatology 2001: 218-321.
70. Foster BJ, Duffy CM, Sharma AK. Systemic juvenile rheumatoid arthritis complicated by two different lesions. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 113-116.
71. Helin HJ, Karpela MM, Mustonen JT, Posternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 242-247.
72. Ragsdale CG, Petty RE, Cassidy JT, Sullivan DB. The clinical progression of apparent juvenile rheumatoid arthritis to systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1980; 7: 50-55.
73. Maini RN, Zvaifler NJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders. *Rheumatology* 1998; 5: 17-10.
74. Fink CW. Task Force for Classification criteria. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritides of childhood. *J Rheumatol* 1995; 22: 1566-1569.
75. Maini RN, Zvaifler NJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders. *Rheumatology* 1998: 5-6.
76. Mouy R, Stephan JL, Pillet P. Efficacy of cyclosporine in the treatment of macrophage activating syndrom in juvenile arthritis: report of five cases. *J Pediatr* 1996; 129: 750-754.
77. Warren RW, Perez MD, Curry MR, Wilking AP, Myones LB. Juvenile Idiopathic Arthritis (Juvenile Rheumatoid Arthritis). Koopman WJ, (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2001: 781-796.
78. Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN. *Oxford Textbook of Rheumatology*. Oxford University Press, 2004: 677-732.

79. Rhodes VJ. Physical Therapy Management of Patients with Juvenile Rheumatoid Arthritis. *Phys Ther* 1991; 71: 910-919.
80. Petty RE, Southwood TR, Manners P. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *The Journal of Rheumatology* 2004; 31: 390–392.
81. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am* 2005; 52: 413-442.
82. Özdoğan H, Kasapçopur Ö. Juvenil idyopatik artritler. Karaaslan Y, Oksel F (eds). *Romatizmal Hastalıklar Tedavi El Kitabı*, İstanbul: MD Yayıncılık, 2003: 158-168.
83. Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005; 1671-1684.
84. Duffy CM, Colbert RA, Laxer RM, Schanberg LE, Bowyer SL. Nomenclature and classification in chronic childhood arthritis: time for a change? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 382-385.
85. Kasapçopur Ö, Yologlu N, Özyazgan Y. Uveitis and Anti Nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatrics* 2004; 41: 1035-1039.
86. Kasapçopur Ö, Altun S, Aslan M, Karaarslan S, Kamburoglu-Göksel A, Saribas S, et al. Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in JIA. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1687-1689.
87. Bloom BJ, Smith P, Alario AJ. Felty syndrome complicating juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 511–513.
88. Lipnick RN, Tsokov GC, Maglavy DB. Immune abnormalities in the pathogenesis of Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17: 703-859.
89. Kulas DT, Schanberg L. Juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 392-398.

90. Kasapçopur Ö, Demirli N, Özdoğan H, Apelyan M, Calışkan S, Sever L, Arisoy N. Evaluation of classification criteria for juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheumatol Int* 2005; 25: 414-418.
91. Özdoğan H, Kasapçopur Ö. Jüvenil Spondilartropatiler. *Katkı* 1999; 20: 803-810.
92. Ringold S, Chon Y, Nora G. Singer Associations Between the American College of Rheumatology Pediatric Response Measures and the Continuous Measures of Disease Activity Used in Adult Rheumatoid Arthritis A Secondary Analysis of Clinical Trial Data From Children With Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2009; 37: 76–83.
93. Lipnick RN, Tsokov GC, Maglavy DB. Immune abnormalities in the pathogenesis of Juvenile 1991; 17: 703-859.
94. Doğruel D. Jüvenil Romatoid Artrit’li Olguların Serum Ve Solunum Havası Örneklerinde Nitrik Oksit Düzeyi. Uzmanlık Tezi. Adana: ÇÜ Çocuk Sağ ve Hast Klin AD, 2008.
95. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheumatism* 1989; 32: 1007-1013.
96. Griffiths C, Kirby B. Psoriasis management within primary care. *Prescriber* 1999; 10: 47–74.
97. Maini RN, Zvaifler NJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders. *Rheumatology* 1998; 5: 1-18.
98. Hafner R, Michels H. Psoriatic arthritis in children. *Cur Opin Rheumatol* 1996; 8: 467-472.
99. Dolifus H. Eye involvement in children’s rheumatic diseases. *Bailieres Clin Rheumatol* 1998; 12: 309-328.
100. Hussein A, Stein J. C reactive protein assessment of disease activity in JİA. *Scand J Rheumatol* 1987; 16: 101-105.

101. Chalom EC, Goldsmith DP, Koehler MA, Bittar B, Rose CD, Ostrov BE, Keenan GF. Prevalance and outcome of uveitis in regional cohort of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 2031-2034.
102. Kalinina Ayuso V, van Dijk MR, de Boer JH. Infiltration of Plasma Cells in the Iris of Children With ANA-Positive Anterior Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 6770-6778.
103. Filippucci E, Iagnocco A, Meenagh G. Ultrasound imaging for the rheumatologist VII. Ultrasound imaging in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 5–10.
104. Başaran Ö, Çakır N. Juvenil İdiyopatik Artritte Görüntüleme Yöntemleri. *Turkiye Klinikleri J Pediatr* 2014; 23: 14-18.
105. Eliot MJ, Woo P, Charles P, Long-Fox A, Woody JN, Maini RN. Supression of fever and the acutphase response in a patient with juvenile chronic arthritis treated with monoclonal antibody to tumour necrosis factor-a (cA2). *Br J Rheumatol* 1997; 36: 589-593.
106. Gökçe İ, Demirkaya E. Artritli Çocuğa Yaklaşım. *Romatol Tıp Rehab* 2009: 20.
107. Cassidy JT, Petty RE. Chronic arthritis in childhood. Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*, 5th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: 206-260.
108. Schneider R, Passo MH. Juvenile rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2002; 28: 503-530.
109. Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002; 109: 109-115.
110. Wallace CA, Giannini EH, Huang B. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 929-936.
111. Luca NJ, Feldman BM. Disease activity measures in paediatric rheumatic diseases. *Int J Rheumatol* 2013; 2013: 352-354.

112. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and validation of a composite disease activity score for juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 658-666.
113. Ringold S, Bittner R, Neogi T. Performance of rheumatoid arthritis disease activity measures and juvenile arthritis disease activity scores in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: analysis of their ability to classify the American College of Rheumatology pediatric measures of response and the preliminary criteria for flare and inactive disease. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1095-1102.
114. Klepper SE. Exercises in Pediatric Rheumatic Diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 619-624.
115. Makay B, Unsal E, Kasapcopur O. Juvenile idiopathic arthritis. *World J Rheumatol* 2013; 3: 16-24.
116. Tarakci E, Baydogan SN, Kasapcopur O, Dirican A. Crosscultural adaptation, reliability, and validity of the Turkish version of PedsQL 3.0 Arthritis Module: a quality-of-life measure for patients with juvenile idiopathic arthritis in Turkey. *Qual Life Res* 2013; 22: 531-536.
117. Singh G, Athreya BH, Fries JF. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1761-1769.
118. Wallace CA, Ruperto N, Giannini E. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31: 2290-2294.
119. Özdoğan H, Ruperto N, Kasapçopur Ö. The Turkish version of childhood health assesment questionnaires (CHAQ) and the child health questionnaires. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2001; 19: 158-162.
120. Makay BB, Sözeri B, Özen S, Kasapçopur Ö. *Jüvenil idyopatik artrit: tedavi uzlaşi rehberi*. Çocuk Romatoloji Derneği Yayınları, İstanbul: Deomed Yayıncılık, 2013.
121. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2006; 20: 279-300.
122. Haines KA. Juvenile idiopathic arthritis therapies in the 21st century. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007; 65: 205-211.

123. Guzman J, Oen K, Tucker LB. The outcomes of juvenile idiopathic arthritis in children managed with contemporary treatments: results from the ReACCh-Out cohort. *Ann Rheum Dis* 2014; 2014: 205372.
124. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Stoll and Cron Pediatric Rheumatology* 2014; 12: 13.
125. Kahn PJ. Juvenile Idiopathic Arthritis: What the Clinician Needs to Know. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases* 2013; 71: 194-199.
126. Kotaniemi K, Kautiainen H, Karma BA, Aho K. Occurrence of uveitis in recently diagnosed juvenile chronic arthritis. *Ophthalmology* 2001; 108: 2071-2075.
127. Kessler EA, Becker ML. Therapeutic advancements in juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2014; 28: 293-313.
128. Ramanan AV, Whitworth P, Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 197-200.
129. Gowdie PJ, Tse SM. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am* 2012; 59: 301-327.
130. Haris ED Jr Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implications for therapy. *N Engl J Med* 1985; 313: 1277-1286.
131. Horneff G, Ebert A, Fitter S. Safety and efficacy of once weekly etanercept 0.8 mg/kg in a multicentre 12 week trial in active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 916-919.
132. Prince FH, Twilt M, Jansen-Wijngaarden NC, van Suijlekom-Smit LW. Effectiveness of a once weekly double dose of etanercept in patients with juvenile idiopathic arthritis: a clinical study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 704-705.
133. Hashkes PJ, Laxer RM, Ronald M. Laxer, MD, FRCPC Medical Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis *JAMA*. 2005; 294: 1671-1684.
134. Özdoğan H, Kasapçopur Ö. Jüvenil idyopatik artrit tedavisinde anti-TNF ajanlar. *Turkiye Klinikleri J Rheumatol- Special Topics* 2010; 3; 40-48.

135. Tugal-Tutkun I, Ayranci O, Kasapcopur O, Kir N. Retrospective analysis of children with uveitis treated with infliximab. *J AAPOS* 2008; 12: 611-613.
136. Tse SM, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2103-2108.
137. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, et al. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3096-3106.
138. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359: 810-820.
139. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeff A, Rabinovich CE, van Rossum MA, et al. Anakinra as first-line disease modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 545-555.
140. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N. A phase II study to evaluate dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 557-567.
141. Lovell DJ, Giannini EH, Kimura Y. Preliminary evidence for sustained bioactivity of IL-1 Trap (rilonacept), a long acting IL-1 inhibitor, in systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). *Arthritis Rheum* 2007; 56: 515-516.
142. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T. 2013 update of the 2011 American college of rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1551-1563.
143. Yokota S, Imagawa T, Mori M. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebocontrolled, withdrawal phase III trial. *Lancet* 2008; 371: 998-1006.

144. Imagawa T, Yokota S, Mori M. Safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6-receptor monoclonal antibody, in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 109-115.
145. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet* 2008; 372: 383-391.
146. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG. 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 an systemic features. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 465-482.
147. Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 1163-1172.
148. Kawalec P, Mikrut A, Wisniewska N. The effectiveness of tofacitinib, a novel Janus kinase inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2013; 32: 1415-1424.
149. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis *N Engl J Med* 2005; 352: 1655-1666.
150. Eglar RC. Associate Professor and Co-Division Chief, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Rheumatology, Duke University Medical Center Contributor Information and Disclosures Updated, 2010.
151. Kasapçopur Ö, Özdoğan H, Arısoy N. Çocukluk çağı romatizmal hastalıklarında ayırıcı tanı. *Klinik Gelisim* 2006; 18: 4-8.
152. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ) in 32 countries: review of the general methodology. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 1-9.

153. Kulas DT, Schanberg L. Juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 392-398.
154. Giles CL. Uveitis in childhood. *Ann Ophthalmol* 1986; 21: 13-28.
155. Ansell BM, Wood PHN. Prognosis in juvenile chronic polyarthritis. *Clin Rheum Dis* 1976; 2: 397.
156. Fink CW, Baum J, Paradies LH, Carrell BC. Synovectomy in juvenile rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969; 28: 612-616.
157. Dequeker J, Mardjuadi A. Prognostic factors in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 1982; 9: 909-915.
158. Billings AG, Moos RH, Miller JJ. Psychosocial adaptation in juvenile rheumatic disease: a controlled evaluation. *Health Psychol* 1987; 6: 343-359.
159. Aptekar RG, Decker JL, Bujak JS, Wolff SM. Adult onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1973; 16: 715-718.
160. Jeremy R, Schaller J, Arkless R, Wedgwood RJ, Healey LA. Juvenile rheumatoid arthritis persisting into adulthood. *Am J Med* 1968; 45: 419-434.
161. Fitzgerald O, Bresnihan B. Juvenile chronic arthritis: spectrum of disease in an adult rheumatology department. *Ir J Med Sci* 1986; 155: 266-271.
162. Wallace CA, Levinson JE. Juvenile rheumatoid arthritis. outcome and treatment for the 1990s. *Rheum Dis Clin North Am* 1991; 17: 891-905.
163. Zak M, Pedersen FK. Juvenile chronic arthritis into adulthood. A long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 198-204.
164. Hill RH, Herstein A, Walters K. Juvenile rheumatoid arthritis: follow-up into adulthood medical, sexual and social status. *Can Med Assoc J* 1976; 114: 790-796.
165. Ruperto N, Ravelli A, Levinson JE. Long-term health outcomes and quality of life in American and Italian inception cohorts of patients with juvenile rheumatoid arthritis. II. Early predictors of outcome. *J Rheumatol* 1997; 24: 952-958.

166. David J, Copper C, Hickey L. The functional and psychological outcomes of juvenile chronic arthritis in young adulthood. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 876-881.
167. Flato B, Aasland A, Vinje O. Outcome and predictive factors in juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 366-375.
168. Hunkinsson EC. Measurement of pain. *Lancet* 1974; 304: 1127-31.
169. Bowsher D. Acute and Chronic Pain Assessment. In: Wells PE, Frampton V, Bowsher D, editor. *Pain Management in Physical Therapy*. CT Appleton and Lange: Norwalk 1988: 11-18.
170. Hunkinsson EC, Jones J, Scott PJ. Application of visual analogue scales to the measurement of functional capacity. *Rheumatol Rehabil* 1976; 15(3): 185-187.
171. Hicks CL, Von Baeyer CL, Spafford PA, Van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: Toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain* 2001; 93: 173-183.
172. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* 2006; 24: 105-110.
173. Gokce I, Demirkaya E. New Treatment Strategies in the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Turk J Rheumatol* 2011; 26: 71-85.
174. Tunç A. Juvenil Romatoid Artritli Hastalarda Doğal Seyir ve Prognoz. *Uzmanlık Tezi*. Adana: ÇÜ Çocuk Sağ ve Hast Kliniği, 2011.
175. Minden K, Kiesling U, Listing J. Prognosis of patients with juvenile chronic arthritis and juvenile spondyloarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 2256-2263.
176. Arguedas O, Fasth A, Anderson-gare: a prospective population based study outcome of juvenile chronic arthritis in costa rica: *J Rheumatol* 2002; 29: 174-183.
177. Oen K, Malleson PN, Cabral DA. Disease course and outcome of juvenile rheumatoid arthritis in a multicenter cohort. *J Rheumatol* 2002; 29: 1989-1999.

178. Eman AM, Alkady Hatem A, Helmy R, Aliaë AR, Mohamed-Hussein, Assessment of cardiac and pulmonary function in children with juvenile idiopathic arthritis *Rheumatol Int* 2012; 32: 39–46.
179. Çapar MÇ. Çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı juvenil idiopatik artrit tanısı ile kliniğimizde takip edilen çocuk hastaların demografik, klinik özellikleri ile kardiyolojik ve pulmoner fonksiyonlarının değerlendirilmesi. Sivas, 2014.
180. Demirkaya E, Ozen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Makay BB, Unsal E, et al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: result from the registry of the Turkish Paediatric Rheumatology Association. *Clin exp Rheumatol* 2011; 29: 111-116.
181. Minden K, Niewerth M, Listing: longterm outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis: *Arthritis and Rheumatism* 2002; 46: 2392-23240.
182. Bechtold S, Roth J. Natural history of growth and body composition in juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2009; 72: 13–19.
183. Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002; 29: 1296–1300.
184. Kotaniemi A. Growth retardation and bone loss as determinations of axial osteopenia in juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 14–18.
185. Polito C, Strano CG, Olivieri AN. Growth retardation in non-steroid treated juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 99–103.
186. Liem JJ, Rosenberg AM. Growth pattern in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 663–668.
187. Bernstein BH, Stobie D, Singsen BH. Growth retardation in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1997; 20: 212–216.
188. Woo PMM. Growth retardation and osteoporosis in juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12: 87–90.

189. Cavalieri F, Salaffi F, Ferraccioli GF. Relationship between physical impairment, psychological variables and pain in rheumatoid disability. An analysis of their relative impact. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 47–50.
190. Zak M, Hassager C, Lovell DJ. Assessment of bone mineral density in adults with a history of juvenile chronic arthritis: a cross sectional long-term follow-up study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 790-798.
191. Schwartz MM, Simpson P, Kerr KL, Jarvis JN. Juveniler rheumatoid arthritis in African Americans. *J Rhematol.* 1997; 24: 1826-1829.
192. Graham TB, Glass DN. Juvenile rheumatoid arthritis: ethnic differences in diagnostic types. *J Rheumatol* 1997; 24: 9-10.
193. Minden K. Adults outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 2009; 72: 20-25.
194. Bowyer S, Roettcher P, and the Members of the Pediatric Rheumatology Data Base Research Group. Pediatric rheumatology clinic populations in the US: Results of a 3-year survey. *J Rheumatol* 1996; 23: 1968–1974.
195. Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: Results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *J Rheumatol* 1996; 21: 1553–1561.
196. Symmons DP, Jones M, Osborne J. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: Data from the British Paediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol* 1996; 23: 1975–1980.
197. Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin. Arthritis Rheum* 1996; 26: 575 –591.
198. Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: A ten-year retrospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16: 99 –101.
199. Krumrey-Langkammerer M, Hafner R. Evaluation of ILAR criteria for juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 2544–2547.

200. Thomas E, Barrett JH, Donn RP. Subtyping of juvenile idiopathic arthritis using latent class analysis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1496–1503.
201. Merino R, Inocencio J, Garcia-Consuegra J. Evaluation of ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Spanish children. *J Rheumatol* 2002; 29: 2731–273.
202. Ravelli A, Varnier GC, Oliveira S, Castell E, Arguedas O, Magnani A, et al. Antinuclear Antibody-positive Patients should be grouped as a Separate Category in the Classification of juvenile idiopathic arthritis. *Amer Coll of Rheum* 2011; 63:1:267-275.
203. Guillaume S, Prieur A-M, Coste J. Longterm outcome and prognosis of oligoarticularonset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1858–1865.
204. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT. Arthritis and uveitis in children: A pediatric rheumatology perspective. *Am J Ophthalmol* 2003; 135: 879–884.
205. Calandra S, Maria MC, Consolaro A, Pistorio A, Lattanzi B, Bovis F, et al. Female Sex and Oligoarthritis Category Are Not Risk Factors for Uveitis in Italian Children with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2014; 41: 1416-1425.
206. Jennifer EW, Norman TI. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin N Am* 2005; 52: 413-442.
207. McDonagh E. Janet. Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis. *Current Opinion in Rheumatol* 2001; 13: 399-404.
208. French AR, Mason T, Nelson AM, Crowson CS, O’Fallon WM, et al. Osteopenia in adults with a history of juvenile rheumatoid arthritis. A population based study. *J Rheumatol* 2002; 29: 1065-1070.
219. Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 1428-1435.

210. Laiho K, Tiitinen S, Kaarela K, Helin H, Isomaki H. Secondary amyloidosis has decreased in patient with inflammatory joint disease in Finland. *Clin Rheumatol* 1999; 18: 122-123.
211. Minoia F, Davì S, Horne A, Demirkaya E, Bovis F, Li C, Lehmberg K, et al. Clinical features, treatment, and outcome of macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis: a multinational, multicenter study of 362 patients. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 3160-3169.
212. Adib N, Silman A, Thomson W. Outcome following onset of juvenile idiopathic inflammatory arthritis: II. Predictors of outcome in juvenile arthritis. *Rheumatology* 2005; 44: 1002-1007.
213. Arguedas O, Fasth A, Andersson-Gare B, Porras O. Juvenile chronic arthritis in Urban San Jose, Costa Rica: a 2 year prospective study. *J Rheumatol* 1998; 25: 1844-1850.
214. Fairburn PS, Panogamuwa B, Falkonakis A, Osborne S, Palmer R, Jhonson B, et al. The use of multidisciplinary assessment and scientific measurement in advanced juvenile idiopathic arthritis can categorise gait deviations to guide treatment. *Arch Dis Child* 2002; 87: 160- 165.
215. Long AR, Rouster-Stevens KA. The role of exercise therapy in the management of juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 213-217.
216. Halbing M, Horneff G. Improvement of functional ability in children with juvenile idiopathic arthritis by treatment with etanercept. *Rheumatol Int* 2009; 18: 296-230.
217. Flato B, Lien G, Smerdel A, Vinje O, Dale K, Johnston V, et al. Prognostic factors in Juvenile rheumatoid arthritis: a case-control study revealing early predictors and outcomes after 14.9 years. *J Rheumatol* 2003; 30: 386-393.
218. Apti MD. jüvenil idiyopatik artritli çocukların kardiyopulmoner kapasitelerinin egzersiz testi ile tayini; subgrupların kendi içinde karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi. İstanbul Tıp Fakültesi. Spor Hekimliği Anabilim Dalı, 2011.

219. Adam M. Çocukluk Döneminde Sağlık Değerlendirme Anketinin Türkçe Versiyonu ve Juvenil Kronik Artrit (JKA) Geçerlilik ve Güvenirliğinin saptanması. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniv. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, 1999.



6. EKLER

Ek 1: Juvenil İdiyopatik Artrit Hastalarının Değerlendirilmesi ve İzlem Sonuçları

1) Adı-Soyadı:	
2) Yaş:	
3) Cinsiyet:	
4) Dosya Numarası:	
5) Telefon:	
6) Adres:	
7) JİA tanı yaşı:	
8) İlk Şikayeti:	
9) İlk tutulan eklem:	
10) İzlem süresi:	

11) Ağırlık (kg)	12) Boy (cm)	13) TA (mm/Hg)
------------------	--------------	----------------

14) DURUM VARLIĞI	Var	Yok
Aile Öyküsü		
Sabah Sertliği		
Anne-Baba akraba evliliği		
Ek hastalık (Varsa belirtiniz)		

15) JİA GRUBU						
	Oligoartiküler	Poliartiküler RF (+)	Poliartiküler RF (-)	Sistemik JİA	Entesit İlişkili	Diğer artritler
Tanı Anında						
Son Vizitte						

16) Eklem tutulumu										
	Diz	El bileği	Ayak bileği	Dirsek	El karpal ve falanks	Ayak tarsal ve falanks	Omuz	Boyun	Kalça	Diğer vertebra
Tanı Anında										
Son Vizitte										

17) Kullandığı İlaç	Doz	Kullanım Süresi (ay)
NSAİD		
Steroid		
Metotrexate		
Sülfasalazin		
Biyolojik İlaç Etanersept Tosilizumab İnfliximab Diğer		
Diğer:		

18) Laboratuvar Bulguları	Tam Anında	Son Vizitte
Hgb		
Wbc		
Sedimantasyon		
CRP		
ANA		
RF		
ASO		
Total Protein		
Albumin		
HLA-B27		
EKO		
EKG		
Direkt Grafi		
USG		
MR		

19) Hastalığın Remisyon Süresi	
20) Hastalığın Relaps Sayısı	
21) İlaçlı Remisyon Süresi	
22) İlaçsız Remisyon Süresi	

23) Hastalığın ŞU ANDAKİ durumu		
Aktif Hastalık	İnaktif Hastalık	
	Klinik Remisyon İlaçlı	Klinik Remisyon İlaçsız

24) CHAQ-DI:Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Formu

Tablo 1:Hastanın BAŞVURDUĞU ANDAKİ CHAQ-DI Değerlendirmesi

Günlük Aktivite	0 Yetersizlik Yok	1 Hafif Derece	2 Orta Derece	3 Ağır Derece
Giyinmek				
Yemek yemek				
Uzanmak				
Yükselebilmek				
Yürümek				
Sıkı tutabilmek				
Hijyen				
Diğer aktiviteler				

Tablo 2:Hastanın SON VİZİTTEKİ CHAQ-DI Değerlendirmesi

Günlük Aktivite	0 Yetersizlik Yok	1 Hafif Derece	2 Orta Derece	3 Ağır Derece
Giyinmek				
Yemek yemek				
Uzanmak				
Yükselebilmek				
Yürümek				
Sıkı tutabilmek				
Hijyen				
Diğer aktiviteler				

EK:2

Giyinme: Ayakkabı bağlayabiliyor mu? Düğmelerini iliklebiliyor mu?

Çoraplarını çıkarabiliyor mu? Tırnaklarını kesebiliyor mu?

Yemek Yemek: Yiyeceklerini(örn: et) kesebiliyor mu? Bardağını ağzına götürebiliyor mu? Yiyecek paketlerini açabiliyor mu?

Uzanmak: Başının üzerinde duran bir oyuncak veya kitabı alabiliyor mu?

Yerdeki kâğıt parçasını alabilmek için eğilebiliyor mu? Kazağını başının üzerinden giyebiliyor mu? Omzunun üzerinden bakabilmek için başını çevirebiliyor mu?

Yükselebilmek: Yerden veya sandalyeden ayağa kalkabiliyor mu? Yatağına yatıp kalkabiliyor mu?

Yürümek: Dışarıda düz bir zeminde yürüyebiliyor mu? Beş basamak merdiven çıkabiliyor mu?

Sıkı Tutabilme: Kalemle yazı yazabiliyor mu? Araba kapılarını açabiliyor mu?

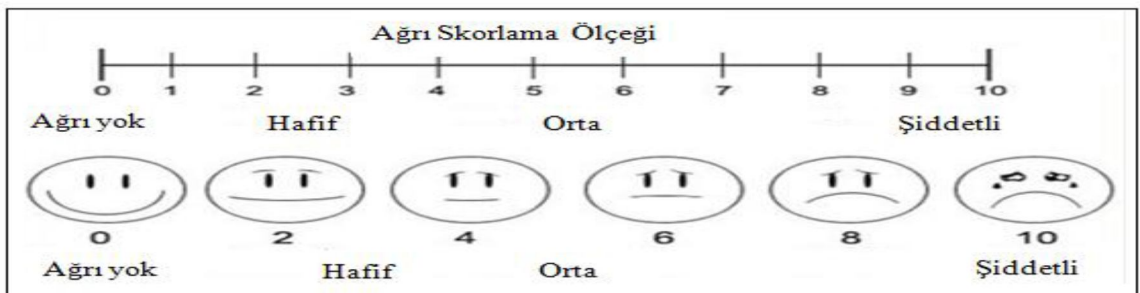
Kavanoz kapaklarını açabiliyor mu? Muslukları açabiliyor mu? Kapı kollarını çevirerek kapı açabiliyor mu?

Hijyen: Tüm vücudunu yıkayıp kurulayabiliyor mu? Tuvalete oturup kalkabiliyor mu? Dişlerini fırçalayabiliyor mu? Saçını tarayabiliyor mu?

Diğer Aktiviteler: Market alışverişi yapabiliyor mu? Okula giderken otobüse binebiliyor mu? Ev işleri (bulaşık yıkama, çöp dökme, evi süpürme...) yapabiliyor mu? Bisiklet sürebiliyor mu?

29)Görsel Ağrı Skorlaması

VAS - P	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)
VAS - D	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)



7. ÖZGEÇMİŞ

31.08.1978 tarihinde Diyarbakır'da doğdum. İlköğrenimimi Diyarbakır Yenişehir İlkokulu, orta öğrenimimi Diyarbakır Ali Emiri Ortaokulu'nda tamamladım. Lise eğitimimi Ziya Gökalp Lisesi'nde aldım. Üniversite eğitimime Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde başladım ve 2004 yılında mezun oldum. 2004-2005 yılları arasında Batman'da özel bir hastanenin acil servis doktoru olarak çalıştım. 2005-2009 yılları arasında Diyarbakır Bismil Sanayi sağlık ocağında pratisyen hekim olarak görev yaptım. 2006-2007 yılları arasında askerlik görevimi Samsun Sahra Sıhhiyeokulu ve Bingöl Karlıova Jandarma Komutanlığı'nda Jandarma komando tabip teğmen olarak tamamladım. 2010-2011 yılları arasında Sur 5 Nolu ASM'de, 2011-2012 yılları arasında Bismil Tepe Beldesi'nde aile hekimi olarak görev yaptım. 2012 yılında uzmanlık eğitimime Fırat Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D.'da başladım.