

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

**JÜVENİL İDYOPATİK ARTRİTLİ
HASTALARIN MALİYETİ VE ETKİLEYEN
ETMENLER**

Dr. BENGÜ SERPEN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2016

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

**JÜVENİL İDYOPATİK ARTRİTLİ
HASTALARIN MALİYETİ VE ETKİLEYEN
ETMENLER**

UZMANLIK TEZİ
Dr. BENGÜ SERPEN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR Ş. ERBİL ÜNSAL

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her daim destek ve katkılarını gördüğüm Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hale Ören'e, uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve beceri kazanmam konusunda ve tezimin hazırlanmasında yardımcı olan tez danışmanım sayın Prof Dr Şevket Erbil Ünsal'a, istatistiklerin yapılması başta olmak üzere tezimin her aşamasında katkıları olan sayın Yrd Doç Dr Melih Kaan Sözmen'e, asistanlık eğitimim süresince hep yanımda olan ve bu süreci keyifli kılan arkadaşlarıma ve her zaman yanımda olan anneme teşekkür ederim.

Dr Bengü Serpen

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ	IV
ŞEKİL DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2. 1. Jüvenil İdyopatik Artrit	4
2. 1. 1. Jüvenil İdyopatik Artrit Tarihçesi	4
2. 1. 2. Jüvenil İdyopatik Artrit Sınıflaması.....	6
2. 1. 3. Jüvenil İdyopatik Artrit Epidemiyolojisi.....	7
2. 1. 4. Jüvenil İdyopatik Artrit Etiyopatogenezi	7
2. 1. 4. 1. Genetik Faktörler	8
2. 1. 4. 2. Çevresel Etkenler	8
2. 1. 4. 3. İmmünolojik Mekanizmalar	9
2. 1. 5. Klinik Belirtiler	9
2. 1. 5. 1. Oligoartiküler Jüvenil İdyopatik Artrit.....	9
2. 1. 5. 1. 1. Uzamış (Extended) Oligoartiküler Gidiş	11
2. 1. 5. 2. Poliartiküler Jüvenil İdyopatik Artrit	11
2. 1. 5. 2. 1. RF(Romatoid Faktör) Negatif Poliartrit	12
2. 1. 5. 2. 2. RF Pozitif Poliartrit	12
2. 1. 5. 3. Sistemik Başlangıçlı Jüvenil İdyopatik Artrit.....	13
2. 1. 5. 4. Entezit ile İlişkili Artrit	15
2. 1. 5. 5. Jüvenil Psöriatik Artrit	16
2. 1. 6. Tanı	17
2. 1. 7. Tedavi.....	20
2. 1. 7. 1. Tedavide Kullanılan İlaçlar	22
2. 1. 7. 1. 1. Biyolojik Olmayan İlaçlar	22
2. 1. 7. 1. 1. 1. Non Steroidal Antienflamatuvar İlaçlar.....	22
2. 1. 7. 1. 1. 2. Kortikosteroidler.....	22
2. 1. 7. 1. 1. 3. Hastalık Düzenleyici Antiromatizmal İlaçlar.....	23

2. 1. 7. 1. 2. Biyolojik İlaçlar.....	26
2. 1. 7. 1. 2. 1. TNF-Alfa Karşıtları	26
2. 1. 7. 1. 2. 2. İnterlökin-1 ve İnterlökin-6 Karşıtları	28
2. 1. 7. 1. 2. 3. T Hücre ve B Hücre Hedef Alan Tedaviler	31
2. 1. 7. 2. Fizyoterapi ve Destek Tedavi	32
2. 1. 8. Jüvenil İdyopatik Artritte Üveit	32
2. 2. Maliyet Çalışmaları.....	33
2. 3. Maliyetler	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3. 1. Araştırmanın Tipi.....	35
3. 2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	35
3. 3. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme	35
3. 4. Çalışma Materyali.....	35
3. 5. Araştırmanın Değişkenleri	36
3. 6. Veri Toplama Araçları	36
3. 7. Araştırma Planı ve Takvimi.....	39
3. 8. Verilerin Değerlendirilmesi.....	39
3. 9. Araştırmanın Sınırlılıkları	40
3. 10. Etik Kurul Onayı.....	40
4. BULGULAR	41
4. 1. Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	41
4. 2. Çalışmaya Alınan Hastaların Hastalık Alt Tiplerine Göre Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	42
4. 3. JİA'lı Hastaların Yıllık Sağlık Hizmeti Kullanımı	46
4. 4. Çalışmaya Alınan Hastaların Kullandığı İlaçlar.....	48
4. 5. Çalışmaya Alınan Hastaların JİA Alt Gruplarına Göre İlaç Dağılımı	48
4. 6. Çalışmaya Alınan Hastaların Yıllık Doğrudan Tıbbi Maliyeti	49
4. 7. JİA'da Maliyeti Oluşturan Birimler.....	52
4. 8. JİA'lı Hastalarda Maliyetler ile Bağımsız Değişkenlerin İlişkisinin Değerlendirilmesi	53
4. 9. JİA'lı Hastalarda Maliyet ile İlişkili Değişkenlerin İkili Karşılaştırması	55
4.10. Toplam Maliyeti Etkileyen Etmenlerin Doğrusal Model ile Değerlendirilmesi	56

4.11. Maliyet Etkililik	57
5. TARTIŞMA.....	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	64
7. KAYNAKLAR	65
8. EKLER.....	77



- **TABLolar DİZİNİ**

- **Tablo 1.** Jüvenil İdyoptik Artritte Sınıflama ve Tanımlandırma
- **Tablo 2.** Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Anketi
- **Tablo 3.** Jüvenil İdyopatik Artritte Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi
- **Tablo 4.** JİA'nın ILAR Sınıflaması Temel Alınarak Hazırlanan İzlem Hedefleri
- **Tablo 5.** Hastaların Demografik Özellikleri
- **Tablo 6.** Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri
- **Tablo 7.** Hastaların Yıllık Sağlık Hizmeti Kullanımı
- **Tablo 8.** Hastaların Kullandığı İlaçlar
- **Tablo 9.** Hastalık Alt Gruplarının İlaç Kullanımı
- **Tablo 10.** JİA Alt Gruplarının Yıllık Maliyet Analizlerinin Değişkenliği
- **Tablo 11.** JİA'da Maliyeti Oluşturan Birimler
- **Tablo 12.** JİA'lı Hastalarda Maliyetler ile Bağımsız Değişkenlerin Değerlendirilmesi
- **Tablo 13.** JİA'lı Hastalarda Maliyet ile İlişkili Değişkenlerin İkili Karşılaştırması
- **Tablo 14.** Toplam Maliyeti Etkileyen Etmenlerin Doğrusal Model ile Değerlendirilmesi
- **Tablo 15.** JİA'lı Hastaların Biyolojik Ajan Kullanımına Göre Maliyet Etkililiği

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Çalışma Zaman Şeması



KISALTMALAR

- **ACR:** Amerikan Romatoloji Birliği
- **ACUTE-JIA:** Aggressive Combination Drug Therapy in Very Early Polyarticular Juvenile İdiopathic Arthritis
- **ALT:** Alanin Aminotransferaz
- **ANA:** Anti-Nükleer Antikor
- **ANOVA:** Varyans Analizi
- **Anti-TNF:** Tümör Nekrozis Faktöre Karşı
- **AST:** Aspartat Aminotransferaz
- **BUN:** Kan Üre Nitrojeni
- **CAPS:** Kriyopirin İlişkili Periyodik Sendrom
- **CHAQ:** Childhood Health Assesment Questionnaire
- **CMV:** Sitomegalovirüs
- **COX:** Siklooksijenaz Enzimi
- **CRP:** C-reaktif protein
- **DIRA:** IL-1 Reseptör Antagonisti Defekti
- **DMARD:** Hastalığı Düzenleyici Antiromatizmal İlaç
- **EBV:** Ebstein-Barr Virüs
- **EİA:** Entezit ile İlişkili Artrit
- **ESH:** Eritrosit Sedimentasyon Hızı
- **EULAR:** Avrupa Romatizma İle Savaş Ligi
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **FMF:** Ailevi Akdeniz Ateşı
- **GLM:** Genelleştirilmiş Doğrusal Model
- **GWAS:** Genome Wide Association Study
- **G6PD:** Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
- **HLA:** Human Leukocyte Antigen
- **HSV:** Herpes Simpleks Virüs
- **IL-1:** İnterlökin-1
- **IL-2:** İnterlökin-2

- **IL-4:** İnterlökin-4
- **IL-6:** İnterlökin-6
- **ILAR:** Uluslararası Romatizma İle Savaş Ligi
- **INF-gama:** İnterferon gama
- **JADAS:** Juvenile Arthritis Disease Activity Score
- **JAFAS:** Juvenile Arthritis Functional Assesment Scala
- **JAQQ:** Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire
- **JİA:** Jüvenil İdyopatik Artrit
- **JKA:** Jüvenil Kronik Artrit
- **KKK:** Kızamık Kızamıkçık Kabakulak
- **MAS:** Makrofaj Aktivasyon Sendromu
- **MDÖ:** Mesai Dışı Öğretim Üyesi Muayenesi
- **NSAİİ:** Non Steroidal Antienflamatuvar İlaç
- **PPD:** Saflaştırılmış Protein Türevi
- **PRINTO:** Pediatric Rheumatology International Trials Organisation
- **Probel HBYS:** Probel Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
- **RA:** Romatoid Artrit
- **RF:** Romatoid Faktör
- **SGK:** Sosyal Güvenlik Kurumu
- **SSK:** Sosyal Sigortalar Kurumu
- **TBC:** Tüberküloz
- **TNF-alfa:** Tümör Nekroz Faktör alfa
- **TREAT:** The Trial of Early Aggressive Drug Therapy in Juvenile İdiopathic Arthritis
- **USD:** Amerikan Doları
- **VAS:** Vizüel Ağrı Skalası
- **VZV:** Varisella Zoster Virüsü

ÖZET

Jüvenil İdyopatik Artritli Hastaların Maliyeti ve Etkileyen Etmenler,

Dr Bengü Serpen, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İzmir 2016

Amaç: Jüvenil idyopatik artrit (JİA) için ortalama ne kadar harcama yapıldığını, maliyetleri oluşturan birimlerin büyüklüğünü ve yeni tedavilerin hastalığı remisyona sokarak, toplam izlem süresi, hastane maliyetleri açısından ne kadar olumlu katkı sağladığını belirlemektir.

Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Romatoloji Polikliniğine Mart 2015- Mart 2016 tarihleri arasında başvuran, uluslararası Edmonton 2001 kriterlerine göre JİA tanısıyla en az bir yıllık izlemi olan 1-18 yaş arası 106 çocuk hastanın son bir yıllık verilerinin değerlendirildiği ve doğrudan tıbbi maliyetin hesaplandığı, retrospektif tipte bir maliyet çalışmasıdır. Klinik veriler bilim dalı arşivinde bulunan hasta dosyalarından, maliyet verileri ise Probel Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden elde edilmiştir. Her hasta için sosyodemografik ve klinik özelliklere ait hasta veri formu, hasta ilaç formu ve hastaya ait yıllık tıbbi maliyet formu doldurulmuştur.

Bulgular: Hastaların %58,5'i (n=62) kız, %41,5'i (n=44) erkek olup ortalama yaş 12.0 ± 4.3 yıldır. Hastaların %34,0'ü (n=36) oligoartiküler tip, %28,3'ü (n=30) poliartiküler tip, %22,6'sı (n=24) entezit ile ilişkili artrit (EİA), %8,5'i (n=9) psöriatik tip, %6,6'sı (n=7) sistemik tipte sınıflandırılmıştır. Hastaların yıllık toplam doğrudan tıbbi maliyetinin %88,3'ünü (453244.94 TL) ilaç maliyetleri oluşturmuştur. Toplam doğrudan tıbbi maliyet en yüksek EİA'da (n: 7742.55 ± 9891.44 TL) ve en düşük oligoartiküler tipte (n: 2397.61 ± 4329.25 TL) bulunmuştur.

Sonuç: JİA'lı hastalarda toplam doğrudan tıbbi maliyetin büyük kısmını önceki çalışmalara benzer şekilde ilaçlar oluşturmaktadır. Bu durum son yıllarda tedaviye eklenen biyolojik ajanlarla ilişkilendirilebilir. Ancak bu tedavilerin maliyet etkiliğine yönelik prospektif tipte, daha fazla sayıda hastayı içeren ve daha homojen dağılımlı alt grupların olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Jüvenil idyopatik artrit, maliyet

ABSTRACT

The Cost of Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis and Contributing Factors,

Dr. Bengü Serpen, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Dissertation, İzmir 2016

Objective: To determine how much juvenile idiopathic arthritis cost; the components of this cost; how new treatments, i.e. biologics, improve the disease course and hospital expenditures.

Methods: This study concerns 106 patients aging between 1-18, who have been diagnosed with JIA according to international Edmonton 2001 criteria for at least one year in Dokuz Eylül University Pediatric Rheumatology Department between March 2015- March 2016. The study -which is a retrospective cost study- evaluates the data of these patients and calculates the direct cost for the follow-up period. Clinical data is collected from patient files that are in department's archive and cost data is gathered from 'Probel' Hospital Information Management System. Patient data form covering sociodemographic and clinical information, patient drug form and annual medical cost form is filled out for each patient.

Results: 58.5% (n=62) of patients is female and 41.5% (n=44) is male. The mean age is 12.0±4.3 years. 34.0% (n=36) of patients is oligoarticular type, 28.3% (n=30) is poliarticular type, 22.6% (n=24) is enthesitis related arthritis (ERA), 8.5% (n=9) is psoriatic type and 6.6% (n=7) is systematic type. The cost of medication counts for 88.3% (453244.94 TL) of total direct annual cost. Total direct medical cost is highest for ERA (n: 7742.55 ± 9891.44 TL) and lowest for oligoarticular type (n: 2397.61 ± 4329.25 TL)

Conclusion: Medication is responsible for most of the total direct medical cost in patients with JIA. This shows concordance with previous studies on the subject. This situation could be attributed to biologic agents that are being used in treatment in recent years. More prospective studies on the effectiveness of cost of treatment, with greater amount of patient and more homogenous subgroups are needed.

Key words: Juvenile Idiopathic Arthritis, cost

1. GİRİŞ VE AMAC

Jüvenil idyopatik artrit (JİA) çocukluk döneminin en sık görülen ve en çok sakatlık yapma riski bulunan romatizmal hastalıdır. Hastaların önemli bir kısmında aktif hastalık erişkin yaşlarda da devam etmektedir. Bu yüzden erken dönemde etkin tedavinin başlanması, iltihabın daha kolay kontrol altına alınmasını ve uzun dönem zararların engellenmesini sağlayabilir[1].

JİA tedavisindeki amaç ağrının azaltılması, hastalık aktivitesinin baskılanması ve kısıtlanan hareket açıklığının geri kazanılıp yaşam kalitesinin artırılmasıdır. Hastalık aktivitesi düzenli olarak, izlemde geçerliliği gösterilmiş hastalık aktivite ölçüm araçları ile izlenmelidir[2]. Bizim çalışmamızda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde hastaların tanı anındaki, polikliniğimize ilk başvuru anındaki ve son başvuru anındaki hekim genel değerlendirmesi (VAS) , aktif artritli eklem sayısı, kısıtlı eklem sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) kullanılmıştır.

Tedavide kullanılan en temel ilaçlar ise non steroidal antienflamatuvar ilaçlardır (NSAİİ). İbuprofen, endometazin, tolmetin, naproksen sodyum en yaygın kullanılanlarıdır. NSAİİ'lerin düşük dozda kullanımı ağrıyı azaltıcı etki gösterirken, yüksek dozda kullanımı antienflamatuvar etki gösterir. Oligoartiküler JİA'da NSAİİ'ye kısmen yanıt alınsa da tedavide çoğunlukla diğer uzun etkili ve daha güçlü antienflamatuvar ilaçlara gereksinim duyulur. NSAİİ'lerle dört altı haftalık tedaviye cevap vermeyen veya eklem kontraktürü ve bacak uzunluğunda eşitsizlik gibi fonksiyonel kısıtlılığı olan hastalar eklem içi steroid enjeksiyonundan fayda görebilir. NSAİİ'lerin tek başına poliartiküler hastalık ve sistemik başlangıçlı hastalıkta remisyona induksiyonu sağlayabilmesi nadirdir.[1, 3]

Poliartiküler JİA'lı hastalar ise daha çok hastalığı düzenleyici antiromatizmal ilaçlara (DMARD) ihtiyaç duyarlar. Bu ilaçlar içerisinde en eski ve en az toksik olanı metotreksattır. Düşük dozda interlökin-1 (IL-1) yapımını ve birçok hücresel işlevleri engelleyerek antienflamatuvar etkinlik gösterir. Çoğu hasta iki üç hafta içerisinde metotreksat tedavisine yanıt verse de etkisini göstermesi için altı ile 12 hafta

beklenmelidir. En önemli yan etkisi karaciğer ve kemik iliği üzerinedir. Aynı zamanda metotreksat bir folik asit antimetaboliti olması nedeniyle tedaviye folik asit veya folinik asit eklenmelidir. [1, 4]

DMARD'lerden biri olan sülfasalazin entezit ile ilişkili artrit (EİA) tedavisinde kullanılmakta olup JİA tedavisinde alternatif ilaç ya da kombine tedaviye eklenecek ilaç olarak akılda bulundurulmalıdır. Bir ön ilaç olan leflunomid ise dihidrofolat dehidrogenazı inhibe ederek T hücre proliferasyonunu engelleyen ancak 40 kg'ın altındaki çocuklarda aktif metabolitinin yeterli serum konsantrasyonuna ulaşamaması nedeniyle Food and Drug Administration (FDA) onayı alamamış bir ilaçtır. Talidomid ve siklosporin A da diğer DMARD'lerden olup alternatifler arasında yer almaktadır.[1, 4]

Kortikosteroidler, en etkili antienflamatuvar ilaç olmasına rağmen yıkıcı eklem hasarını belirgin olarak önlememeleri ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Asıl olarak JİA tedavisinde DMARD'lar etkinliğini gösterinceye dek kısa dönem köprü tedavisi olarak kullanılırlar. Sistemik JİA'da steroidlerin oral veya parenteral kullanımı eklemlerde ağrı, şişlik, hassasiyet, hastalıkla ilişkili kardit, hepatit, anemi gibi bulguların gerilemesini sağlar. Ancak eklemlerdeki yıkıcı olaylar çoğunlukla devam eder. Eklem içi steroid enjeksiyonunun ise NSAİİ'lere cevap vermeyen persistan oligoartiküler JİA'da etkinliği mevcuttur.

Biyolojik ajanlar ise kronik sekel sıklığını azaltması ve tam baskılanma elde edilmesi amacıyla JİA tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa), IL-1, interlökin-6 (IL-6) JİA'da oluşan enflamatuvar süreçten sorumludur. Biyolojik ajanlar, bu sitokinlere karşı geliştirilen ilaç grubu olup etki mekanizmaları farklılık göstermektedir. Etkili ilaçlar olmasına rağmen, uzun dönem güvenlik verilerinin yeterli olmaması ve ekonomik yükü kullanım kısıtlılığına yol açmıştır. [1, 3, 4]

Son yıllarda tedaviye eklenen bu ilaçlar sayesinde tedavi seçenekleri artarken hastalığın ekonomik yükünde de artış meydana gelmiştir. Bu gelişmelerin maliyet etkinliği üzerine olan etkisi hakkında ise sınırlı çalışma bulunmaktadır.

Bu amaçla ülkemizde JİA ve FMF (Ailevi Akdeniz Ateşi)'nin doğrudan ve dolaylı maliyeti üzerine yapılan bir çalışmada yüksek oranlarda biyolojik tedavi kullanımı ile sağlık sistemimizde önemli bir yeri olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada üç aylık veri kullanılmış ve maliyetler 12 ay için öngörülmüştür ve çok değişkenli analizler yapılmadığı için toplam maliyeti en fazla etkileyen değişken belirtilmemiştir.[5]

Bu çalışmanın amacı; ilgili hastalığa yönelik ortalama ne kadar harcama yapıldığı, maliyetlerin oluşturan birimlerin büyüklüğünü (tanı, tedavi, hemşirelik hizmetleri, poliklinik ve hastane yatış başvurusu) ve yeni tedavilerin hastalığı remisyona sokarak, toplam izlem süresi ve hastane maliyetleri açısından ne kadar olumlu katkı sağladığını belirlemektir.

Bu çalışma aynı zamanda biyolojik ilaç tedavilerinin ekonomik yükte oluşturacağı pay açısından anlamlı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Jüvenil İdyopatik Artrit

JİA, ağırlıklı olarak periferik artrit ile ortaya çıkan, endojen ya da ekzojen antijenlerin patogeneğinde rol aldığı, bağışıklık sisteminde artmış yangısal yanıtla belirginleşen kronik bir hastalıktır. Jüvenil idyopatik artrit, çeşitli klinik tabloların bir arada görülebileceği bir hastalıklar toplamıdır [1].

2.1.1. Jüvenil İdyopatik Artrit Tarihçesi

Jüvenil idyopatik artrit, yüzyıllar öncesinden beri tanınan bir hastalıktır. Arkeolojik çalışmalarda M.S. 1000 yıllarından kalma iskelet değişikliklerinin olduğu kronik artritli çocuk kalıntıları bulunmuştur. Hastalık 1500'lerde tanımlanmış olup 1897 yılında Dr. George F. Still tarafından yapılan çalışmada çocuklardaki kronik artrit erişkinlerdeki romatoid artrit farklı olduğu gösterilmiştir [1]. 1972 yılında Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) tarafından klinik formlarına göre sistemik başlangıçlı, oligoartiküler ve poliartiküler tip olmak üzere üç alt tipe ayrılmıştır [6]. 1977 yılında Avrupa Romatizma ile Savaş Ligi'ne (EULAR) bağlı pediatrik romatoloji grubu tarafından, bu sınıflamanın hastalığın bazı tiplerini tam olarak açıklayamadığı düşüncesi ile "jüvenil kronik artrit (JKA)" olarak adlandırılıp yeniden sınıflandırılmıştır. Buna göre hastalık klinik formlarına göre oligoartiküler, romatoid faktör (RF) pozitif poliartiküler, RF negatif poliartiküler, jüvenil spondiloartropati, jüvenil ankilozan spondilit, jüvenil psöriatik artrit ve inflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili artrit olarak alt tiplere ayrılmıştır [7]. 1995 yılında Amerikalı ve Avrupalı romatologlar tarafından jüvenil idyopatik artrit (JİA) olarak adlandırılıp uluslararası bir sınıflandırılma yapmak üzere Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi (ILAR) sınıflamasını oluşturmuşlardır [8](Tablo 1). ILAR sınıflaması en son 2001 yılında Edmonton'da revize edilmiştir [9].

Tablo 1. Jüvenil İdyopatik Artritte Sınıflama ve Tanımlandırma [9]

Hastalık	Öçütler	Tanımlayıcılar	Dışlanacak Hastalıklar
1. Sistemik Artrit a. Kesin	1. En az iki hafta süren gösterilmiş, pik yapan ateş 2. Eritematöz döküntü	1. Başlangıç yaşı 2. Artritin gidişi a. Oligoartiküler b. Poliartiküler c. Yinelemeyen tip	1. Yenidoğan başlangıçlı multi-enflamatuvar hastalık 2. Periyodik Sendromlar (Özellikle Ailesel Akdeniz Ateşi)
b. Olası	3. Artrit Artritin olmadığı durumda yukarıdaki ikisine ek olarak: 1. Yaygın lenf bezi büyüklüğü 2. Hepatomegali ya da splenomegali	3. Hastalık gidişi 4. Pozitif ANA* 5. Pozitif RF	3. İlaç Duyarlılığı
2. RF Negatif Poliartrit	Hastalığın ilk altı ayında beş ya da daha fazla eklem artrit	1. Başlangıç yaşı 2. Artritin dağılımı a. Simetrik b. Asimetrik 3. Pozitif ANA 4. Üveit	Pozitif RF**
3. RF Pozitif Poliartrit	1. Hastalığın ilk altı ayında beş ya da daha fazla eklem artrit 2. İki-üç aylık süre dışında en az iki kez saptanan Pozitif RF	1. Başlangıç yaşı 2. Artritin dağılımı a. Simetrik b. Asimetrik 3. Pozitif ANA	Ailede psöriazis öyküsü
4. Oligoartrit	Hastalığın ilk altı ayında bir ile dört eklem tutulduğu artrit	1. Başlangıç yaşı 2. Artritin dağılımı a. Büyük eklemler b. Küçük eklemler c. Ağırıklı üst ekstremitenin tutulduğu d. Ağırıklı alt ekstremitenin tutulduğu 3. Pozitif ANA 4. Üveit	1. Ailesel psöriazis 2. Ailesel spondiloartropati 3. Pozitif RF
5. Uzamış Oligoartrit	1. Hastalığın ilk altı ayında bir ile dört eklem tutulduğu artrit 2. Hastalığın ilk altı aydan sonra beş ya da daha fazla eklem tutulduğu artrit	1. Başlangıç yaşı 2. Artritin dağılımı a. Büyük eklemler b. Küçük eklemler c. Ağırıklı üst ekstremitenin tutulduğu d. Ağırıklı alt ekstremitenin tutulduğu 3. Pozitif ANA	Ailede psöriazis

* : Anti-Nükleer Antikor

** : Romatoid Faktör

Tablo 1. Jüvenil İdyopatik Artritte Sınıflama ve Tanımlandırma Devamı [9]

Hastalık	Ölçütler	Tanımlayıcılar	Dışlanacak Hastalıklar
6. Entezit ile İlişkili Artrit	Artrit ya da entezit birlikte olduğu ya da her birinin aşağıdakilerden en az ikisi ile birlikte olduğu durum: 1. Sakroiliak eklem duyarlılığı 2. Enflamatuvar bel ağrısı	1. Başlangıç yaşı 2. Artrit dağılımı a. Büyük eklemler b. Küçük eklemler c. Ağırıklı üst ekstremitenin tutulduğu d. Ağırıklı alt ekstremitenin tutulduğu e. Büyük, küçük eklem tutulum farkının olmadığı f. Aksiyel iskelet sistem tutulumu	1. Pozitif ANA 2. Pozitif RF 3. Yangısal barsak hastalığı artrit
7. Jüvenil Psöriatik Artrit	Artrit ve psöriazis ya da artrit ile birlikte psöriazisin aile öyküsü ile birlikte: 1. Daktilit 2. Tırnak bozuklukları (yeni ya da onikoliz)	EİA'da olduğu gibi	Pozitif RF
8. Diğer	Herhangi bir sınıfa sokulmayan ya da birden fazla sınıfa giren olgular		

2.1.2. Jüvenil İdyopatik Artrit Sınıflaması

Hastalığın ana tanısal ölçütleri, 16 yaşından önce başlayan, altı haftadan uzun süren, bir veya daha fazla eklemi tutan artritin varlığı ile eklem iltihabına neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanmasıdır. Eklemde şişme, ısı artışı, hareket kısıtlılığı ya da kızarıklık artrit olarak tanımlanır. Ağrı da eşlik edebilir. [9, 10]

Günümüzde pek çok merkez tarafından tercih edilen ILAR kriterleri önce 1995 yılında Santiago, 1998'de ise Durban sınıflama ölçütleri adı altında, bir kez daha gözden geçirilip, son olarak ise 2001 Edmonton düzenlemesi ile yayımlanmıştır.

Her alt grup için bir başlangıç, bir de gidiş (seyir) tipi değerlendirilmesi yapılmaktadır. Başlangıç tipi derken ilk altı aydaki tablo göz önüne alınır. Hastalık gidiş tipi saptanırken ise altı aydan sonra tabloya yerleşen değişiklikler temel alınır. Bu yaklaşım hastalığın

prognozunu ve tedavisini belirlemede ve daha homojen alt gruplar oluşturmada önem kazanmaktadır. [1]

2.1.3. Jüvenil İdyopatik Artrit Epidemiyolojisi

Hastalıkların epidemiyolojik özelliklerinin bilinmesi genetik ve çevresel faktörlerin hastalık üzerindeki etkisini saptamada, tedaviye yaklaşımda ve koruyucu halk sağlığının geliştirilmesinde önemlidir. Çocuk ve adolesanlarda baş ve karın ağrısından sonra üçüncü sırada eklem ağrısı gelir [11]. Ancak eklem ağrısı çeken çocukların %1'inde süregelen artrit gelişir [1].

Jüvenil idyopatik artrit görülme sıklığı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir [12, 13]. Yapılan çalışmalarda çeşitli ülkelerde yapılan ortalama insidans değerleri 9,2-25/100.000, ortalama prevelans değerleri ise 12-113/100.000 arasındadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise JİA prevelansı 64/100.000 olarak saptanmıştır [14].

Jüvenil idyopatik artrit ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda saptanan önemli bulgulardan birisi de hastalığın dağılımının ve alt gruplarının özellikle farklı etnik gruplarda ve sosyoekonomik düzeylerde değişkenlik göstermesidir [15]. Gelişmiş ülkelerde JİA özellikle de kızlarda daha sık görülmesine karşın gelişmekte olan ülkelere erkeklerde daha sık görülmektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika'yı içeren gelişmiş ülkelere en sık görülen JİA tipi ANA (Anti-Nükleer Antikor) pozitifliği ve üveitin eşlik ettiği oligoartiküler JİA iken gelişmekte olan ülkelere bu alt gruba daha az sıklıkta rastlanmaktadır [16-18]. Buna karşın gelişmekte olan ülkelere en sık görülen JİA tipi ise sistemik JİA, EİA ve poliartiküler JİA olmaktadır [19, 20]. Demirkaya ve arkadaşlarının yaptığı ulusal JİA konsorsiyum çalışmasında, ülkemizde ilk sırayı oligoartiküler JİA'nın aldığı saptanmış; ancak batılı toplumlarla karşılaştırıldığında EİA oranının ve erkeklerde hastalık sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür [21].

2.1.4. Jüvenil İdyopatik Artrit Etyopatogenezi

Jüvenil idyopatik artrit başlığı altında toplanan klinik tabloların etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Genetik faktörler, çevresel maruziyetler ve immünolojik mekanizmaların etkileşimlerinin hastalığın patogeneziye katkıda bulunduğu düşünülmektedir [22].

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Jüvenil idyopatik artrit in etyolojisinde genetik faktörlerin rol aldığına dair önemli çalışmalar vardır. Özellikle ikiz ve kardeş çalışmalarında JİA genetik yatkınlığı ve kardeşlerde hastalığın benzer klinik tablolarla seyredebileceği gösterilmiştir [23-27]. Prahalağ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise JİA'lı bireylerin çocuklarında da JİA gelişim riski 11,6 kat artmış olarak bulunmuştur [28]. Yine aynı çalışmacının başka bir çalışmasında JİA'lı bir hastanın aile bireyleri arasında, en sık otoimmün tiroid hastalıkları olmak üzere, diğer otoimmün hastalıkların riskinin de artmış olduğu bildirilmiştir [29].

Günümüze dek hastalığın farklı alt grupları ile ilişkilendirilmiş HLA-ilişkili ve HLA-ilişkisiz bazı genetik faktörler tanımlanmıştır. Yapılan geniş kapsamlı GWAS (Genome Wide Association Study) ve Immunochip çalışmalarında hastalığa yatkınlıkta en çok etkili olan genetik varyantların HLA bölgesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [30-32]. HLA ilişkili genetik faktörlerden en bilineni HLA-B27 ve EİA birlikteliğidir [33-35]. Oligoartiküler JİA, HLA:A2, HLA-DRB1:01, HLA-DRB1:08, HLA-DRB1:11, HLA-DRB1:13, DPB1:02, DQB1:04 ile ilişkili bulunmuştur [36, 37]. Poliartiküler RF negatif JİA'nın ise HLA-DRB1:08 ve HLA-DRB1:03 allelleri ile ilişkisi gösterilmiştir [38]. Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda sistemik JİA'nın da HLA-DRB1:01 ve DPB1:03 allelleri ile ilişkisi bildirilmiştir [39, 40]. Yapılan çalışmalar birden fazla riskli HLA alleli taşımanın daha erken yaşta JİA bulgularının ortaya çıkışına katkıda bulunduğunu göstermiştir [41]. Bununla birlikte Uluslararası JİA İmmunochip konsorsiyumu çalışmasında daha önce birlikteliği gösterilen iki HLA dışı lokus dışında 14 lokus daha oligoartiküler ve RF negatif poliartiküler JİA alt grupları ile ilişkili bulunmuştur [30].

2.1.4.2. Çevresel Etkenler

Enfeksiyonlar, çevresel etkenler arasında en çok suçlanan faktörlerdir. Özellikle enterik enfeksiyonlar, parvovirüs B19, rubella, kabakulak, hepatit B, Ebstein-Barr virüsü (EBV) ve mikoplazma enfeksiyonu sonrasında söz konusu klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir [42, 43]. JİA ile periodontal enfeksiyonlara yatkınlık ve oral mikrobiyotaya karşı antikor gelişimi arasındaki ilişkiyi göstermek amacıyla yapılan bir çalışmada 77 anti-

siklik sitrülünlenmiş peptid (anti-CCP) pozitif ve 124 anti-CCP negatif hasta karşılaştırılmıştır. CCP pozitifliğinin periodontit ve ilgili patojenlere eğilimi artırdığı gösterilmiştir [44]. Antibiyotik kullanımının mikrobiyatayı bozarak JİA'ya yol açtığı düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada iki yaş öncesinde antibiyotiğe maruz kalmanın JİA riskini artırdığı gösterilmiştir [45]. Başka bir çalışmada ise 25 EİA'lı çocuk ile 13 kontrol grubu çocuk arasında değiştirilmiş mikrobiyata ile ilişkili anormal humoral immün yanıtın bu hastalığı tetikleyebileceği ileri sürülmüştür [46]. Anne sütü alımının az oluşu, vitamin D eksikliği, annenin gebelikte sigara kullanımı, sosyoekonomik durum gibi faktörler de JİA ile ilişkilendirilen diğer sebepler arasında sayılmaktadır [47-51].

2.1.4.3. İmmünolojik Mekanizmalar

Hem humoral hem hücresele bağışıklık sisteminin komponentleri JİA'nın patogeneğine katkıda bulunur. Çeşitli nedenler ile uyarılmış olan T lenfositleri Th1 ve Th2 olmak üzere iki ana alt gruba farklılaşırlar. JİA'da baskın olan hücre Th1 hücreleridir. Bu hücrelerden salınan mediyatörler makrofajları uyararak yangısal sitokinlerin (özellikle IL-1, IL-6, TNF-alfa) ve öncüllerinin salınmasına yol açmaktadır. Bu salınım sonucunda hedef eklem üzerinde çeşitli yangısal olaylar başlamaktadır. Eklemde oluşan yangısal etkileşim sonucu sinovit ve eklem içi sıvı miktarında artma olmaktadır. Sinovit; villöz hipertrofi, subsinovyal dokuda hiperemi ile karakterizedir. Süreğen enflamasyon sonucu oluşan sinovyal hipertrofi ve sinovit ise 'pannus' olarak adlandırılmaktadır [3, 52].

2.1.5. Klinik Belirtiler

2.1.5.1. Oligoartiküler Jüvenil İdyopatik Artrit

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA alt grubudur [16-18]. Hastaların üçte ikisini kızlar oluşturur. Genellikle bir ile dört yaş arasında başlar. ILAR sınıflamasına göre oligoartiküler tip, hastalığın altı aylık izlem süresinden sonra yeni eklem tutulumu olup olmamasına göre iki alt grupta değerlendirilir [9]:

- a. Süreğen (persistan) oligoartiküler JİA: Altı aydan sonra da tutulan eklem sayısı dört veya daha az ise hasta bu kategoride değerlendirilir.
- b. Uzamış (extended) oligoartiküler JİA: Altı aydan sonra hastalık yavaş olarak ilerliyor ve tutulan eklem sayısı giderek artıyor ise hasta bu gruba alınır.

Daha önce kullanılan EULAR sınıflamasında oligoartiküler form, başlangıç yaşına göre erken ve geç başlangıçlı olmak üzere iki alt grupta incelenmekte idi [7]. ILAR sınıflama ölçütlerinde bahsedilen oligoartiküler form, eski EULAR sınıflamasındaki erken oligoartiküler tipe uymaktadır. EULAR sınıflamasında geç başlangıçlı olan; yani altı yaşından sonra başlayan, erkek çocuklarında daha sık görülen, alt ekstremitede, özellikle kalçalarda, genellikle asimetrik artrit yapan ve sık olarak HLA-B27 ilişkisi gösterilebilen alt grup, ILAR sınıflamasında oligoartiküler başlığı altından alınıp 'EIA' grubuna dahil edilmiştir [9].

Oligoartiküler tip JIA, %35-40 oranları ile ABD ve Batı Avrupa'dan bildirilen serilerin en büyük grubunu oluşturmaktadır [16-18]. Genellikle altı yaşından önce başlar ve sıklıkla kız çocuklarında görülür. Başlangıç yaşı nadiren yedi yaşını geçer. Tüm hastalarda RF negatiftir, %70'inde ANA pozitif bulunur. Sıklıkla alt ekstremit eklemleri asimetrik olarak tutulur. En sık diz, ikinci sıklıkta ayak bileği tutulumu görülürken, kalça tutulumu çok nadirdir [3, 52-57]. Nadiren küçük eklemlerde de artrit görülür. Küçük eklem tutulumunun erken dönemde olması hastalık seyrinde tutulan eklem sayısının artabileceğini ya da sedef artropatisi gelişebileceğinin habercisi olabilir [58]. Başlangıçta hastaların yarısına yakınında tek eklem tutulumu (monoartrit) olur. Eklem bulguları sıklıkla geriler ve ciddi bir işlev kaybına yol açmaz. Yakınlmalar sinsi ya da ani başlangıçlı olabilir. İlk yakınma genellikle dinlenme sonrası belirginleşen topallamadır. Hasta başlangıçta bunun farkında değildir. Sabah sertliği geçtikten sonra hasta koştuğunda topallama belirginleşir. Eklemde şişlik, kızarıklık, ısı artışı da görülebilir. Ateş, yorgunluk, ve kilo kaybı gibi genel hastalık belirtileri nadiren görülür [3, 52-57].

Hastalığın akut epizodik dönemi dışında akut faz yanıtı genellikle belirgin değildir. Başlangıç döneminde üst ekstremit tutulumu ve yüksek sedimentasyon değeri olması, hastanın uzamış oligoartiküler forma değişebileceğinin belirleyicisi olabilir [59, 60]. Aktif artrit durumunda hafif anemi ve hafif lökositoz görülebilir.

Göz tutulumu bu grubun temel morbidite nedenidir. Çocukların ortalama %25-

30'unda sinsi başlangıçlı kronik ön üveit (iridosiklit) ortaya çıkmaktadır [61, 62]. ANA pozitifliği üveit için bir risk faktörüdür. Ülkemizdeki JİA hastalarında üveit sıklığı ve ANA pozitifliği Batı ülkelerinden bildirilen serilere göre daha azdır [21]. Oligoartiküler formda iridosiklit, EİA'daki ağırlı akut iridosiklitin aksine, sessiz ve sıklıkla da asemptomatik başlar. Tek veya her iki göz birlikte tutulabilir, hatta eklem bulgularının ortaya çıkışından önce üveit başlayabilir. Çoğu hasta hastalığının ilk beş yılı içinde iridosiklit geçirir. Göz bulgularının ağırlığı artritin klinik gidişi ile paralel değildir [61, 62]. Erken tanı konulup tedavi edilmezse band keratopati, katarakt ve ilerleyerek körlük gelişir. Ancak elimizde Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerdiği izlem sıklığına göre göz tutulma riski taşıyan çocukları önceden belirleme olanağı bulunmaktadır. Oligoartiküler formda iridosiklit sessiz seyredebileceği için hastanın görme ile ilgili yakınması olsun olmasın belirli aralarla biyomikroskop yardımıyla üveit taraması yapılması ana koşuldur [63].

Büyüme geriliği nadir olmakla birlikte tutulan eklemdeki hasarın şiddetine bağlı olarak ekstremiteler arasında uzunluk farkı görülür.

2.1.5.1.1. Uzamış (extended) oligoartiküler gidiş

Bu grup, başlangıçta oligoartiküler tipte eklem tutulumu olan fakat ANA pozitifliği ve üveiti olmayan hastalardan oluşur. İzlemede bu hastalar belli bir süre sonunda poliartiküler tutulumla dönüşür ve çoğunlukla da metotreksat tedavisine iyi yanıt verirler [2].

2.1.5.2. Poliartiküler Jüvenil İdyopatik Artrit

JİA'lı hastaların %30-40'nı oluşturan poliartiküler formda beş veya daha fazla eklem tutulumu görülür. Hastaların yaklaşık %75'ini kızlar oluşturur. Daha çok bir ile üç ve 8-10 yaşlarında görülür [2]. Hastalık RF (romatoid faktör) pozitif ve negatif olmak üzere iki alt gruba ayrılır [9]. Tüm JİA'luların %20-30'unu RF negatif hastalık oluştururken %5-10'unu RF pozitif hastalık oluşturur. RF negatif poliartrit sıklıkla erken çocukluk döneminde olmak üzere herhangi bir yaşta görülebilir. RF pozitif hastalık ise sekiz yaşından önce nadiren görülür. Her iki grupta da kızlar daha çok etkilenir. RF pozitif poliartiküler tip JİA, erişkin tip romatoid artritin çocuklardaki karşılığıdır. RF negatif olan hastaların ise %20'si erişkin sero-negatif romatoid artrite benzer. Her iki gruptaki hastalarda hafif ateş, hafif kilo kaybı ve

anemiye ait bulgu ve semptomlar görülür. Orta derecede hepatosplenomegali ve hafif düzeyde büyüme geriliği eşlik edebilir. Başlangıçta artrit genellikle simetriktir. Nadiren asimetrik poliartrit olarak başlayabilir. Bazı vakalarda birkaç eklem tutulumu şeklinde başlayıp izlemde poliartrit şeklini alır. Elin küçük eklem tutulumu (özellikle proksimal küçük eklemler ve metakarpofalangeal eklemler) ve el bileği eklemlerinin simetrik olarak tutulumu tipiktir. Daha az sıklıkta ayakların küçük eklem tutulumu görülür. Kalça, boyun, omuz, temporomandibuler eklem tutulumu füzyonlara, C1 ve C2 subluksasyonlarına ve buna bağlı spinal kord basısına bağlı semptomlara yol açabilir. Özellikle kalça tutulumu yüksek morbidite ile ilişkili bulunmuştur [2].

2.1.5.2.1. RF Negatif Poliartrit

En heterojen JİA alt grubudur. Hastaların bir kısmı asimetrik artrit ile erken yaşta prezente olması, kız egemenliği, ANA pozitifliğinin sık oluşu ve yüksek iridosiklit riski ile birlikte olması nedeniyle, tutulan eklem sayısı hariç, oligoartiküler JİA'yı taklit eder. Başka bir grup ise hem büyük hem küçük eklemlerin simetrik tutulumu , hastalığın okul çağında başlaması, artmış akut faz yanıtı ve ANA negatifliğinin olması ile erişkin başlangıçlı RF negatif romatoid artrit taklit eder. Bunun yanı sıra, bir grup RF negatif poliartrit hastası belirgin eklem şişliğinin eşlik etmediği ama tutukluk ve ağrının belirgin olduğu kuru sinovit ile başvurur. Bu grubun tedaviye yanıtı iyi olmamakla birlikte ESH normal veya yüksek olup eklem hasarı belirgin olabilir [52].

2.1.5.2.2. RF Pozitif Poliartrit

Bu grup tüm JİA'lı hastaların %5'ini oluşturur. Çoğunlukla sekiz yaşından büyük çocuklardır. Basınca maruz kalan yerlerde daha belirgin olmak üzere subkutan nodüller görülür. Histolojik olarak bu nodüller erişkin romatoid artritteki romatoid nodüllere benzer. Nodüller spontan olarak gerileyip tekrar ortaya çıkabilir. RF titresi yükseldikçe klinik izlemde nodül görülme olasılığı artar. Bazı hastalarda romatoid vaskülit kendisini alt ekstremitelerde ülseratif lezyonlar şeklinde gösterir. Bu durum romatoid faktör, immünglobulin ve immün komplekslerin damar duvarına oturması sonucu görülür. Eklemlerdeki yıkım ilerleyicidir ve çoğunlukla bir yıl içinde kalıcı deformite bırakır. Nadiren Felty sendromu ve Sjögren sendromuna ait bulgular eşlik edebilir. Bu hastaların

hemen hemen hepsinde RF, yaklaşık yarısında ANA pozitifdir [2].

Poliartiküler tip JİA'ya genellikle kronik enflamasyona bağlı olarak orta derecede kronik hastalık anemisi eşlik eder. Aktif hastalık dönemlerinde lenfadenopati ve hepatosplenomegali saptanabilir. Hastalığın aktivitesinin derecesine göre belirgin olarak büyüme gelişme geriliği görülebilir. Karaciğer enzimlerinde hastalığın aktivitesi ve kullanılan tedaviye bağlı olarak yüksek değerler görülebilir. Aktif hastalığın kontrol altına alınması ile enzim düzeyleri normale döner [2].

2.1.5.3. Sistemik Başlangıçlı Jüvenil İdyopatik Artrit

JİA'lı hastaların %10-20'sini oluşturan sistemik JİA alt grubu, aralıklı yüksek ateş ve diğer eklem dışı bulgularla karakterizedir. Görülme sıklığı kız ve erkeklerde eşittir [3, 52-57]. Hastalık genellikle dört yaşından küçük çocuklarda görülmekle beraber herhangi bir yaş grubunda görülebilir. Ateş günde bir veya iki kez 39,5 °C'ye kadar yükselir [2]. Ateş gün içinde sabah ve akşam olmak üzere iki kez pik yapar. Çoğu hastada ateşle birlikte vücudun herhangi bir bölümünde sıklıkla gövde ve proksimal ekstremitelerde pembe renkli, ateşin düşmesi ile beraber kendiliğinden sönen; bazen kaşıntılı olabilen tipik olarak maküler, ortası soluk, bir santimetreden küçük döküntüler ortaya çıkar. Hastalığın başlangıç dönemlerinde ateş pikleri tipik olmayabilir. Genellikle tedavi başladıktan sonra da karakteristik ateş pikleri görülür. Yorgunluk, irritabilite, uykuya eğilim ve kas ağrıları ateşin düşmesi ile gerileyen diğer sistemik bulgulardır. Bazen hastalık sırasında bir kısmında persistan artrit görüldüğü, çoklu eklem tulumunun olduğu, hem küçük hem de büyük eklemlerin tutulduğu poliartiküler tip gelişebilir. Eklem tutulumu başlangıçta oligoartiküler olmasına karşın zaman içinde hastalık çoğunlukla poliartiküler tipe dönüşür. Genellikle diz, dirsek, el-ayak bileği ve kalça eklemleri tulumu izlenir. Herhangi bir küçük eklem tutulumu da görülebilir [3, 52-57]. Kalça eklemi tutulumu genellikle bilateraldir ve yıkıcı eklem hasarı ile seyreder. Hareketsizlik, steroid kullanımı, kötü beslenme ve artmış sitokin düzeylerine bağlı olarak osteoporoz ortaya çıkar. Poliartrit ortaya çıktıktan sonra ateş ve döküntü atakları kaybolur. Bu durumda hastalığı poliartiküler formdan ayırt etmek güçleşir. Bazen hastalık ateş ve döküntü gibi sistemik semptomlar dışında herhangi bir klinik bulgu vermeden ataklar halinde tekrarlar. Bazen de tenosinovit, sinovyal kist, peritonit, miyokardit olmadan valvülit veya beraberinde miyokardit, pulmoner parankimal tutulum, santral sinir sistemi tutulumu,

renal tutulum, krikoaritenoid eklem tutulumuna bağlı olarak stridor ve lenfödem gibi daha nadir klinik belirtilerle karşımıza çıkar. Hastaların üçte birinde belirgin lenfadenopati ve/veya hepatosplenomegali görölür. Hastalığın aktif döneminde karaciğer enzimlerinde yükseklik saptanabilir. Hastaların %50'sinde plörezi ve perikardit görölür. Buna rağmen pek çok hasta asemptomatiktir. Perikardit ve miyokardit steroid tedavisine çok hızlı yanıt verir. Artrit bu semptomlara eşlik edebilir ya da haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir. Sistemik artriti olan hastalarda semptomların şiddeti daha belirgindir. Ancak ciddi ağrıların olduğu durumlarda malignite şüphesi dışlanmalıdır [2].

Sistemik JİA'lı hastalarda bazen $100.000/mm^3$ 'ü aşabilen lökositöz, belirgin sola kayma, akut faz değerlerinde, özellikle de ferritinde belirgin yükselme olabilir. Hastaların %40'ında kronik hastalık anemisi görölürken, hemen hemen tamamında ANA ve RF negatiftir [3, 52-57]. Yüksek sedimentasyon hızı ve süregelen enflamasyonun diğer bulguları eşliğindeki düşük ve hatta normal trombosit sayısı lösemi ve sepsis gibi farklı bir tanıyı ya da tüketim koagülopatisi ile komplike olmuş JİA'yı düşündürmelidir. Sistemik artriti olanlarda orta şiddette koagülopati sıktır. Ancak hastaların bir kısmında hastalığın erken döneminde makrofaj aktivasyon sendromu (MAS) gelişebilir. MAS yaşamı tehdit eden bir durumdur. Bu hastalarda trombositopeni, artmış fibrin yıkım ürünleri, artmış fibrin D-dimer, azalmış fibrinojen, uzamış protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı ile seyreden orta ya da ağır dissemine intravasküler koagölasyon tablosu tipik olarak görölür. Aynı zamanda azalmış eritrosit sedimentasyon hızı, ağır anemi, lökopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, albümin düşüklüğü ve hiponatremi görölür. MAS, poliartritli hastalarda da bildirilmiş olup non steroid al antiinflamatuvar ilaçlar, intramuskuler altın preparatları, sülfasalazin yanında EBV gibi enfeksiyöz ajanlar da suçlanmıştır. MAS'ın görölmesi için hastaların tipik başlangıç döneminde olması şart değildir. Hastalarda klinik izleminde kronik ateş, hepatosplenamegali, lenfadenopati, ensefalopati gözlenir. Kesin tanı için kemik iliği aspirasyonu ve doku biyopsilerinde hemofagositozun gösterilmesi yardımcı ise de artık bir mutlak koşul olarak sayılmamaktadır. Yapılan alışmalar sonucunda belirlenen MAS sınıflandırma ölçütlerine göre en belirleyici ölçüt yüksek ferritin düzeyi olup ayrıca trombosit ve fibrinojen değerlerinde düşüş ile AST (aspartat aminotransferaz) ve trigliserid değerlerinde yükselme parametrelerinden herhangi ikisinin daha bulunuşu hastanın MAS tablosunda olduğunu göstermeye yeterli bulunmuştur. Hasta henüz trombositopeniye

girmeden trombosit sayısındaki göreceli düşüş MAS için önemli bir uyarıcıdır [64].

Sistemik JİA'lı hastalarda üveit genellikle görülmez. JİA'ya ikincil gelişen AA tipi amiloidoz ise hastalığın önemli bir komplikasyonudur [2].

Bu hastalarda aktif hastalığa ve kullanılan kortikosteroide bağlı büyüme gelişme geriliği sıklıkla görülür. Ancak aktif hastalığın kontrol altına alınması ve gerilemesi ile normal büyüme yakalanabilir. Mortalite oranı Amerika'daki juvenil idyopatik artritli hastalarda %1 iken, sistemik JİA'lı hastalarda 15 yıllık yaşam oranı %86'yı geçmemektedir [2].

2.1.5.4. Entezit ile İlişkili Artrit

Durban sınıflamasına göre EİA tanımı kullanılan bu grup hastalar hem JİA hem de juvenil spondiloartropati özelliklerini taşımaktadır. Bu gruptaki çocuklar doğrudan ankilozan spondilit ya da enflamatuvar barsak hastalığına bağlı spondilartrit tablosu ile başlamayan ancak izlemde spondilartritlerden birine dönüşme olasılığı taşıyan olgulardır [2, 65].

EİA sıklıkla erkek çocuklarda ve altı yaşından sonra ortaya çıkar. ANA ve RF negatifliği olması, entezopati ve alt ekstremitte artrit veya artraljilerinin olması önemli özellikleridir. Hastaların %60'ında ise HLA-B27 pozitif olarak bulunmuştur [21, 65].

Entezopati, tendonların kemiğe yapışma yerindeki enflamasyon olup en sık aşil tendonunda görülür. Ayrıca plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yeri (topuk diken), tuberositas tibia, simfisiz pubis civarı, trokanterler etrafında siktir. Çocuklarda ilgili tendon bölgesinde belirginleşen ağrı ve duyarlılık ile ortaya çıkar. Ancak entezopati sadece juvenil spondiloartropatlilere özgü bir bulgu değildir [65].

EİA'da daha çok alt ekstremitte yerleşen, asimetrik ve oligoartiküler tipte eklem tutulumu görülürken hastaların yaklaşık yarısında dört veya daha az eklem tutulu kalır [53]. Kalça eklemi oligoartiküler JİA'ya göre çok daha sık etkilenir. Hastalık başlangıcında alt ekstremitte yerleşen, uzun süren artralji de klinik tabloya eklenebilir. Bu dönemde aksiyel iskelet sisteminde tutulum nadirdir. Hastalarda artritin ortaya çıkışını ateşli hastalıklar ya da travma tetikler [2]. Küçük eklem tutulumuna bağlı daktilit görülür. Bazı hastalarda

sakroiliak ve omurga eklem tutulumu sonucunda ankilozan spondilit tablosu ortaya çıkar [53]. Eklem tutulumu steroid olmayan antienflamatuvar ilaçlara çabuk yanıt verir. İzlemede artropati yineleyebilir ya da uzun süren tam veya parsiyel remisyonlar olabilir. HLA-B27 pozitifliği hastalığın seyrini etkileyen en önemli belirteçtir. HLA-B27 pozitifliği mevcut olan olgularda ankilozan spondilite dönüşme oranı yüksektir ve hastalık sık sık yineler [2]. Sakroileit varlığı, poliartiküler tutulum, yüksek sedimentasyon değeri ve ayak bileği artriti kötü prognoz göstergeleridir [66, 67].

EİA'lı hastaların yaklaşık %10-20'sinde akut semptomatik üveit görülür. Üveit, akut, ağrılı ve fotofobik iritis, sklera ve konjonktivanın belirgin kızarıklığı ile karakterizedir. Akut, tekrarlayıcı, bazen tek taraflı olabilen ön üveit durumunda gelişebilecek spondilit ve alt ekstremitelerin asimetrik büyük eklem artriti akılda tutulmalıdır. Ayak bileği, kalça, diz, metatarsofalangeal eklem tutulumu görülür. HLA-B27 pozitif olan hastalarda akut ön üveitin görülme olasılığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Hastalar tipik olarak semptomatik göz bulguları ile başvurdukları için periyodik olarak biyomikroskop ile sinsi iridosiklit taraması gerekli değildir [65].

2.1.5.5. Jüvenil Psöriatik Artrit

Genellikle 9-12 yaşları arasında başlar ve kız çocuklarında daha sık görülür. Olguların yarısında artrit cilt lezyonlarından önce ortaya çıkar. Tipik olarak küçük eklemleri tutan asimetrik bir oligoartrit ya da poliartrit şeklinde başlar. Distal interfalangeal eklem tutulumu sedef artritini düşündürür. Sıklıkla bir veya birkaç parmağın hem metokarpofalangeal hem proksimal interfalangeal hem de distal interfalangeal eklemi beraber tutularak 'sosis parmağı' denilen görüntü ortaya çıkar. Bu görüntü artrit yanında fleksör tenosinovit ile de oluşur. Hastaların %20-40'ında bu klinik tablo görülür. Etkilenen parmakta tırnakta çukurcuklar mevcuttur. Bazı hastalarda RF pozitif poliartiküler JİA'dakine benzer şekilde simetrik poliartiküler tutum vardır. Bazı hastalarda ise sakroileit ve spondilit görülür. Sakroileit sıklıkla tek taraflıdır. Aksiyel iskelet tutulumu erişkinlere göre daha az görülürken daha ileri dönemlerde ortaya çıkar [3, 52-57].

Sedefin deri bulguları olan sedef plakları karakteristik olarak eklemlerin ekstensör yüzlerine, saçlı deriye, umbilikal çukura, perineye yerleşir. Tırnaklardaki sedef bulguları olan

yüksük tırnak görünümü, subungal hiperkeratoz, onikoliz gibi değişiklikler artrit ile beraber olan sedef hastalarının %60'ında görülürken artrit olmayanların %30-40'ında rastlanır [2]. JPsA'nın göz tutulumu olan kronik ön üveit bu hastaların %17'sinde görülür ve bunların %60-70'inde de ANA pozitifdir [3, 52-57]. Bu yüzden üç ile altı ay ara ile biyomikroskop ile göz muayenesi gereklidir [63].

2.1.6. Tanı

Jüvenil idyopatik artrit tanısı klinik ölçütlere dayanılarak yapılmaktadır. Hastalığın özgün bir laboratuvar verisi bulunmamaktadır. Tanıda mutlaka her hastaya göz ön kamara muayenesi yapılmalıdır. JİA'da en büyük sıkıntı tanı konulmasından ziyade hastalık aktivitesinin nasıl değerlendirileceğidir. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ailenin ve çocuğun kendini nasıl hissettiği, aktif eklem sayısı, anemi düzeyi, trombosit sayısı, sedimentasyon hızı ve hekim değerlendirme skoru kullanılmakta ise de hiçbirinin aktiviteyi tam olarak ortaya koymadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. JİA'lı çocuklar için sağlık değerlendirme yöntemleri üretilmiştir. JAFAR (Juvenile Arthritis Functional Assesment Scala), JADAS (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), JAQQ (Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire) ve CHAQ (Childhood Health Assesment Questionnaire) testleri bulunmaktadır [68, 69]. Özellikle CHAQ testi yaygın olarak kullanılmaktadır. Türkçe'ye de uyarlanmıştır (Tablo 2) [70].

Tablo 2. Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Anketi [70]

Bu bölümde, çocuğunuzun hastalığının onun günlük yaşam faaliyetlerini nasıl etkilediğini öğrenmek istiyoruz. Bu sayfanın arkasına kendi görüşlerinizi ekleyebilirsiniz. Aşağıdaki soruları yanıtlarken, BİR ÖNCEKİ HAFTAYI GÖZ ÖNÜNE ALIN ve lütfen çocuğunuzun günlük hareket yeteneğini en iyi tanımlayan tek bir yanıt işaretleyiniz. Soruları yanıtlarken, SADECE HASTALIKTAN DOLAYI ORTAYA ÇIKAN GÜÇLÜKLERİ VE KISITLILIKLARI BELİRTİNİZ. Sorgulanan, çocuğunuzun yaşlarının da yapması beklenmeyen bir iş ise, lütfen "Uygulanamaz" kutusunu işaretleyiniz. Örneğin eğer çocuğunuz herhangi bir hareketi HASTALIK NEDENİ İLE DEĞİL DE yaşı küçük olduğu için yapmakta zorlanıyorsa, lütfen bunu "UYGULANAMAZ" olarak işaretleyiniz.

	Hiç zorlanmadan	Biraz zorlanarak	Çok zorlanarak	Yapamıyor	Uygulanamaz
Giyinme ve Kişisel Bakım					
Çocuğunuz					
Ayakkabı bağlarını bağlayabilmek ve düğmelerini ilikleyebilmek dahil, kendi başına giyinebiliyor mu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saçını yıkayabiliyor mu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Çoraplarını çıkarabiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
El timaklarını kesebiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ayağa Kalkma					
Çocuğunuz					
Alçak bir sandalyeden veya yerden ayağa kalkabiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yatağa girip çıkabiliyor veya bebek karyolasında ayakta durabiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yemek Yeme					
Çocuğunuz					
Tabağındaki eti kesebiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bir fincan ya da bardağı ağızına götürülebiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cips paketini açabiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yürüme					
Çocuğunuz					
Ev dışında düz yolda yürüyebiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Beş tane basamağı çıkabiliyor mu ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki işleri yapmak için çocuğunuzun genellikle kullandığı yardımcı alet ve cihazları lütfen işaretleyiniz:					
Baston	<input type="checkbox"/>	- Giyinmek için kullanılan aletler (düğme ilikleme aleti, fermuar çekme aleti, uzun saplı ayakkabı çekiç, vs.)			<input type="checkbox"/>
Yürüteç	<input type="checkbox"/>	- Çevresi kalınlaştırılmış kalem veya özel gereçler (çatal, kaşık, bıçak vs.)			<input type="checkbox"/>
Koltuk değneği	<input type="checkbox"/>	- Özel yapılmış veya desteklenmiş sandalye			<input type="checkbox"/>
Tekerlekli sandalye	<input type="checkbox"/>	- Diğer (lütfen belirtiniz)			<input type="checkbox"/>
Çocuğunuzun HASTALIĞINDAN DOLAYI başka bir kimsenin yardımına ihtiyaç duyduğu durumları işaretleyiniz.					
Giyinme ve kişisel bakım	<input type="checkbox"/>	- Yemek yeme			<input type="checkbox"/>
Ayağa kalkma	<input type="checkbox"/>	- Yürüme			<input type="checkbox"/>

Tablo 2. Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Anketi Devamı [70]

	Hiç zorlanmadan	Biraz zorlanarak	Çok zorlanarak	Yapamıyor	Uygulanamaz
Vücut Bakımı (Hijyen)					
Çocuğunuz					
Tüm vücudunu yıkayıp, kurulatabiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Banyo küvetinde yıkatabiliyor mu? (küvete girip, çıkabiliyor mu?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tuvalet veya lazımlığa oturup kalkabiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dişlerini fırçalayabiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saçlarını tarayıp fırçalayabiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Uzama					
Çocuğunuz					
Başının üzerindeki bir yerden ağır bir oyuncak kutusunu veya bir kitap alıp aşağı indirebiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Giyisi veya bir kağıt parçasını almak için yere eğilebiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bir kazağı başından aşağı geçirebiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Omuzlarının üzerinden geriye bırakmak için boynunu çevirebiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tutma					
Çocuğunuz					
Tükenmez kalem veya kurşun kalemle yazı yazabiliyor veya karalama yapabiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araba kapısı açabiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Önceden açılmış kavanoz kapaklarını açabiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Muslukları açıp kapayabiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bir kapıyı açmak için tokmağını çevirip, aynı zamanda kapıyı itebiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Faaliyetler (Aktiviteler)					
Çocuğunuz					
Ayak işleri görebiliyor, alışveriş yapabiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otomobile, oyuncak arabaya veya otobüse binip inebiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
İki veya üç tekerlekli bisiklete binebiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ev işlerini yapabiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koşup oynayabiliyor mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki işleri yapmak için çocuğunuzun genellikle kullandığı yardımcı alet ve cihazları lütfen işaretleyiniz:					
Yükseltilmiş tuvalet oturağı	<input type="checkbox"/>	- Küvet tutamaçları	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Küvet taburesi	<input type="checkbox"/>	- Uzanmak için uzun saplı aletle	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Kavanoz açacağı (önceden açılmış kavanozlar için)	<input type="checkbox"/>	- Banyoda kullanılan uzun saplı aletler	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Çocuğunuzun HASTALIĞINDAN DOLAYI başka bir kimsenin yardımına ihtiyaç duyduğu durumları işaretleyiniz.					
Vücut bakımı (Hijyen)	<input type="checkbox"/>	- Tutma ve açma	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Uzama	<input type="checkbox"/>	- Ayak işleri ve ev işleri	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
Ağrı: Çocuğunuzun hastalığından kaynaklanan ağrısının olup olmadığını öğrenmek istiyoruz. Geçen hafta içinde, sizce çocuğunuzun hastalığından kaynaklanan ne kadar ağrısı oldu? Ağrının şiddetini göstermek için aşağıdaki çizgi üzerine tek bir işaret koyarak değerlendiriniz.					
Ağrısız 0	-----				100 Çok şiddetli ağrı
Genel değerlendirme: Romatizmanın çocuğunuzun etkileyen tüm yönlerini gözden geçirip, onun ne derece etkilendiğini aşağıdaki çizgi üzerine tek bir işaret koyarak değerlendiriniz.					
Hiç etkilenmedi 0	-----				100 Çok etkilendi

2.1.7. Tedavi

Jüvenil idyopatik artrit tedavi edilmezse sakatlık, büyüme geriliği, eklem hasarı, kronik iridosiklit sonucu körlük, sistemik JİA ise çoklu organ yetmezliği ve ölüme kadar varabilen yıkıcı sonuçlara yol açar [67, 71-73]. JİA tedavisi bir ekip işidir. Bu ekipte çocuk romatoloğu, fizyoterapist, göz hekimi, ortopedist, çocuk psikiyatristi ve hasta ailesi yer almalıdır. Tedavinin amacı ağrının hafifletilmesi, hastalık aktivitesinin baskılanması ve kısıtlanan hareket açıklığının geri kazanılmasıdır. Birinci hedef klinik baskılanma olmakla birlikte kronik hastalıkta düşük hastalık aktivitesi de kabul edilebilir. Hastalık aktivitesi düzenli olarak (bir ile altı ay arası dönemlerle) izlenmelidir. İzlemede geçerliliği gösterilmiş hastalık aktivite ölçüm araçları kullanılmalıdır. Hastayla ilgili etmenler, hastalığı artıran durumlar ve ilaç riskleri, seçilecek hastalık aktivite ölçüm aracını ve tedavi hedefini etkileyebilir. Hasta ve ailesi bu süreçle ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.

Kullanılan tedavilere yanıtın değerlendirilmesinde pediatrik romatologlar tarafından yaygın olarak kullanılan Amerikan Romatoloji Birliği'nin (ACR) 'pediatrik çekirdek seti' kullanılır [74]. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde kullanılan bu altı çekirdekli seride en az üç veride %30 veya %50 düzelmenin olması aranır (Tablo 3) [74].

İzlemede hastada aktif artrit olmaması; ateş, döküntü, serozit, splenomegali veya yaygın lenfadenopati olmaması; aktif üveit olmaması; sedimentasyon ve C reaktif protein (CRP) düzeylerinin normal olması; sabah tutukluğunun 15 dakika ve/veya altında olması; hekim global değerlendirmesinde hastalık aktivitesinin olmaması durumunda hastalık, inaktif hastalık olarak değerlendirilmektedir. [3]

Tablo 3 Jüvenil İdyopatik Artritte Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi[74]

Ölçütler	<ol style="list-style-type: none">1. Aktif eklem sayısı2. Kısıtlı eklem sayısı3. Hekim genel değerlendirmesi (VAS)4. Ebeveyn/hasta genel değerlendirmesi (VAS)5. Fonksiyonel beceri (CHAQ skoru)6. ESH
ACR Pedi 30	Altı ölçütten en az üçünde minimum %30 iyileşme olması ve hiç bir ölçütte %30'dan fazla kötüleşme olmaması
ACR Pedi 50	Altı ölçütten en az üçünde minimum %50 iyileşme olması ve hiç bir ölçütte %50'den fazla kötüleşme olmaması
ACR Pedi 70	Altı ölçütten en az üçünde minimum %70 iyileşme olması ve hiç bir ölçütte %70'den fazla kötüleşme olmaması

Şu an için JİA'nın kesin bir tedavisi bulunmamaktadır [74]. Bunun yanı sıra hastalığın heterojen bir yapıda olması nedeni ile alt gruplar arasında tedavi algoritmaları değişiklik göstermektedir. Başlangıç tedavisi NSAİİ yanında metotreksat veya sülfasalazin gibi geleneksel DMARD'lara dayandırılır. Sistemik kortikosteroidler veya eklem içi steroid enjeksiyonları bu tedavilerle birlikte kullanılır. Özellikle poliartiküler veya sistemik JİA grubundaki bazı hastalar geleneksel DMARD'lara yanıtız ise biyolojik ajana ihtiyaç duyar [75, 76]. Son yıllarda erken agresif tedavinin tekli DMARD tedavisine üstünlüğünü gösteren çalışmalar yayınlanmıştır. ACUTE-JİA (Aggressive Combination Drug Therapy in Very Early Polyarticular Juvenile İdiopathic Arthritis) ve TREAT (The Trial of Early Aggressive

Drug Therapy in Juvenile İdiopathic Arthritis) çalışmalarında kombine metotreksat, glukokortikoid ve anti-TNF (Tümör Nekrozis Faktöre Karşı) tedavileri monoterapi ile kıyaslandığında hastalarda daha erken sürede inaktif hastalık erişimi sağladığı gösterilmiştir [77, 78].

2.1.7.1. Tedavide Kullanılan İlaçlar

2.1.7.1.1. Biyolojik Olmayan İlaçlar

2.1.7.1.1.1. Non Steroidal Antienflamatuvar ilaçlar

JİA tedavisinin temel ilaçlarındandır. En sık kullanılanlar ibuprofen, indometazin, tolmetin ve naproksen sodyumdur. Bu ilaçlar düşük dozda analjezik etki ile ağrıyı azaltırken, yüksek dozlarda antienflamatuvar etki gösterirler. Tedaviye başladıktan sonra bir ile üç gün içerisinde ağrının azalması şeklinde yanıt alınır. Bazı oligoartiküler JİA hastalarında tekli NSAİİ tedavisi ile klinik remisyona sağlanabilirken, diğer alt gruplarda tek başına yeterli olan bir ilaç grubu değildir. Yan etkilerine rağmen çocuklar tarafından kolay tolere edilirler. En sık gözlenen yan etkileri karın ağrısı ve baş ağrısıdır [79, 80]. Bir selektif COX-2 inhibitörü olan refekoksibin kalp krizi ve inme riskinde artışa yol açması nedeniyle üretici firma tarafından piyasadan çekilmesi üzerine bu ilaç tercih edilmemeye başlanmıştır [1].

2.1.7.1.1.2. Kortikosteroidler

Sistemik Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, yan etkilerinin fazla olması ve destrüktif eklem hasarını belirgin olarak önlememeleri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce toksik etkileri göz önünde bulundurularak kullanılmalıdır. Başlıca, JİA tedavisinde DMARD'lar etkilerini gösterene dek kısa dönem köprü tedavisi olarak kullanılırlar. Sistemik tip JİA grubunda steroidlerin oral ya da parenteral kullanımı sistemik bulguları belirgin olarak geriletir. Eklemdeki ağrı, şişlik, duyarlılık veya hastalıkla ilişkili kardit, hepatit, pulmoner hastalığa ek olarak ateş, kaşeksi ve anemi gibi bulgular steroid tedavisine anlamlı yanıt verirken, eklemlerdeki yıkıcı olaylar çoğunlukla devam eder. Sistemik steroidlerin kullanılmasına bağlı olarak büyüme geriliği, glukoz intoleransı, şişmanlık, kılınmada artış, osteopeniye bağlı patolojik kemik kırıkları ve vertebrada çökme, gözde

katarakt oluşumu, lipitlerde yükselme, yüksek tansiyon, immün baskılanma, psikişik durumda bozulma ve miyopati gibi yan etkiler görülebilir. Hastalık kontrol altına alındıktan sonra düşük doz veya gün aşırı doz sistemik steroid kullanımına bağılı gelişen bu yan etkilerin görülme sıklığı azaltır [2].

Eklem İçi Kortikosteroid Enjeksiyonları

NSAİİ'lere cevap vermeyen persistan oligoartrit tedavisinde sık kullanılan bir seçenektir. Eğer belirgin bacak uzunluk farkı, kas atrofisi ve eklem kontraktürü varsa; NSAİİ tedavisinin etkinliğini beklemek için süre kaybetmeksizin daha erken dönemde eklem içi enjeksiyon denenebilir. Oligoartiküler tip hastalıkta, tek eklem tutulumu ile kendisini gösteren büyük eklem tutulumunda eklem içi steroid kullanımı faydalıdır [1]. Bu amaçla uzun etkili steroidlerden özellikle triamsinolon heksasetonid kullanılmaktadır. Triamsinolon heksasetonid enjeksiyonunun en sık görülen yan etkisi ilacın eklem kapsülü dışına sızması ile oluşan cilt atrofisidir. İyatrojenik septik artrit potansiyel bir risk olabilir. Küçük eklemlere ise metil prednizolon asetat enjeksiyonu tercih edilir. Aynı ekleme yineleyen eklem içi steroid enjeksiyonu gerektiğinde aradan üç dört aylık bir sürenin geçmesi gereklidir [81, 82].

2.1.7.1.1.3. Hastalık Düzenleyici Antiromatizmal İlaçlar

Bu ilaçların analjezik ve antienflamatuvar etkileri hemen başlamaz. Bu gruptan sadece metotreksat ve sülfasalazin JİA tedavisi için FDA onayı almıştır. D-penisilamin, hidrosiklorokin ve azatioprinin yapılan klinik çalışmalarda JİA tedavisinde plaseboya üstünlük göstermemesi üzerine artık çocuk romatologları tarafından JİA tedavisinde kullanılmamaktadır.

Metotreksat

JİA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve yan etkileri oldukça az gözlenen uzun etkili bir ilaçtır [83]. Bir antimetabolit olan metotreksat, dihidrofolat redüktaz enzimine geri dönüşümlü bağlanarak onu inaktive eder. Sonuç olarak protein sentezi bozulur ve artritlik süreçte rol alan enflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarında inhibisyon sağlanmış olur [1]. Düşük dozlarda interlökin-1 yapımını ve birçok hücreyel işlevleri engelleyerek antienflamatuvar etkinlik göstermektedir. Ağızdan, deri altı ya da kas içi verilebilir. Çoğu hasta tedaviye başlangıcın ilk iki üç haftasında yanıt verir. Ancak tedaviye yanıt bazen uzun

sürebilir. Boş mideye alındığında hızlı emilir. Haftalık dozlar halinde kullanılan metotreksatın en önemli yan etkileri karaciğer ve kemik iliği üzerinedir [84]. Bu yüzden iki üç aylık aralarla tekrar edilecek karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı ile yan etkilerin izlenmesi gerekmektedir. Kemik iliği üzerindeki etkilerini azaltmak, bulantı, mukozit, orta derecede saç dökülmesi gibi yan etkileri kontrol etmek için 1 mg/kg/gün folinik asit veya folik asit eklenmesi önerilmektedir [2]. İlaça bağlı pulmoner toksisite ise genellikle tedavinin ilk iki yılı içinde gelişir. Enfeksiyon bulgusu olmaksızın gelişen akut solunum yetmezliği, ateş ve öksürük ile karakterizedir. metotreksat pnömonisi şüphesi olduğunda ilaç hemen kesilmelidir. Yüksek doz kortikosteroid ile genel destek tedavisi uygulanabilir, ventilasyon desteği de gerekebilir. Düşük doz haftalık metotreksat tedavisinin malignite riskini artırdığına dair kesin bilgi yoktur [1].

Sülfasalazin

Bir sülfanamid olan sülfapiridin ile bağlanmış salisilat analogudur. Bu sebeple hem antibakteriyel hem de antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Sülfasalazinin JİA tedavisinde etkinliği yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. FDA onaylı bu ilaç, erişkin spondiloartropati tedavisinde etkinliğinin gösterilmesinden yola çıkılarak EİA tedavisinde de kullanılmaktadır. İştahsızlık, döküntü ve karın ağrısı gibi yan etkiler nedeniyle ilaç kesilmek zorunda kalınabilir. Tedavinin başlangıcında, BUN (kan üre nitrojeni), tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Ayrıca glukoz 6 fosfat dehidrogenaz (G6PD) seviyeleri göz önüne alınmalıdır. Tedavi boyunca tam kan sayımı ilk üç ay içinde iki haftada bir, daha sonra altı aya kadar altı haftada bir değerlendirilir. Karaciğer fonksiyon testlerine altı hafta arayla bakılır. Uzun dönemde bu tetkikler üç ay ara ile değerlendirilir. Yan etkiler doz bağımlıdır ve tedavinin ilk altı ayı içinde ortaya çıkar ve geri dönüşümlüdür. Makülopapüller döküntü, fotosensitivite, ürtiker, eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu bildirilmiştir. Vücut salgılarında turuncu renk değişikliğine yol açabilir [85, 86].

Leflunomid

Bir ön ilaç olan leflunomid barsak submukozası ve karaciğerde aktif metaboliti olan A77-1726'ya dönüşerek etki gösterir. Dihidroorotat dehidrogenazı inhibe ederek de-novo primidin sentezi engellenir ve hücre döngüsü G1 fazında duraklamasına yol açarak hücre ölümü başlatır. Aynı zamanda tirozin kinazı, lökosit adezyonunu inhibe eder ve serum

metalloproteinaz aktivitesini azaltır [4].

Leflunomid, 40 kilogramın altındaki çocuklarda aktif metabolitinin yeterli serum konsantrasyonuna ulaşamaması nedeniyle FDA onayı alamamıştır [1].

Karın ağrısı, dispepsi, iştahsızlık, diyare, gastrit gibi gastrointestinal sisteme ait yan etkiler, alerjik döküntü, düzeltilebilir alopesi, ılımlı kilo kaybı, karaciğer enzimlerinde yükselme erişkinlerde bildirilmiş doza bağlı ılımlı yan etkilerdir. Çocuklardaki yan etkiler ise karaciğer enzimlerinde geçici artış, karın ağrısı, bulantı, diyare, baş ağrısı, oral ülserler, alopesidir. Bu belirtiler doz bağımlıdır.

Teratojenik bir ilaçtır. Yarılanma ömrünün çok uzun olmasından dolayı ciddi yan etki gelişen hastalarda kolestimamin ile eliminasyon işlemi uygulanmalıdır. Emzirme kontrendikedir[4].

Siklosporin A

Fungal kökenli bir siklik peptid olan siklosporin, bir makrolid antibiyotiktir. Kalsiyuma bağımlı interlökin-2 (IL-2) üretimini engeller. Sitoplazmaya geçerek reseptörü olan siklofiline bağlanarak kalsinörin enziminin aktivitesini ve bu yolla nükleer faktör kapa-beta aktivasyonunu engeller. Böylece IL-2, interlökin-4 (IL-4), INF-gama, TNF-alfa gibi sitokinlerin gen transkripsiyonlarını inhibe eder. Bu sayede T lenfosit proliferasyonu da engellenir[4].

JİA tedavisinde başlıca kullanım alanı sistemik başlangıçlı hastalığın en ağır komplikasyonlarından biri olan ‘makrofaj aktivasyon sendromu’ dur.

Erişkin romatoid artrit (RA) yararlı bir ilaç olmasına rağmen JİA’nın eklem bulgularının tedavisinde etkinliğini gösteren randomize kontrollü bir çalışma yoktur.

Nefrotoksisite en önemli yan etkisidir. Hipertansiyon, hepatotoksisite, tremor, mukozit, bulantı, kusma sık görülen yan etkileridir. Hipertrikoz, parestezi, gingival hiperplazi nadiren görülür. NSAİİ kullanımı ilacın toksik etkisini artırabilir. Greyfurt suyu ile beraber alınmamalıdır [1].

2.1.7.1.2. Biyolojik İlaçlar

2.1.7.1.2.1. TNF-alfa Karşıtları

JİA patogeneğinde önemli rolü olan TNF-alfa, hem serumda hem de sinovyal sıvıda yüksek oranda bulunur. Aynı zamanda çözünebilir TNF reseptörlerinin serum seviyesinin hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Etanersept

Etanersept, insan rekombinant çözünebilir TNFp75 reseptörü ile IgG1 Fc kısmının füzyon proteindir. Yarılanma ömrü ortalama dört gün olup subkutan yol ile uygulanır. Başlangıçta 0,4 mg/kg/doz haftada iki kez uygulanmış olup haftada bir aynı total doz uygulaması ile benzer etkinlik sağlanmıştır. Maksimum doz haftalık 50 mg olarak belirlenmiştir. RA'lı erişkinlerde nispeten dengeli konsantrasyona ortalama iki hafta içinde ulaşmıştır. 2000 yılında yayımlanan etkinlik raporundan sonra ilacın JİA'lı hastalardaki kullanımını artmıştır. Kuzey Amerika ve Avrupa'da iki yaş ve üzeri poliartiküler JİA'lı çocuklar için endikasyon alınmıştır. Avrupa'da 12 ile 17 yaş arası psöriatik artritli veya EİA'lı çocuklarda etkinliği kanıtlanmıştır. FDA tarafından 1999 yılında çocuklarda poliartiküler JİA'da kullanımını için onay almıştır. Tedaviye başlamadan önce ve izlemde aktif ve latent TBC (tüberküloz) taraması yapılmalıdır. Klinik iyileşme üçüncü veya dördüncü dozdan sonra izlenmektedir. Başlangıçta her ay sonrasında üç ile altı ay aralıklarla hastalığın gidişatına göre izlem planlanmalıdır. Hastalara bir ile üç ay ara ile karaciğer fonksiyon testleri, albümin ve hemogram takibi yapılmalıdır [4, 87, 88].

Plasebo kontrollü çalışmalarda üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarında ve enjeksiyon yapılan bölge reaksiyonlarında artış saptanmakla beraber bu semptomlar genellikle hafiftir. Enjeksiyon uygulanan bölgeye ait reaksiyonlar topikal steroid uygulaması ile tedavi edilebilir. Bununla beraber ilacın piyasaya çıkmasından sonra birçok alışılagelmemiş yan etki bildirilmiştir. Bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, granümatöz enfeksiyonlar yakından izlenmelidir. Varisella virüs maruziyeti bulunan hastalar etanerseptte devam etmemeli, varisella zoster immünglobulin ile profilaksi açısından

değerlendirilmelidir. Canlı aşı uygulamaları da kontrendikedir. Ancak metotreksat ve etanerseptin beraber kullanımı ile Kızamık Kızamıkçık Kabakulak (KKK) aşısına karşı serokonversiyon oranında azalma bildirilmiştir. Nadir olmakla birlikte bazı yan etkiler bildirilmiştir. Etanersept kullanımı ile birlikte hastalarda mizaç değişikliği, kilo alımı, otoimmün hepatit, timusta büyüme, steril kolesistit, tüberküloz üveit, makrofaj aktivasyon sendromu, sistemik ya da ilaçla tetiklenen lupus, cilt döküntüsü, vaskülit, diyabetes mellitus bildirilmiştir [4, 89, 90].

İnfliksımab

İnfliksımab, kimerik insan/fare anti-TNF etkili monoklonal antikorudur. Hücre yüzeyindeki tüm TNF-alfa reseptörlerini bağlar. Etanerseptten farkı, hem hücrede çözünmesi hem de hücre üzerindeki reseptörleri etkilemesidir [1]. Granümatöz enflamatuvar hastalıklarda ve üveitte infliksımabın etanerseptten daha etkili olduğu görülmüştür. Bununla birlikte infliksımab kullanan hastalarda bildirilen TBC vaka sayısı etanerseptte göre daha fazla saptanmıştır. Var olan granülomun destabilizasyonu bu durumun nedeni olabilir. Bu nedenle hastalar tedaviye başlamadan önce ve izlemde aktif ve latent TBC taraması yapılmalıdır. İntravenöz yolla infüzyon şeklinde uygulanır. İnfüzyon reaksiyonları alerjik reaksiyonlara yol açabilecek şiddette olabilir. Bu yüzden ilaç uygulaması yakın izlem altında yapılmalıdır. Bu durumu önlemek amacıyla difenhidramin ve asetaminofen ile premedikasyon verilebilir. Klinik yanıtı göre doz sıklığı değişiklik gösterir. Çocuklarda başlangıç dozu 6 mg/kg'dır. Dozlar sıklıkla artış gerektirir ve 20 mg/kg'a kadar artırılabilir. İnfliksımaba karşı antikor gelişimini engellemesi bakımından metotreksat ile beraber uygulaması önerilmiştir [91]. Kesin olmamakla beraber bu antikorlar tedavinin etkinliğini azaltmaktadır. Başlangıçta her ay, takibinde üç ile altı ay ara ile klinik yanıtı göre izlem planlanmalıdır. İzlemde karaciğer fonksiyon testleri, albümin ve hemogram kontrolü yapılmalıdır [4].

Adalimumab

Adalimumab, TNF-alfa'ya karşı üretilmiş bir insan monoklonal antikorudur ayrıca sitotoksik özelliktedir. İnfliksımaba göre daha az immünojenik, daha uzun yarı ömürlüdür. Subkutan yol ile uygulanır. Yarı ömrü ortalama iki haftadır. Çocuklarda önerilen başlangıç

dozu iki haftada bir 24 mg/m² dir. Tedaviye başlamadan önce ve izlemde aktif ve latent TBC taraması yapılmalıdır. Diğer anti-TNF ajanlara göre etkisi daha erken dönemde başlar. Enjeksiyon yapılan bölgede reaksiyonlar gözlenebilir. Metotreksat ile beraber kullanılması RA tedavisinde etkinliği artırır. Başlangıçta her ay takibinde üç ile altı ay ara ile klinik yanıtı göre izlem planlanmalıdır. Hastalar bir ile üç ay ara ile karaciğer fonksiyon testleri, albümin ve hemogram takibi yapılmalıdır [4, 92, 93].

Lovell ve arkadaşları tarafından 2008 yılında yapılan bir çalışmada 14 hastada adalimumab ile ilişkili olabilecek ciddi yan etkiler bildirilmiştir. Bu hastaların yedisinde bronkopnömoni, HSV (Herpes Simpleks Virüs) enfeksiyonu, herpes zoster, viral enfeksiyon, farenjit gibi enfeksiyonlar bildirilmiş olmakla birlikte 12 hasta yan etkiler nedeniyle tedaviye devam etmemiştir. Ölüm, demiyelizan hastalık, fırsatçı enfeksiyon, malignite, lupus benzeri reaksiyonlar, tüberküloz bildirilmemiştir. Hastaların %16'sında anti-adalimumab antikollarına yönelik pozitiflik saptanmıştır [93].

2.1.7.1.2.2. İnterlökin-1 ve İnterlökin-6 Karşıtları

Anakinra

İnsan rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir. IL-1 reseptörüne bağlanarak, IL-1 aktivitesini azaltır. Yarılanma ömrü dört ile altı saattir. Günlük subkutan yolla 1-2 mg/kg uygulanır. Maksimum günlük dozu 100 mg'dır. Sistemik JİA'lı bazı vakalarda, kriyopirin ilişkili periyodik sendrom (CAPS)'da, IL-1 reseptör antagonisti defektinde (DIRA) tedaviye yanıt olması pediatrik kullanımına kanıt sağlamıştır. Genellikle iki hafta içerisinde iyileşme gözlenir. Başlangıçta aylık takibinde üç ayda bir izlem önerilir. İzlemde mutlak nötrofil sayısına dikkat edilmelidir [4].

Anakinra kullanımı ile ilgili ciddi bir yan etki bildirilmemiştir. Enjeksiyon bölgesinde eritem ve kaşıntı ile seyreden döküntü en sık yan etkidir. İlk dört hafta içinde görülür ve sonrasında sıklığı azalır. Soğuk uygulama yapılabilir. Anti-TNF ajanların aksine şimdiye kadar anakinra ile ilişkili fırsatçı enfeksiyon bildirilmemiştir. Ancak yine de hastalar tedavi öncesinde TBC açısından değerlendirilmelidir [4].

Metotreksat ile kullanımını güvenli olmakla birlikte JİA tedavisinde etanersept ile beraber kullanılması enfeksiyon riskinde artışa yol açmıştır.

Retrospektif bir çalışmada, sistemik JİA ile izlenen anakinra ile tedavi edilen 46 hastadan üçünde ciddi enfeksiyon geliştiği bildirilmiştir [94]. Yine 35 hastalık retrospektif bir çalışmada bir hastada makrofaj aktivasyon sendromu geliştiği diğerinde de EBV enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir. Retrospektif çalışmaların her ikisinde de hastaların büyük bir kısmının aynı zamanda kortikosteroid tedavisi de aldığı bildirilmiştir [4].

Kanakinumab

Kanakinumab IL-1 β 'yü hedef alan, insan IgG1 κ monoklonal antikorudur. IL-1'in izoformu gibi davranıp molekülün etkinliğini azaltır. Sistemik JİA'lı hastalarda 7,5 mg/kg/gün maksimum 300 mg olacak şekilde dört hafta ara ile subkutan yol ile kullanımı uygundur. Hastalar hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri ile başlangıçta aylık sonrasında üç ay ara ile izleme alınmalıdır.

Kanakinumab ile tedavi edilen sistemik JİA'lı 261 hastayı içeren iki randomize çalışmada, en sık bildirilen yan etki enfeksiyonlardır. Ancak enfeksiyon oranı plasebo grubundada benzer oranda bulunmuştur. Pnömoni, varisella, ürosepsis, gastroenterit, kızamık bildirilen enfeksiyonlar arasında yer alır. Ayrıca ikisi ölen MAS'lı yedi olgu bildirilmiştir. Bu mortalite oranı sistemik JİA ile benzerlik gösterir. Bunun yanı sıra nötropeni, trombositopeni ve karaciğer transaminazlarında yükselme, nadiren enjeksiyon bölgesinde gelişen reaksiyonlar, kanakinumaba karşı antikor gelişimi gözlenebilir.

Rilonasept

İnsan dimerik füzyon proteinidir. IL-1 molekülüne bağlanarak, IL-1 sinyalini inhibe eder. Yarı ömrü bir haftadır. Subkutan yol ile uygulanır. Klinik yanıt hızlıdır. Çift kör olarak yapılan plasebo kontrollü 21 sistemik JİA'lı hastada rilonasept tedavisine iyi yanıt alınmıştır. Hastalara verilen ilaç dozu 2,2 mg/kg/hafta ve 4,4 mg/kg/hafta olacak şekilde düzenlenmiştir.

Yapılan alışmalar sonucunda hastalarda enjeksiyon bölge reaksiyonları, karaciğer transaminazlarında, total kolesterol, HDL, LDL, total trigliserid seviyelerinde artış gibi yan etkiler bildirilmiştir.

Tedavinin ikinci ve üçüncü ayında serum lipid düzeyi kontrol edilmeli, hemogram ve karaciğer transaminazları başlangıçta aylık takibinde üç ayda bir takip edilmelidir. Tedavi protokollerine girmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Tosilizumab

Monoklonal IL-6 reseptör antikorudur. IL-6 reseptörüne bağlanarak, IL-6 ile IL6R bağlantısını bloke ederek etki gösterir. Sistemik başlangıçlı JİA' nın ve poliyartiküler JİA' nın tedavisinde IL-6 önemli bir hedefdir. alışmalar sistemik başlangıçlı JİA' lı hastalardaki ateş yükseklikleri, trombositoz ve eklem bulguları ile IL-6 düzeyleri arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Tosilizumab IL-6'yı nötralize ederek bu etkileri ortadan kaldırır. İki haftada bir intravenöz yolla 4-12 mg/kg/gün uygulanması önerilir. 8 mg/kg/gün on dört gün ara ile üç defa uyguladıktan sonra yarılanma ömrü ortalama 10 güne ulaşır.

Sistemik JİA tanılı 56 olguda yapılmış olan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmanın sonucunda, başlangıçta hastaların %91'inde tedavi yanıtı gözlenmiştir. Daha sonra randomizasyona alınan hastaların 12 hafta sonra yapılan değerlendirmelerinde ilaç alanların %80'inde, almayanların ise %17'sinde ACR Pedi 30 yanıtı gözlenmiştir. Aynı çalışmanın uzatma fazında hastaların %90'ında ACR Pedi 70 yanıtı ve %98'inde sistemik bulguların kaybolduğu gözlenmiştir.

İlaça bağlı görülen en sık yan etki, üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit ve gastroenterit olmakla birlikte bir hastada tosilizumab ile ilgili anaflaktik reaksiyon bildirilmiştir.

2.1.7.1.2.3. T Hücre ve B Hücre Hedef Alan Tedaviler

Abatasept

Aktive T lenfositlerindeki CD28-CD80/86 interaksyonunu ve kostimülasyonunu bloke ederek etki gösteren bir immün modülatördür. Altı yaş ve üzerindeki poliartiküler JİA'lı hastalarda kullanılmak üzere FDA onayı alan bir moleküldür.

Yapılan çok merkezli, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada en az bir TNF karşıtı ilaç kullanılmış olup tedaviye dirençli olgular seçilmiştir. Abatasept verilen hastaların altıncı aydaki değerlendirmelerinde alevlenme hızının daha azalmış olduğu ve diğer gruba göre tedaviye yanıtlarının daha iyi olduğu görülmüştür.

Bildirilen yan etkiler arasında kanser gelişimi, TBC enfeksiyonu yer almamıştır. Bir hastada multipl skleroz gelişimi saptanmıştır.

Rituksimab

Pre-B ve matür B hücrelerinde bulunan CD20 reseptörüne bağlanarak etki gösteren insan monoklonal antikorudur. Rituksimab, B hücre apoptozisini indükleyerek, kompleman bağımlı ve antikor bağımlı hücrel sitotoksiteyi baskılayarak dolaşımdaki B hücre sayısını azaltarak etki gösterir. Plazma hücresi üzerine etkisi olmadığı için antikor üretimi tamamen azalmaz. [2, 4]

Rituksimabın JİA hastalarında kullanımı ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır. Tedaviye dirençli poliartiküler JİA tanılı 55 hastanın rituksimab ile tedavisi sonucunda hastalık aktivitesinde düzelme bildirilmiştir.

İnfüzyon reaksiyonlarına yola açabileceği için tedavi öncesi premedikasyon yapılması önerilir. İmmünglobulin seviyelerinde azalma çocuklarda erişkinlere göre daha sık izlenmektedir. Ciddi, fırsatçı enfeksiyon varlığında uygulanmamalıdır. Hepatit B taşıyıcısı olan bireylerde kullanımı kontrendikedir. Hastalar viral enfeksiyonlar açısından yakın izlenmelidir. Rituksimab kullanımı sonrasında parvovirüs, varisella zoster virüsü (VZV), sitomagalovirüs (CMV), enterovirüse bağlı enfeksiyonlar bildirilmiştir. Tedavi öncesi

hastaların meningokok, pnömokok ve influenza aşıları mutlaka yapılmalıdır. [2, 4]

2.1.7.2. Fizyoterapi ve Destek Tedavi

Jüvenil idyopatik artrit tedavisinde ilaç tedavisi tek başına yeterli olmamaktadır. Medikal tedavi ile eş zamanlı olarak mutlaka fizyoterapi de uygulanmaktadır. Hastanın etkilenen eklemlerine uygulanan aktif ve pasif egzersizler yanında deformitelerin oluşmasını engellemek ya da var olan deformiteleri düzeltmek amacı ile atelleme yapılır. İleri hareket kısıtlılığı oluşmuş ise ortopedik tedavi devreye girer ve özellikle kalça ve diz eklemlerine artroplasti, osteotomi veya yumuşak doku serbestleştirilmesi gibi girişimler uygulanabilir.

[2, 3]

JİA'lı hastalarda sağlıklı yaşlıları ile karşılaştırıldığında daha yüksek sıklıkta depresyon, anksiyete, yorgunluk ve uyku bozukluğu görülmüştür. Bu sebeple JİA'lı çocukların psikososyal açıdan dikkatli izlenmeleri gerekmektedir. Multidisipliner yaklaşım bu çocukların yaşam kalitesini iyileştirmek için ön koşuldur. [95-97]

2.1.8. Jüvenil İdyopatik Artritte Üveit

JİA ile ilişkili üveit çocukluk çağı üveit vakalarının %20-40'ını oluşturur. JİA'ya eşlik eden kronik üveit, çocukluk çağı üveitlerinin en sık nedenlerinden bir tanesidir. JİA'nın subtipi, artritin erken yaşta başlaması, üveitin artritlen önce başlaması, ANA pozitifliği, RF negatifliği ve kız cinsiyet üveit gelişimi açısından risk faktörleridir. [4]

Jüvenil idyopatik artritte üveit tipik olarak asemptomatik, sinsi seyirli, non-granüloamatöz bir ön üveit şeklinde karşımıza çıkar. Gözde kızarıklık, ağrı, fotofobi yapmaz; komplikasyonlar gelişinceye kadar görme keskinliğini etkilemez. Bu yüzden JİA'lı hastalarda üveit gelişimi açısından risk faktörleri göz önünde bulundurularak rutin tarama ve periyodik muayene planlanmalıdır. (Tablo 4) [3]

Tablo 4 JİA'nın ILAR Sınıflaması Temel Alınarak Hazırlanan İzlem Hedefleri [3]

JİA Sub grubu	ANA	Başlangıç Yaşı	Hastalık Süresi	İzlem Sıklığı
Oligoartiküler Tip	+	<7 yaş	<5 yıl	3 ay
RF (-) Poliartrit				
Psöriatik Artrit				
Sınıflandırılmayan Artrit				
	+	<7 yaş	>4 yıl	6 ay
	+	<7 yaş	>7 yıl	12 ay
	+	>6 yaş	<3 yıl	6 ay
	+	>6 yaş	>2 yıl	12 ay
	-	<7 yaş	<5 yıl	6 ay
	-	<7 yaş	>4 yıl	12 ay
	-	>6 yaş	Uygulanmaz	12 ay
Entezit ile ilişkili Artrit		Uygulanmaz	Uygulanmaz	12 ay
RF Pozitif Poliartrit		Uygulanmaz	Uygulanmaz	12 ay
Sistemik Artrit		Uygulanmaz	Uygulanmaz	12 ay
Üveiti Olan Herhangi Bir Hasta		Uygulanmaz	Uygulanmaz	Üveitin seyrine göre

2.2. Maliyet Hesaplama Çalışmaları

Bir sağlık ekonomisi analizi çeşitli yönlerden yapılabilir. Çoğu durumda bu analiz toplumsal açıdan ya da sadece paranın çıktığı kişi veya kurum açısından yapılır [98]. Toplumsal bir bakış açısıyla değerlendirilir ise bütün maliyetler sağlık sektöründeki doğrudan maliyetler, üretim kayıplarına bağlı dolaylı maliyetler ve resmi olmayan bakımın maliyetlerinin hesaplanması gerekir. Ödemeyi devlet, sigorta şirketi, hasta ve hasta yakını yapabilir. Seçilen açığa bağlı olarak maliyet analizinin sonucu değişebilir.

JİA'nın ekonomik yükünü hesaplamayı amaçlayan bir çalışmada, 155 JİA'lı çocuk (ortalama yaş: 10), 181 kronik hastalığı olmayan çocukla (ortalama yaş:10,5) iki yıl boyunca izlenmiştir. Artriti olan çocukların yıllık tıbbi bakım, hastaneye yatış, ilaç maliyeti - doğrudan maliyet- ortalama 3002 Kanada doları olarak hesaplanırken; karşılaştırma grubunun yıllık doğrudan maliyeti 1325 Kanada doları olarak hesaplanmıştır. Her iki grup arasındaki doğrudan maliyet farkının asıl kısmını tıbbi maliyet oluşturmuştur [99]. Başka bir çalışmada 215 JİA'lı hasta hastalık başlangıcından sonraki 17 yıl retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Toplam maliyetin %45'ini doğrudan maliyet (sağlık bakımı servislerinin kullanımı, ilaç, uzman hekim, hastane masrafları dahil) oluşturmuştur. Araştırmacılar ortalama yıllık maliyeti 3500 Euro olarak hesaplamıştır. En yüksek maliyet 17000 Euro ile aktif RF pozitif poliartritli hastalarda bulunurken, bunu 11000 Euro ile uzamış oligoartiküler tip JİA izlemiştir. En düşük maliyet ise 2700 Euro ile persistan oligoartiküler tip ve 1500 Euro ile aktif EİA olarak tespit edilmiştir. Geç başlangıçlı artritlerin EİA grubunda yer alması maliyetin daha düşük hesaplanmasını açıklayabilir [100].

2.3. Maliyetler

Maliyet analizlerinde çalışmalar genellikle doğrudan ve dolaylı maliyetler olarak ele alınmaktadır.

Doğrudan Maliyet: Tıbbi ve tıbbi olmayan maliyetler olarak ikiye ayrılır. Doğrudan tıbbi maliyet; hekim, yardımcı sağlık personeli, fizyoterapist vizite ücretleri, laboratuvar testleri, radyolojik görüntüleme yöntemleri, ilaç giderleri, hastaneye yatış masrafları, atel ya da alçı giderlerini kapsar. Doğrudan tıbbi olmayan maliyet; sağlık merkezine ulaşım ücretleri, gerekli ise konaklama için yapılan harcamaları, hastalıktan dolayı evde ya da okulda yapılan değişikliklere ait giderleri, bakıcı ve yardımcı masraflarını içerir.

Dolaylı Maliyet: Ebeveynlerin ve hastaların hastalık nedeniyle iş gücü ve maaş kayıplarını, malulen emeklilik nedeniyle oluşan ekonomik yükünü tanımlar.

İş gücü kaybının mali etkisinin ve erken morbiditenin saptanmasındaki güçlükler nedeniyle çocuk hastalarda dolaylı maliyetler, erişkinlerde yapılmış çalışmalara göre daha

zor hesaplanmaktadır.

3. GEREK VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma retrospektif tipte hastalık maliyet çalışmasıdır.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırmamız, Mart 2016 – Eylül 2016 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı'nda yürütülmüştür.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme/Çalışma Grupları

Evren: Çocuk Romatoloji polikliniğine son başvuru tarihi Mart 2015-Mart 2016 arası olan ve uluslararası Edmonton 2001 kriterlerine göre JİA tanısı ile en az bir yıllık izlemi olan 18 yaş altı çocuklar araştırmanın evrenini oluşturmaktadır (n=123).

Örneklem Büyüklüğü: Örnek büyüklüğü hesaplanmamış olup Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Romatoloji Polikliniğine Mart 2015- Mart 2016 tarihleri arasında başvuran, verileri tam olarak sağlanan, JİA tanısıyla en az bir yıllık izlemi olan 18 yaş altı tüm çocuklara ulaşılması hedeflenmiştir. JİA dışında başka bir kronik hastalığa sahip olan hastalar, inaktif hastalıkta olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Dosya verileri eksik olan (n=9) ve dış merkezde tanı alıp polikliniğimizde takibi yapılan (n=8) toplamda 17 hasta çalışma dışı bırakılmış olup, 106 çocuk hastanın verileri değerlendirilmiştir.

3.4. Çalışma Materyali

Çalışmada kullanılan klinik veriler Çocuk Romatoloji Bilim Dalı arşivinde bulunan hasta dosyalarından ve maliyet verileri ise hastane otomasyon sisteminden temin edilmiş olup her hasta için sosyodemografik ve klinik özelliklere ait hasta veri formu, hasta ilaç formu ve hastaya ait yıllık tıbbi maliyet formu doldurulmuştur. Ek-1'de sunulmuştur.

Çalışmamızda JİA'ya özgül sağlık değerlendirme ölçütlerinden JAQQ skorlamasına yaklaşımda bulunularak JİA hastalarında biyolojik ajan kullanımının maliyet etkililiği

değerlendirilmiştir. Bu test, kaba motor fonksiyonlar, ince motor fonksiyonlar, psikososyal fonksiyonlar ve sistemik semptomlar olmak üzere 74 maddeden oluşan dört farklı boyutta sınıflandırılmıştır. Bu dört boyuta bir ağırlık skalası eklenmiştir. Her bir maddeye yanıt bir ile yedi arasında değişen Likert tipi zorluk skalası ile puanlanmış olup, 'bana ya da çocuğuma uygun değil seçeneği (0)' de bulunmaktadır. Her bir boyut için, en yüksek değerli beş maddenin ortalama puanı hesaplanıp dört boyutun ortalaması alınarak bir ile yedi arasında değişen JAQQ skoru elde edilmektedir. Bizim çalışmamızda JAQQ skorundaki değişim dolaylı olarak elde edilmiştir. Buna göre her bir kısıtlı eklem JAQQ skorundaki değişime etkisi literatürden elde edilen dönüşüm katsayıları yardımıyla hesaplanmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada her bir kısıtlı eklemdeki artışın JAQQ skoruna olan etkisi çok değişkenli regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmadan elde edilen düzeltilmiş beta katsayısı değeri ($\beta=0.079$) ile çalışmamıza katılan son bir yıl içinde polikliniğimizde tanı almış bireylerin kısıtlı eklem sayısı çarpılarak JAQQ skorundaki değişim değeri elde edilmiştir. [4, 101]

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımlı Değişken: Hastalık Maliyeti

Bağımsız Değişkenler: Yaş, cinsiyet, JİA alt grupları, hastalık süresi, sosyal güvence tipi, hastalık aktivitesi, VAS, aktif artritli eklem sayısı, kısıtlı eklem sayısı, ESH, CRP, ANA, hemşirelik hizmetleri, konsültasyonlar, uygulanan ilaçlar, hekimlik hizmetleri, uygulanan girişimlerden oluşur. Bağımsız değişkenlere ait özellikler Ek 1 'de sunulmuştur. Buna göre ateş varlığı, en az iki hafta devam eden ≥ 38 °C ateş yüksekliği olarak kabul edilmiştir. CRP: 0 – 5 mg/L , ESH: 0 -15 mm/saat normal aralık ve ANA > 1/ 80 ise pozitif kabul edilmiştir.

3.6 Veri Toplama Araçları

Maliyetin Belirlenmesi: Bu çalışmada maliyetler Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) perspektifinden Türk lirası (TL) olarak hesaplanmıştır. Doğrudan maliyet; tanısal işlem maliyetleri, tıbbi tedavi maliyetleri, yatış maliyetleri, bakım hizmeti malzeme maliyetini, hemşirelik ve doktor hizmeti maliyetlerini içermektedir. Tıbbi olmayan maliyetler, dolaylı maliyetler hesaba katılmamıştır. Maliyetler bireylerin her bir poliklinik başvurusu için

Probel Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nde (Probel HBYS) yer alan fatura bilgilerinden yararlanılarak hesaplanmıştır. Eğer hastaların çocuk hastalıkları servisinde ve gününbirlik servisinde yatışı varsa benzer şekilde hastanede kullanılmakta olan Probel'de yer alan fatura bilgilerinden yararlanılarak maliyetleri hesaplanmıştır. Araştırma dönemine ait Amerikan doları ve EURO kur değişim değerleri Türkiye Cumhuriyeti Merkez Bankası'na ait aylık kur değerlerinin ortalaması alınarak elde edilmiştir (1 USD=2.83 TL, 1 EURO=3.12 TL).

Tanısal İşlemlerin Maliyeti: Her bir hastanın Çocuk Romatoloji polikliniğine başvuru sırasında uygulanan standart işlemler tiplerine göre sıralanmıştır. Her bir prosedür alt tipi günlük kayıtlardan elde edilmiş olup her bir tanı işlemi maliyetini hesaplamada Probel veri tabanı kullanılmıştır. Tanı işlemleri görüntüleme yöntemleri, laboratuvar incelemeleri, diğer harcamalar olarak üç ana gruba ayrılmıştır:

- a. Görüntüleme Yöntemleri: Hastaların çalışmaya alınan son bir yıl içinde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan direk grafi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ekokardiyografi (EKO), ultrasonografi (USG), kemik dansitometre maliyetleri Probel veri tabanı kullanılarak hesaplanmıştır. JİA hastalığı ve komplikasyonu ile ilişkili olmayan harcamalar hesaplamaya dahil edilmemiştir.
- b. Laboratuvar İncelemeleri: JİA tanılı hastalar, hastalık aktivasyonu ve komplikasyonu olmadığı sürece üç ay aralıklarla poliklinik kontrolüne çağrılmıştır. Poliklinik başvurusunda tüm hastalar hemogram, ESH, CRP, ALT (Alanin Aminotransferaz), kreatinin ve tam idrar tetkiki ile değerlendirilmiştir. Hastanın, hastalığı ile ilgili ek yakınmalar ve komplikasyonlarla ilintili olarak ek laboratuvar parametreleri istenmiştir. Çalışmamızda hastaların çalışmaya alınan son bir yıl içinde Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılan JİA ve komplikasyonlarıyla ilişkili tüm laboratuvar incelemelerinin maliyetleri Probel veri tabanı kullanılarak hesaplanmıştır.
- c. Diğer Harcamalar: Bu başlık altında saflaştırılmış protein türevi (PPD) uygulaması ve splint atel uygulaması yer almakta olup çalışmamızdaki hastalardan sadece bir tanesine splint atel uygulanmıştır. Poliklinik işleyişimizde hastalara biyolojik ajan uygulaması öncesinde akciğer grafisi ve PPD uygulamasını yaptıktan sonra aile taramasının yapılması ve sonuçları ile değerlendirilmesi amacıyla verem savaş dispanserine yönlendirilmektedir.

Hekim ve Hemşirelik Hizmeti Maliyeti: Probel veri tabanı kullanılarak her bir hastanın son bir yıl içerisinde Çocuk Romatoloji polikliniğine başvuru sayısı elde edilmiştir. Bu sayının hekim muayene ücreti (15.5 TL) ile çarpılması sonucunda toplam yıllık hekim vizite ücreti hesaplanmıştır. Konsültasyon ücreti benzer şekilde konsültasyon sayısının konsültasyon muayene ücreti (6 TL) ile çarpılması sonucunda elde edilmiştir. JİA ve komplikasyonları ile ilişkili olmayan sağlık harcamaları çalışmaya dahil edilmemiştir. Kliniğimizdeki hastalara fizyoterapi desteği eğitim kapsamında ücretsiz olarak sağlanmış olup hekim görüşü alınması gereken durumlarda Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bilim Dalı'ndan konsültasyon istenmiştir. Poliklinik başvurusunda hemşirelik hizmeti sağlanmamıştır. Yatış sırasındaki hemşirelik hizmetleri ayrıca değerlendirilmemiş olup yatış giderlerinin içinde hesaplanmıştır.

Bakım Hizmeti Malzeme Maliyeti: Tıbbi ve hemşirelik bakım hizmetleri için harcanan malzemelerin giderleri Probel veri tabanından elde edilmiş olup yatış giderlerinin içinde hesaplanmıştır. Aynı bir başlık altında incelenmemiştir

İlaç Maliyetleri: Hasta dosyalarındaki tedavi planlarından ve Probel veri tabanındaki reçete kayıtlarından yararlanılarak hastalara verilen her bir ilacın dozu ve verilme sürelerine göre hesaplamalar yapılmıştır. Her bir ilacın maliyeti, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu tarafından düzenli aralıklarla güncellenen ilaç fiyat listelerindeki ilgili ilaç grubuna ait son bir yıllık ortalama fiyat değeri alınarak ve değerler Türk İlaç Rehberi'nden kontrol edilerek 'Maliyet = Doz x İlaç birim maliyeti' olarak hesaplanmıştır.

Hastanede Yatış Maliyetleri: Hastaların son bir yıl içinde JİA ile ilgili hastalık alevlenmesi, komplikasyonları ya da ilaç uygulaması nedeniyle hastanede yatarak tedavi alması gerekmiş ise Probel veri tabanından yararlanılarak hastaların mali epikrizine ulaşıp, yatış maliyeti elde edilmiştir. Eklem içi enjeksiyon uygulaması gibi hastaya yapılan girişimler yatış maliyetinin içinde hesaplanmıştır. Aynı bir başlık altında incelenmemiştir. Bununla birlikte çalışmamızda JİA'nın komplikasyonları ile ilişkili ameliyat yapılan hasta bulunmamaktadır.

Veri Toplama Yöntemi: Araştırmada veri toplama işlemine başlamadan önce Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurulu'ndan ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD'dan resmi izin alınmıştır (EK-2). Veri toplama işleminde araştırma grubunu oluşturan bireylerin dosyaları çocuk romatoloji poliklinik arşivinden elde edilmiştir. Hastanın yaş, cinsiyet, demografik ve klinik bilgileri hastaya yapılan girişimler, hastanede yatış süresi, uygulanan ilaçlar, hemşirelik hizmetleri, hekimlik hizmetleri, uygulanan tanı yöntemleri hasta dosyalarından ve Probel HBYS veri tabanından elde edilmiştir. Hastane maliyetleri Probel'de yer alan fatura bilgilerinden elde edilmiştir.

Veri Kaynakları: Veriler, Probel HBYS veri tabanı ve hasta dosyalarından elde edilmiştir.

3.7. Araştırma Planı ve Takvimi

Şekil 1. Çalışma Zaman Şeması

	Aylar						
	Mart 2016	Nisan 2016	Mayıs 2016	Haziran 2016	Temmuz 2016	Ağustos 2016	Eylül 2016
Kaynak Toplama	x	x					
Veri Toplama	x	x	x	x	x		
İstatistiksel Analiz					x	x	x
Yayın Yapma							

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Veriler IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 21.0 ile çözümlenmiştir. Ölçümsel değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD) ile, kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) ile sunulmuştur. Veri çözümlemede kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ANOVA (varyasyon analizi) ve Post Hoc testler kullanılmıştır. Post Hoc testlerde varyansların homojen dağılması durumunda Bonferroni testi, homojen dağılmaması durumunda ise Games-Howel testi kullanılmıştır. Toplam maliyet ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. Araştırmanın bağımlı

değişkeni olan toplam maliyete bağımsız değişkenlerin etkisini değerlendirmek amacıyla “log link” fonksiyonlu ve gama dağılımlı genelleştirilmiş doğrusal model (GLM) kullanılmıştır ve korelasyon analizinde anlamlı bulunan değişkenler modelde değerlendirilmiştir. GLM’den elde edilen maliyet oranları %95 güven aralıkları ile birlikte sunulmuştur. Anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmada iş görmezlik, hastalığın yol açtığı üretkenlik kaybı gibi dolaylı maliyetler ve sağlık merkezine ulaşım ücreti, konaklama için yapılan harcamalar, hastalıktan dolayı ev ya da okulda yapılan değişikliklerle ilgili masraflar, bakıcı veya yardımcı ücretleri gibi direk tıbbi olmayan maliyetler hesaplanamamıştır. İlk başvurusu kurumumuz dışında olan hastalara ait klinik ve maliyet verilerine ulaşamadığımızdan dolayı bazı hastalar çalışma dışında bırakılmıştır, bu nedenle ulaşma oranımız biraz düşmüştür.

3.10. Etik Kurul Onayı

Araştırmanın etik kurul onayı, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu’ndan (03.03.2016 tarih ve 2539-GOA protokol numaralı 2016/06-16 karar numarası) alındı (Ek-2).

4. BULGULAR

4.1 Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 5'te JİA'lı hastaların demografik ve klinik özellikleri sunulmuştur. Çalışmamıza katılan 106 hastanın 62'si (%58,5) kız, 44'ü (%41,5) erkekti. Hastaların ortalama yaşı 12.0 ± 4.3 yıl olup tanı aldıkları yaş 7.1 ± 4.7 yıldır. Hastaların tanı anındaki ortalama kısıtlı eklem sayısı 5.24 ± 9.56 olarak hesaplanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların ortalama hastalık süresi 4.3 ± 3.4 yıldır. Altmış iki hasta (%58,5) İzmir'de ikamet ederken, 44 hasta (%41,5) İzmir dışında ikamet etmektedir. Altmış iki hastanın (%58,5) sosyal güvence tipi SSK olup, 22 hastanın (%20,8) Emekli Sandığı, 16 hastanın (%15,1) Bağ-Kur, üç hastanın (%2,8) yeşil kart, üç hastanın (%2,8) isteğe bağlı sigortadır. On altı hastanın (%15,1'nin) ailesinde JİA öyküsü var iken, 15 hastanın ailesinde (%14,2) JİA hariç diğer romatolojik hastalıklara ait öykü saptanmış ve 75 hastada (%70,8) aile öyküsü saptanmamıştır. Hastaların JİA alt gruplarına göre dağılımı incelendiğinde; 36 hasta (%34) oligoartiküler tip, 30 hasta (%28,3) poliartiküler tip, 24 hasta (%22,6) EİA, 9 hasta (%8,5) psöriatik tip, 7 hasta (%6,6) sistemik tipte sınıflanmıştır.

Tablo 5. Hastaların Demografik Özellikleri

Hastaların Özellikleri	
Toplam Hasta Sayısı (n)	106
Kız / Erkek Oranı, (n) (%)	62 (%58,5) / 44 (%41,5)
Ortalama Yaş ± SD* (yıl)	12.0 ± 4.3
Tanı Anındaki Yaş (yıl)	7.1 ± 4.7
Tanı Anındaki Ortalama Kısıtlı Eklem Sayısı (n)	5.24 ± 9.56
Ortalama Hastalık Süresi (yıl)	4.3 ± 3.4
Geldiği Yer (n) (%)	
1. İzmir	62 (%58,5)
2. İzmir Dışı	44 (%41,5)
Sosyal Güvence Tipi (n) (%)	
1. Emekli Sandığı	22 (%20,8)
2. SSK	62 (%58,5)
3. Yeşil Kart	3 (%2,8)
4. Bağ-Kur	16 (%15,1)
5. Özel Sigorta	3 (%2,8)
6. İsteğe Bağlı Sigorta	
Aile Öyküsü (n) (%)	
1. JİA	16 (%15,1)
2. Diğer Romatolojik Hastalıklar	15 (%14,2)
3. Yok	75 (%70,8)
JİA Alt Tipleri (n) (%)	
1. Sistemik JİA	7 (%6,6)
2. Oligoartiküler JİA	36 (%34,0)
3. Poliartiküler JİA	30 (%28,3)
4. Psöriatik JİA	9 (%8,5)
5. Entezit ile İlişkili Artrit	24 (%22,6)

* : Standart Deviasyon

4.2 Çalışmaya Alınan Hastaların Hastalık Alt Tiplerine Göre Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Tablo 6'da JİA hastalarının alt tiplerine göre klinik ve laboratuvar özellikleri gösterilmiştir. JİA hastalarının alt gruplarının cinsiyete göre dağılımı aşağıdaki gibidir:

- Oligoartiküler JİA (n: 36; 21 kız / 15 erkek)
- Poliartiküler JİA (n: 30; 24 kız / 6 erkek)
- Entezit ile İlişkili Artrit (n: 24; 6 kız /18 erkek)
- Psöriatik Artrit (n: 9; 7 kız / 2 erkek)
- Sistemik JİA (n: 7; 4 kız / 3 erkek)

Cinsiyet dağılımına göre incelendiğinde EİA erkeklerde kızlara göre daha sık görülmekte iken diğer tüm JİA alt tipleri kızlarda daha sık görülmektedir. Alt gruplar arasında, tanı anındaki yaş ortalamasını değerlendirdiğimizde EİA'lı bireylerin yaş ortalaması; sistemik, oligoartiküler ve poliartiküler tipteki bireylerin yaş ortalamasından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Poliartiküler tip JİA ise oligoartiküler tipten anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Ortalama hastalık süresine baktığımızda psöriatik tip; oligoartiküler, poliartiküler ve EİA'dan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$).

Alt gruplar arasında başvuru anındaki semptom bulguları değerlendirildiğinde sistemik tip hastaların hepsinde başvuruda ateş yüksekliği tespit edilirken, poliartiküler grubun %13,3'ünde, oligoartiküler ve psöriatik grubun %11,1'inde ve EİA'nın % 8,3'ünde başvuruda ateş yüksekliği bildirilmiştir ($p < 0.001$).

Tanı anında ısı artışı varlığına bakıldığında sırasıyla %77,8 psöriatik artritte, %38,9 oligoartiküler grupta, %26,7 poliartiküler grupta, %14,3 sistemik grupta ve %0 EİA'da ısı artışı saptanmıştır ($p < 0.001$).

Oligoartiküler gruptaki hastaların tamamında eklemlerde şişlik tespit edilirken, poliartiküler grupta % 93,3, psöriatik grupta % 88,9, sistemik grupta %57,1, EİA'da %50 oranında şişlik saptanmıştır ($p < 0.001$).

Tanı anında gruplar arasında sabah tutukluğu varlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p: 0.691$).

Tanı anındaki laboratuvar bulguları açısından gruplar arasında değerlendirme yapıldığında; CRP değeri sistemik grupta, oligoartiküler ve psöriatik gruba göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$). ESH ortalaması için gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p: 0.275$). ANA değeri, oligoartiküler grupta diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$).

Üveit varlığı ve üveit atak sayısı açısından bakıldığında oligoartiküler gruptaki bireylerin %22,2'si üveit geçirmiş ve ortalama üveit atak sayısı ($n: 2.0 \pm 1.2$) olup; psöriatik gruptaki bireylerin %10'u üveit geçirmiş ve üveit atak sayısı ($n: 1.0 \pm 0.0$) olarak

bulunmuştur. Poliartiküler grupta ise hastaların %10'u üveit geçirmiş olup, üveit atak sayısı (n: 1.3 ± 0.6) olarak bulunmuş; çalışmaya dahil edilen sistemik ve EİA'lı hastalarda izlem süresince üveit saptanmamıştır. Üveit geçirme yüzdesi ve üveit atak sayısı ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Tanıdaki VAS değeri açısından sistemik grup, oligoartiküler gruptan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p: 0.026). Tanı anındaki aktif artritli eklem sayısı ve kısıtlı eklem sayısı açısından poliartiküler grup; oligoartiküler gruptan, psöriatik gruptan ve EİA'dan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p: 0.001).



Tablo 6. Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

	Sistemik (n = 7)	Oligoartiküler (n = 36)	Poliartiküler (n = 30)	Psöriatik (n = 9)	EİA (n = 24)	P *
Kız / Erkek (n) (%)	4/3 (57,1/42,9)	21/15 (58,3/41,7)	24/6 (80,0/20,0)	7/2 (77,8/22,2)	6/18 (25,0/75,0)	<0.001
Tanı anındaki Yaş, Ortalama ± SD**	3.8 ± 2.5	4.5 ± 3.1	7.5 ± 5.0	7.6 ± 5.0	11.5 ± 3.2	<0.001
Hastalık Süresi, Ortalama ± SD	3.9 ± 3.5	4.4 ± 2.9	4.3 ± 3.5	7.9 ± 5.2	2.8 ± 3.4	0.003
Tanı Anındaki Semptom ve Bulgular						
1. Ateş (%)	100.0	11.1	13.3	11.1	8.3	<0.001
2. Sabah Tutukluğu (%)	42.9	41.7	46.7	22.2	50.0	0.691
3. Isı Artışı (%)	14.3	38.9	26.7	77.8	0.0	<0.001
4. Şişlik (%)	57.1	100.0	93.3	88.9	50.0	<0.001
Tanı Anındaki Laboratuvar Verileri						
1. ESH (mm/saat)	61.7 ± 13.8	39.7 ± 26.9	41.5 ± 26.6	40.1 ± 19.3	46.3 ± 24	0.275
2. CRP (mg/L)	117.1 ± 61.7	13.6 ± 17.0	31.5 ± 55.0	15.5 ± 11.1	31.7 ± 43.2	<0.001
3. ANA (>1/80)	0.0	55.6	50.0	44.4	8.3	<0.001
Üveit Varlığı (%)	0.0	22.2	10.0	22.2	0.0	0.071
Üveit Atak Sayısı (n)	----	2.0 ± 1.2	1.3 ± 0.6	1.0 ± 0.0	----	0.407
Tandaki VAS	8.4 ± 1.1	7.2 ± 1.1	7.5 ± 1.0	8.1 ± 1.1	7.3 ± 1.0	0.026
Tandaki Aktif Artritli Eklem Sayısı (n)	7.3 ± 12.8	1.8 ± 1	14.6 ± 12.7	3.4 ± 2.3	4.08 ± 5.6	<0.001
Tandaki Kısıtlı Eklem Sayısı (n)	5.6 ± 13.4	1.3 ± 1.1	12.4 ± 13.7	2.7 ± 2.1	3.1 ± 5.6	<0.001

* : p < 0.05
** : Standart Deviasyon

4.3 JİA'lı Hastaların Yıllık Sağlık Hizmeti Kullanımı

Tablo 7'de hastaların bir yıl içindeki sağlık hizmeti kullanımını değerlendirilmiştir. JİA'lı hastaların ortalama poliklinik başvuru sayısına bakıldığında en fazla başvuru sayısı sistemik tipte (n: 10.0 ± 5.00) olup sırasıyla EİA'da (n: 7.87 ± 3.62), poliartiküler tipte (n: 7.53 ± 5.75), oligoartiküler tipte (n: 6.88 ± 2.91), psöriatik tipte (n: 5.77 ± 2.53) bulunmuştur. JİA tipleri arasında polikliniğe başvuru sayı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

JİA alt gruplarına göre bir yıl içinde polikliniğe başvuru sırasında istenilen toplam konsültasyon sayısına bakıldığında EİA'daki konsültasyon sayısı (n: 0.7 ± 1.12), diğer alt gruplardan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p: 0.001). Psöriatik artritli grupta ise (n: 4.55 ± 1.33) ile sistemik tip, poliartiküler tip ve EİA 'dan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p: 0.001). Oligoartiküler tipteki konsültasyon sayısı (n: 3.25 ± 1.33) poliartiküler tipten ve EİA'dan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p: 0.001).

Günübirlik yatış ve çocuk hastalıkları servisine yatış yapan hastalar birlikte ele alındığında, JİA alt gruplarına göre hastaneye yatırılan hasta sayısında gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p: 0.574). Sadece çocuk hastalıkları servisine yatış yapan JİA'lı hastalar, JİA alt gruplarına göre değerlendirildiğinde sırasıyla EİA'lı grupta (n: 5; %20,8), sistemik grupta (n: 2; %28,6), poliartiküler grupta (n: 1; %3,3), psöriatik ve oligoartiküler grupta (n: 0; %0,0) bulunmuştur (p: 0.005). Bu hastaların ortalama yatış süreleri poliartiküler grupta olanların 49 gün, sistemik grupta olanların 13.5 ± 9.2 gün , EİA'lı hasta grubunda olanların 8.4 ± 7.6 gün olarak bulunmuştur.

Tablo 7. Hastaların Yıllık Sağlık Hizmeti Kullanımı

	Sistemik	Oligoartiküler	Poliartiküler	Psöriatik	EİA	P *
Romatoloji Poliklinik Vizite Sayısı (n)	10.00 ± 5.00	6.88 ± 2.91	7.53 ± 5.75	5.77 ± 2.53	7.87 ± 3.62	0.298
Konsültasyon Sayısı (n)	2.28 ± 1.49	3.25 ± 1.33	2.26 ± 1.23	4.55 ± 1.33	0.70 ± 1.12	0.001
Genel Çocuk Servisine Yatış Süresi (Gün)	13.5 ± 9.2	-	49.0	-	8.4 ± 7.6	0.015
Hastaneye (GBY** + Servis) Yatırılan Hasta Sayısı (n) (%)	3 (%42.9)	7 (%21.2)	4 (%14.3)	2 (%22.2)	6 (%25.0)	0.574
Genel Çocuk Servisine Yatırılan Hasta Sayısı (n) (%)	2 (%28.6)	0 (%0.0)	1 (%3.3)	0 (%0.0)	5 (%20.8)	0.005

* : $p < 0.05$
** : Günübirlik Yatış

4.4 Çalışmaya Alınan Hastaların Kullandığı İlaçlar

Tablo 8’de JİA’lı hastaların bir yıl içinde kullandıkları ilaçlar ve kullanım oranları sunulmuştur. Lansoprazol ve sükralfat mide koruyucu ilaçlar olarak sınıflandırılmıştır. İzoniazid, hidroksiklorokin, kalsiyum içeren tabletler, steroid içeren göz damlası, demir preparatları diğer ilaçlar adı altında yer almaktadır.

Tablo 8. Hastaların Kullandığı İlaçlar

Kullanılan İlaçlar	JİA (n=106) (%)
NSAİİ	73 (%68,9)
Metotreksat	72 (%67,9)
Kortikosteroid	23 (%21,7)
Sülfasalazin	20 (%18,9)
Biyolojik Ajanlar	32 (%30,2)
Etanercept	16 (%15,1)
Adalimumab	14 (%13,2)
Tosilizumab	3 (%2,8)
Kanakinumab	1 (%0,9)
Abatacept	1 (%0,9)
Folik Asit	72 (%67,9)
Mide Koruyucu	42 (%39,6)
Diğer İlaçlar	41 (%38,7)

4. 5. Çalışmaya Alınan Hastaların JİA Alt Gruplarına Göre İlaç Dağılımı

Tablo 9’da JİA alt gruplarının ilaç kullanımları karşılaştırılmıştır. EİA’lı hastaların %83,3’ü (n: 20), oligoartiküler tipteki hastaların %77,8’i (n: 28), poliartiküler tipteki hastaların %66,7’si (n: 20), sistemik tipteki hastaların %42,9’u (n: 3) ve psöriatik tipteki hastaların %22,7’si (n: 2) NSAİİ kullanmıştır (p: 0.005). Psöriatik tipteki hastaların %88,9’u (n: 8), poliartiküler tipteki hastaların %86,7’si (n: 26), sistemik tipteki hastaların %85,7’si (n: 6), oligoartiküler tipteki hastaların %63,9’u (n:23) ve EİA’lı hastaların %37,5’u (n: 9) metotreksat ve folik asit kullanmıştır (p: 0.001). Sülfasalazin kullanımı en fazla EİA’lı hasta grubunda saptanmış olup (%70,8; n:17), kullanım sıklığındaki farkın diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (p: 0.001). Biyolojik ajan kullanımı sırasıyla

EİA'lı hastaların %50,0'sinde (n:12), psöriatik tipteki hastaların %44,4'ünde (n:4), poliartiküler tipteki hastaların %30,0'unda (n: 9), sistemik tipteki hastaların %28,6'sında (n: 2), oligoartiküler tipteki hastaların %13,9'unda (n:5) bulunmuştur (p: 0.042). EİA'lı hastaların %75,0'i (n:18), sistemik tipteki hastaların %42,9'u (n:3), poliartiküler tipteki hastaların %33,3'ü (n:10), oligoartiküler tipteki hastaların %25,0'i (n:9), psöriatik tipteki hastaların %22,2'si (n:2) mide koruyucu ilaç kullanmıştır (p: 0.002).

Tablo 9. Hastalık Alt Gruplarının İlaç Kullanımı

Kullanılan İlaçlar (n) (%)	Sistemik	Oligoartiküler	Poliartiküler	Psöriatik	EİA	P*
NSAİİ	3 (%42,9)	28 (%77,8)	20 (%66,7)	2 (%22,7)	20 (%83,3)	0.005
Metotreksat (Po** ve Sc#)	6 (%85,7)	23 (%63,9)	26 (%86,7)	8 (%88,9)	9 (%37,5)	0.001
Metotreksat (Po)	2 (%28,6)	12 (%33,3)	14 (%46,7)	3 (%33,3)	1 (%4,2)	0.019
Metotreksat (Sc)	5 (%71,4)	24 (%66,7)	16 (%53,3)	6 (%66,7)	23 (%95,8)	0.365
Kortikosteroid	3 (%42,9)	6 (%16,7)	5 (%16,7)	1 (%11,1)	8 (%33,3)	0.255
Sülfasalazin	0 (%0,0)	0 (%0,0)	3 (%10,0)	0 (%0,0)	17 (%70,8)	0.001
Biyolojik Ajan	2 (%28,6)	5 (%13,9)	9 (%30,0)	4 (%44,4)	12 (%50,0)	0.042
Mide Koruyucu	3 (%42,9)	9 (%25,0)	10 (%33,3)	2 (%22,2)	18 (%75,0)	0.002
Folat	6 (%85,7)	23 (%63,9)	26 (%86,7)	8 (%88,9)	9 (%37,5)	0.001
Diğer İlaçlar	4 (%57,1)	12 (%33,3)	10 (%33,3)	3 (%33,3)	12 (%50,0)	0.524

* : $p < 0.05$

** : Per oral

: Subkutan

4.6 Çalışmaya Alınan Hastaların Yıllık Doğrudan Tıbbi Maliyeti

Tablo 10'da JİA alt gruplarının yıllık maliyet analizlerinin değişkenliği değerlendirilmiştir. JİA alt gruplarına göre hastaların bir yıllık poliklinik vizite ücretleri hesaplanmıştır. Buna göre gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Hastaların bir yıl içerisindeki toplam poliklinik konsültasyon ücretlerinin JİA alt gruplarına göre yapılan değerlendirmesinde EİA grubundaki hastaların konsültasyon ücretlerinin oligoartiküler, poliartiküler ve psöriatik gruptakilerden anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur (p: 0.001). JİA alt grupları arasında mesai dışı öğretim üyesi muayene ücretleri (p: 0.111) , radyolojik tahlil maliyetleri (p: 0.242), ilaç maliyetleri (p: 0.093), toplam

poliklinik hizmet maliyetleri (p: 0.150) açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Laboratuvar tahlil maliyetleri açısından JİA alt grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur (p: 0.040). Sistemik gruptaki hastaların laboratuvar tahlil maliyetleri oligoartiküler ve psöriatik gruptaki hastalardan anlamlı olarak daha fazla bulunurken, EİA grubundaki hastaların oligoartiküler gruptaki hastalardan daha fazla saptanmıştır. Ancak diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. JİA alt grupları arasında günöbirlik yatış maliyetleri (p: 0.07) ve genel çocuk servisinde yatış maliyetleri (p: 0.311) açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Günöbirlik yatış ve serviste yatış toplam hastanede yatış maliyetleri olarak ele alınmıştır. Toplam hastanede yatış maliyetleri JİA alt gruplarına göre değerlendirildiğinde oligoartiküler grup için yapılan toplam hastanede yatış maliyetleri; sistemik gruptan, poliartiküler gruptan ve EİA'dan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p: 0.005). Hastaların bir yıllık poliklinik hizmetleri, ilaç maliyetleri ve servis hizmetlerinin toplamı 'toplam doğrudan tıbbi maliyet' olarak ele alınmıştır. Toplam doğrudan tıbbi maliyetin JİA alt grupları arasındaki değerlendirmesinde sırasıyla EİA'da (n: 7742.55 ± 9891.44 TL), psöriatik tipte (n: 6783.98 ± 8291.49 TL), poliartiküler tipte (n: 4936.58 ± 6720.27 TL), sistemik tipte (n: 4604.88 ± 6273.59 TL), oligoartiküler tipte (n: 2397.61 ± 4329.25 TL) bulunmuş olup oligoartiküler grubun toplam doğrudan tıbbi maliyeti diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p: 0.001).

Tablo 10. JİA Alt Gruplarının Yıllık Maliyet Analizlerinin Değişkenliği

Giderler (Ortalama \pm SD [#]) (TL)	Sistemik	Oligoartiküler	Poliartiküler	Psöriatik	EİA	P*
Poliklinik Vizite Ücretleri	155.00 \pm 78.01	105.91 \pm 44.53	115.21 \pm 86.60	89.55 \pm 39.35	122.06 \pm 56.22	0.274
Poliklinik Konsültasyon Ücretleri	14.64 \pm 9.80	21.24 \pm 9.95	14.28 \pm 8.53	28.05 \pm 10.11	4.25 \pm 6.73	0.001
MDÖ** Ücretleri	--	72.12 \pm 179.51	20.40 \pm 67.76	33.55 \pm 70.95	138.18 \pm 271.08	0.111
Laboratuvar Tahlil Maliyetleri	162.22 \pm 107.68	94.04 \pm 53.02	115.15 \pm 72.17	90.05 \pm 37.88	141.00 \pm 89.38	0.040
Radyolojik Tahlil Maliyetleri	11.28 \pm 26.7	36.57 \pm 51.51	39.81 \pm 58.15	24.33 \pm 38.84	62.31 \pm 83.64	0.242
Toplam Poliklinik Maliyetleri	342.58 \pm 189.26	329.40 \pm 231.03	320.09 \pm 219.60	278.60 \pm 177.30	469.24 \pm 329.98	0.150
İlaç Maliyetleri	3744.94 \pm 6859.80	2052.76 \pm 4336.41	4256.50 \pm 6454.56	6467.84 \pm 8188.96	6964.60 \pm 9900.83	0.093
Günübirlik Yatış Maliyetleri	320.22 \pm 0.00	79.43 \pm 13.73	375.98 \pm 298.00	168.84 \pm 126.00	107.13 \pm 66.41	0.070
Servis Yatış Maliyetleri	1613.14 \pm 1219.38	--	8919.42 \pm 0.00	--	1439.00 \pm 1284.17	0.311
Toplam Hastanede Yatış Maliyetleri	1182.16 \pm 1140.46	79.43 \pm 13.73	1799.90 \pm 3498.01	168.84 \pm 126.00	1234.87 \pm 1253.35	0.005
Toplam Doğrudan Tıbbi Maliyet	4604.88 \pm 6273.59	2397.61 \pm 4329.25	4936.58 \pm 6720.27	6783.98 \pm 8291.49	7742.55 \pm 9891.44	0.001

* : $p < 0.05$

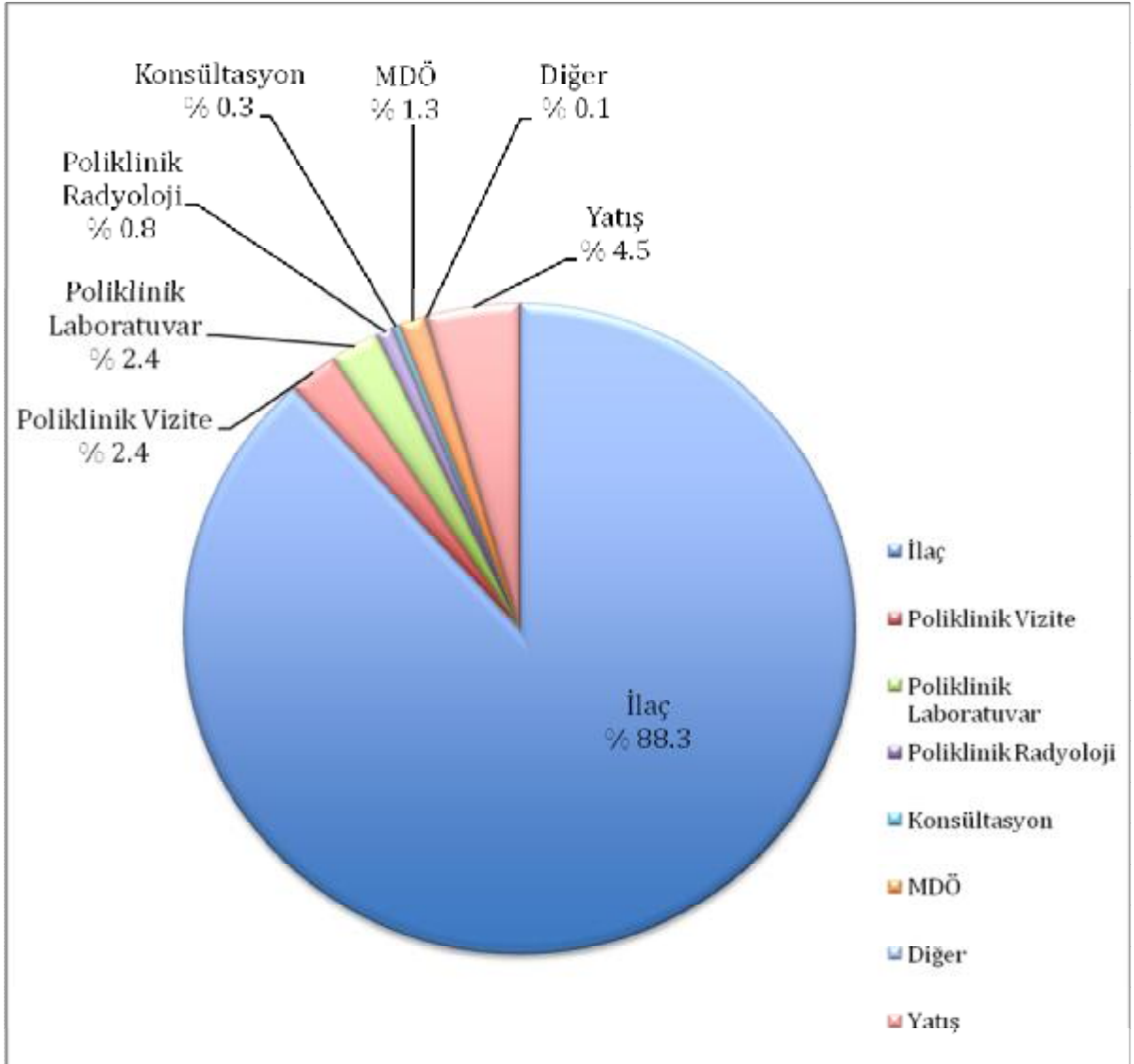
** : Mesai Dışı Öğretim Üyesi Muayenesi

: Standart Deviasyon

4.7 JİA'da Maliyeti Oluşturan Birimler

Hastaların bir yıllık toplam maliyeti hesaplandığında 513522.79 TL olarak bulunmuştur. Toplam maliyetin en büyük kısmını %88,3 (453244.94 TL) ile ilaç maliyetleri oluştururken, sırasıyla %4,5 (22928 TL) yatış maliyetlerini, %2,4 (12090 TL) poliklinik vizite ücretini, %2,4 (12170.49 TL) poliklinik laboratuvar maliyetlerini, %1,3 (6826.83 TL) mesai dışı öğretim üyesi ücretlerini, %0,8 (4304.61 TL) poliklinik radyolojik tetkik maliyetlerini, %0,3 (1650.33 TL) konsültasyon ücretlerini ve %0,1 (313.00 TL) diğer maliyetleri (PPD uygulama, operatif parmak splinti uygulama) oluşturur.

Tablo 11. JİA'da Maliyeti Oluşturan Birimler



4.8 JİA'lı Hastalarda Maliyetler ile Bağımsız Değişkenlerin İlişkisinin Değerlendirilmesi

Tablo 12'de Spearman korelasyon analizine göre hastaların tanı anındaki VAS'ı, yaşı, ESH değeri, aktif artritli eklem sayısı, kısıtlı eklem sayısı; mevcut yaşı, cinsiyeti, üveit varlığı; çalışmamızın başlangıcından itibaren ilk ve son başvuru tarihleri arasındaki VAS'taki, kısıtlı eklem sayısındaki, aktif artritli eklem sayısındaki fark ile toplam doğrudan tıbbi maliyet karşılaştırıldı. Sonuç olarak toplam doğrudan tıbbi maliyet ile hastaların tanı anındaki VAS ($r=0.121$; $p=0.218$) pozitif yönde çok zayıf düzeyde, tanı anındaki aktif artritli eklem sayısı ($r=0.239$; $p=0.014$) pozitif yönde zayıf düzeyde, tanı anındaki kısıtlı eklem sayısı ($r=0.286$; $p=0.003$) pozitif yönde zayıf düzeyde, tanı anındaki ESH değeri ($r=0.262$; $p=0.007$) pozitif yönde zayıf düzeyde, tanı anındaki yaş ($r=0.081$; $p=0.408$) pozitif yönde çok zayıf düzeyde, çalışma anındaki yaş ($r=0.204$; $p=0.036$) pozitif yönde zayıf düzeyde, cinsiyet ($r=0.059$; $p=0.549$) pozitif yönde çok zayıf düzeyde, üveit varlığı ($r=0.086$; $p=0.381$) pozitif yönde çok zayıf düzeyde, çalışmamızın başlangıcından itibaren ilk ve son başvuru tarihleri arasındaki VAS farkı ($r=-0.08$; $p=0.937$) negatif yönde çok zayıf düzeyde, aktif artritli eklem sayısındaki fark ($r=0.222$; $p=0.022$) pozitif yönde zayıf düzeyde, kısıtlı eklem sayısındaki fark ($r=0.232$; $p=0.017$) pozitif yönde zayıf düzeyde, ESH değeri farkı ($r=0.087$; $p=0.376$) pozitif yönde çok zayıf düzeyde korelasyon göstermiştir.

Hastaların çalışmamızın başlangıcından itibaren ilk ve son başvuru arasındaki VAS farkı ile toplam maliyetler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak kısıtlı eklem sayısında azalma ($r=0.232$; $p=0.017$) arttıkça, aktif artritli eklem sayısında azalma ($r=0.222$; $p=0.022$) arttıkça, tanı anındaki ESH değeri ($r=0.262$; $p=0.007$) arttıkça, tanı anındaki kısıtlı eklem sayısı ($r=0.286$; $p=0.003$) arttıkça, tanı anındaki aktif artritli eklem sayısı ($r=0.239$; $p=0.014$) arttıkça ve yaş arttıkça ($r=0.204$; $p=0.036$) toplam maliyetlerde anlamlı olarak artış görülmüştür.

Tablo 12. JİA'lı Hastalarda Maliyetler ile Bağımsız Değişkenlerin İlişkinin Değerlendirilmesi

Değişken	r *	P **
Cinsiyet	0.059	0.549
Çalışma Anındaki Yaş	0.204	0.036
Üveit Varlığı	0.086	0.381
Tanı Anındaki ESH	0.262	0.007
Tanı Anındaki VAS	0.121	0.218
Tanı Anındaki Aktif Artritli Eklem Sayısı	0.239	0.014
Tanı Anındaki Kısıtlı Eklem Sayısı	0.286	0.003
Tanı Anındaki Yaş	0.081	0.408
İlk ve Son Başvuru Arasındaki VAS Farkı	- 0.08	0.937
İlk ve Son Başvuru Arasındaki Aktif Artritli Eklem Sayısı Farkı	0.222	0.022
İlk ve Son Başvuru Arasındaki Kısıtlı Eklem Sayısı Farkı	0.232	0.017
İlk ve Son Başvuru Arasındaki ESH Farkı	0.087	0.376

* $r < 0.2$: Çok zayıf ilişki

* $0.2 < r < 0.4$: Zayıf ilişki

** $p < 0.05$

4.9 JİA'lı Hastalarda Maliyet ile İlişkili Değişkenlerin İkili Karşılaştırması

Tablo 13'te JİA'lı hastalarda maliyet ile ilişkili değişkenler ikili gruplar şeklinde karşılaştırılmıştır. Buna göre büyük çocuklar ve ANA negatifliği yüksek maliyet ile ilişkili bulunmuştur.

Tablo 13. JİA'lı Hastalarda Maliyet ile İlişkili Değişkenlerin İkili Karşılaştırması

Değişken	n	Maliyet (Ortalama \pm SD ^{**}) (TL)	P [*]
Cinsiyet			
Kadın	62	4571,93 \pm 6457,47	0.646
Erkek	44	5228,71 \pm 8210,95	
Yaş			
1-9 yaş	36	2456,77 \pm 3528,36	0.002
≥ 10 yaş	70	6072,5563 \pm 8259,60	
Hastalık Süresi			
1-4 yıl	70	4600,14 \pm 7371,33	0.629
≥ 5 yıl	36	5319,80 \pm 6953,41	
ANA			
Pozitif	41	3351,02 \pm 5891,23	0.014
Negatif	65	5786,63 \pm 7822,62	
ESH			
0-15 mm/saat	12	2620,47 \pm 4467,71	0.258
≥ 15 mm/saat	94	5128,48 \pm 7454,01	

* : $P < 0.05$
** : Standart Deviasyon

4.10 Toplam Maliyeti Etkileyen Etmenlerin Doğrusal Model ile Değerlendirilmesi

Tablo 14'te maliyeti bağımsız etkileyen etmenlerin varlığı değerlendirilmiştir. Buna göre erkek cinsiyet ortalama maliyeti 1.29 kat (%95 GA:0.63-2.66), büyük çocuk (≥ 10 yaş) ortalama maliyeti 1.08 kat (%95 GA:0.98-1.18) artırmıştır. Ancak bu ilişkiler anlamlı bulunmamıştır. Oligoartiküler tip, sistemik tipe göre ortalama maliyeti 0.85 kat (%95 GA:0.73-0.98); poliartiküler tip, sistemik tipe göre ortalama maliyeti 0.84 kat (%95 GA:0.71-0.99); psöriatik tip, sistemik tipe göre ortalama maliyeti 0.87 kat (%95 GA:0.73-1.04); entezit ile ilişkili artrit, sistemik tipe göre ortalama maliyeti 0.85 kat (%95 GA:0.61-1.10) azaltmıştır. ANA negatifliği 1.32 kat (%95 GA:0.63-2.77) ve ESH'nin ≥ 15 mm/saat olması 1.01 kat (%95 GA: 0.99-1.01) artırmıştır. Ancak bu ilişkiler de anlamlı bulunmamıştır. Tanı anındaki kısıtlı eklem sayısı ortalamasındaki 1 standart deviasyonluk artış (9.6 eklem \approx 10 eklem) toplam maliyeti 1.05 kat (%95 GA:1.01-1.09) artırmaktadır.

Tablo 14. Toplam Maliyeti Etkileyen Etmelerin Doğrusal Model ile Değerlendirilmesi

Değişkenler	Düzeltilmiş Maliyet Oranı (% 95 GA [*])	P ^{**}
Yaş		
1-9 yaş	1	
≥ 10 yaş	1.08 (0.98-1.18)	0.136
Cinsiyet		
Kadın	1	
Erkek	1.29 (0.63-2.66)	0.490
JİA Tipi		
Sistemik	1	
Oligoartiküler	0.85 (0.73- 0.98)	0.983
Poliartiküler	0.84 (0.71- 0.99)	0.860
Psöriatik	0.87 (0.73-1.04)	0.479
Entezit ile İlişkili Artrit	0.85 (0.61-1.10)	0.571
ESH		
0-15 mm/saat	1	
≥ 15 mm/saat	1.01 (0.99-1.01)	0.500
ANA		
Pozitif	1	
Negatif	1.32 (0.63-2.77)	0.450
Tanı Anındaki Kısıtlı Eklem Sayısı	1.05 (1.01-1.09)	0.008

* : Güven Aralığı

** : $p < 0.05$

4.11 Maliyet Etkililik

Son bir yıl içinde polikliniğimizde tanı almış biyolojik ajan kullanan bireylerin(n=5) ortalama yıllık maliyeti 10451 TL olup aktif artritli eklem sayısında azalma ortalama 3.8 eklem olarak bulunmuştur. Biyolojik ajan kullanmayan bireylerde(n=34) ise ortalama maliyet 1472 TL olup ortalama 1.71 eklemde iyileşme tespit edilmiştir. Artırımlı maliyet etkililik oranı 8979 TL olarak hesaplanmıştır. Diğer bir ifade ile biyolojik ajan kullanıldığında her bir eklemdeki tedavi başarısı için konvansiyonel tedaviye ek olarak 8979

TL harcadığı görülmektedir. Bu durum JAQQ skorunda her bir puanlık iyileşme için 52817 TL harcanmaktadır

Tablo 15. JİA Hastalarının Biyolojik Ajan Kullanımına Göre Maliyet Etkililiği

	Biyolojik Ajan(+) (n=5)	Biyolojik Ajan(-) (n=34)	Fark
Maliyet	10451 TL	1472 TL	8979 TL
Kısıtlı Eklem Sayısında İyileşme Sayısı	3.8	1.71	2.09
JAQQ Skorunda Düşüklük	0.30	0.13	0.17
Artırılmış Maliyet Etkililik Oranı (1)	-	-	8979 TL / 2.09 = 4296 TL
Artırılmış Maliyet Etkililik Oranı (2)	-	-	8979 TL / 0.17 = 52817 TL

5. TARTIŞMA

JİA çocukluk çağının en sık görülen ve en çok sakatlık yapma riski bulunan romatizmal hastalıdır. Son yıllarda tedaviye eklenen biyolojik ajanlar sayesinde tedavi seçenekleri artarken, hastalığın ekonomik yükünde de artış meydana gelmiştir. Bu gelişmelerin maliyet etkililiği üzerine olan etkisi hakkında ise ülkemizde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada bir üniversite hastanesinde JİA nedeniyle takip edilen hastaların doğrudan tıbbi maliyetleri göz önünde bulundurularak, hastalığa yönelik ortalama ne kadar harcama yapıldığı, maliyetleri oluşturan birimlerin büyüklüğü ve biyolojik ilaç tedavilerinin ekonomik yükte oluşturacağı pay belirlenmiştir.

Çalışmamız sonuçlarına göre JİA'lı hastaların bir yıllık toplam doğrudan tıbbi maliyeti 513522,79 TL olarak hesaplanmış olup maliyetin büyük kısmını %88,3 (453244.94 TL) ile ilaç masrafları oluşturmuştur. Ülkemizde 2012 yılında Kasapçopur ve arkadaşları tarafından yapılmış olan JİA ve FMF'li hastaların yıllık maliyet analizi çalışmasında toplam yıllık maliyetin tamamına yakını %93,25'ini doğrudan maliyet oluşturmuş olup benzer şekilde ilaç maliyeti toplam maliyetin %84,75'i ile büyük çoğunluğunu oluşturmuştur [5]. Bernatsky ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ise toplam doğrudan tıbbi maliyetin %43'ünü ilaç maliyetleri, %12,6'sını uzman hekim ve pratisyen hekim vizite ücretleri, %10,5'ünü laboratuvar ve radyoloji tetkik harcamaları, %2,9'unu yatış harcamaları oluşturmaktadır [99]. Bizim çalışmamızda ise toplam doğrudan tıbbi maliyetin %88,3'ünü ilaç maliyetleri, %3,2'sini laboratuvar ve radyoloji tetkik harcamaları, %3,7'sini uzman hekim ve öğretim üyesi hekim vizite ücretleri, %4,5'ünü ise yatış harcamaları oluşturmaktadır. Bu bağlamda bizim çalışmamız ile kıyaslandığında Bernatsky ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde ilaç maliyeti, toplam doğrudan tıbbi maliyetin en büyük kısmını oluşturmaktadır. Ancak hekim vizite ücretleri, laboratuvar ve radyolojik tetkik harcamaları, bizim çalışmamıza göre toplam doğrudan tıbbi maliyetten daha büyük pay almıştır. Bu durum ülkemizde sağlık hizmetlerinin ucuz olması, sağlık sektöründe çalışanlara az ödeme yapılması ile açıklanabilir. Yatış harcamalarının bizim çalışmamızda daha yüksek bulunmasının sebebi ise çalışmaya alınan hastaların %30,2'sinin biyolojik ajan tedavisi alması nedeniyle gününbirlik yatışlarının fazla olmasından kaynaklanmaktadır.

2012 yılında yapılan “Avrupa’daki JİA’lı hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalite ölçeği ve sosyoekonomik maliyeti” adlı çalışmada ise Avrupa’daki altı ülkede yaşayan JİA’lı hastaların bir yıllık sosyoekonomik maliyeti ve yaşam kalite ölçeği sonuçları karşılaştırılmıştır. Buna göre ülkeler arasında doğrudan toplam maliyet açısından farklılık olmasına rağmen (Fransa’daki pediatrik JİA popülasyonu için €11068 ve İsveç’teki pediatrik JİA popülasyonu €26985); çalışmamıza benzer şekilde tüm ülkelerde toplam doğrudan tıbbi maliyeti oluşturan en büyük kısım ilaç maliyeti olmuştur. Çalışmamızdaki toplam doğrudan tıbbi maliyetin %88,3’ünü oluşturan ilaç maliyeti, İtalya’daki ilaç maliyeti oranı (%74,5) ile yakın bulunmuştur. Çalışmamızdaki toplam doğrudan tıbbi maliyeti oluşturan ikinci büyük kısım yatış maliyeti olup (%4.5), Birleşik Krallık hariç Avrupa’daki diğer ülkelerde de benzer şekilde toplam doğrudan tıbbi maliyetin ikinci en büyük kısmını yatış maliyeti oluşturmaktadır[102]. İlgili ülkelerdeki yatış maliyeti oranlarının bizden belirgin farklı olmasının nedeni, yatan hastaya yapılan tüm giderlerin daha pahalı olmasından kaynaklanmaktadır.

Angelis ve arkadaşlarının Birleşik Krallık’ta yaptığı hastalık maliyet çalışmasında ise 23 JİA’lı hastanın doğrudan ve dolaylı maliyeti hesaplanmıştır. Buna göre toplam maliyetin %46’sı doğrudan tıbbi maliyeti oluşturmakta olup doğrudan tıbbi maliyetin %46’sını ilaçlar ve sırasıyla %28,7’sini hekim vizite ücretleri, %17,2’sini tanısal testler oluşturmuştur [103]. Benzer şekilde, ilaçlar doğrudan tıbbi maliyetten en büyük payı alan kısım olmuştur.

Alt grupların yıllık maliyet analizi değişkenliğine bakıldığında ise EİA grubundaki hastaların konsültasyon ücretlerinin oligoartiküler, poliartiküler ve psöriatik gruptakilerden anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu durum oligoartiküler, poliartiküler ve psöriatik grubun yıllık göz konsültasyonu sayısının, EİA grubunun göz konsültasyon sayısından daha fazla olması ile açıklanabilir. Bilindiği üzere EİA’lı hastalar tipik olarak semptomatik göz bulguları (kırmızı göz) ile başvurdukları için periyodik olarak biyomikroskop ile sinsi iridosiklit taraması gerekli değildir [65]. Bu nedenle diğer gruplardaki latent üveiti saptamak amacıyla gerekli olan kısa aralıklarla izlem yerine; ancak semptom verdiğinde yapılan göz konsültasyonu yeterlidir. Ayrıca üveit riski ANA pozitifliği ile doğru orantılı olarak artmaktadır. ANA pozitifliği ise EİA dışındaki alt gruplarda saptanmakta olup EİA hasta grubu seronegatifdir.

Doğrudan tıbbi maliyet açısından grupları birbiriyle kıyasladığımızda ise oligoartiküler grubun doğrudan tıbbi maliyeti diğer gruplardan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Minden ve arkadaşlarının yapmış olduğu JİA'lı hastalarda hastalığın maliyeti ve yükü isimli çalışmada ise JİA subgrupları arasında genel toplam maliyet açısından anlamlı fark saptanmış olup "persistan oligoartiküler" gruptaki hastalar çalışmamıza benzer şekilde diğer gruplardan anlamlı olarak düşük saptanmıştır[100]. Doğrudan tıbbi maliyetin en yüksek olduğu grup ise EİA olup bu gruptaki hastalar arasında ilk tanı aldığı yıl içinde olan hasta sayısının fazla olması ve buna bağlı olarak istenilen radyolojik tetkik sayısının fazla olması ve özellikle biyolojik ajan kullanımının fazla olması bu durumu açıklamaktadır. Buna benzer şekilde Thornton J. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada hastalığın ilk yılındaki JİA'lı hastaların yıllık maliyeti değerlendirilmiş olup hastalık alt grupları toplam maliyet açısından karşılaştırılmıştır. EİA grubun toplam yıllık maliyeti ve radyolojik tetkik maliyeti daha yüksek bulunmuştur [104]. EİA'yı takiben psöriatik artritli grupta da yıllık doğrudan tıbbi maliyet oranı yüksek bulunmuştur. Bu durum, psöriatik artritin genelde oligoartiküler tutulum göstermesine rağmen takibinde poliartiküler tutulum göstermesi, hastalık kontrolünün zor olmasına bağlı artmış biyolojik ilaç kullanımı oranları ile açıklanabilir.

Çalışmamızda JİA'lı hastaların ilaç kullanım oranlarına bakıldığında tüm hastaların %68,9'u NSAİİ kullanmış olup EİA'lı hastaların %83,3'ü ve oligoartiküler gruptaki hastaların %77,8'i NSAİİ kullanmıştır. Bu durum yapılan diğer çalışmalarla örtüşmemektedir. Minden K. ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada NSAİİ kullanım oranı %17 ve 2016 yılında Tayvan'daki RA'lı hastaların maliyeti üzerine ulusal sağlık sigortası veri tabanı kullanılarak yapılmış olan çalışmada ise NSAİİ kullanım oranı %13 olarak bulunmuştur[100, 105]. Her iki çalışmadaki hastaların yaş ortalaması 20 yaş ve üzeri olup erişkin hastalardan oluşmaktadır. EİA (Jüvenil Spondiloartropatiler) erişkin döneminde tanı alındığında çoğunlukla aksiyel iskelet tutulumu (sakroiliak eklem, kalça ve omurga) ile prezente olduğu için bu hastalarda sülfasalazin ve NSAİİ tedavisine yanıt azdır. Bu hastalara doğrudan biyolojik ajan tedavisi başlanmaktadır. Çocukluk döneminde ise EİA'nın periferik iskelet tutulumu daha ön planda olduğu için öncelikli olarak NSAİİ ve sülfasalazin tedavisi tercih edilmektedir. Bu durum erişkin hastalar ile çocuk hastalar arasındaki NSAİİ kullanımı

farkını açıklamaktadır. Hastaların klinik verileri doğrultusunda lüzum halinde de NSAİİ kullanımını önerilmektedir.

Hastaların yıllık doğrudan tıbbi maliyetini etkileyen etmenlere baktığımızda; Tablo 12’de tanı anındaki aktif artritli eklem sayısındaki artışın, tanı anındaki kısıtlı eklem sayısındaki artışın ve tanı anındaki yüksek ESH değerinin yıllık doğrudan tıbbi maliyette artışa neden olduğu sonucuna varılmıştır. Bu durum tanı anındaki hastalığın şiddetine bağlı olarak hastalığın izlemindeki yıllar içerisinde ‘Yıllık doğrudan tıbbi maliyetin artışına’ yol açabileceğini göstermektedir. Ancak hastaların tanı anındaki VAS değeri, bir yıllık izlem süresince ilk ve son başvuru arasındaki VAS değerindeki fark ile toplam doğrudan tıbbi maliyet arasında ilişki gösterilememiştir. Bu durum VAS’ın hastalığa spesifik bir ölçüt olmayıp genel bir sağlık değerlendirme ölçütü olması ve öznelliğinin olması nedeniyle hastadaki iyileşmeyi tam olarak ölçemediği şeklinde yorumlanabilir [101]. Bunun yanı sıra hastaların çalışma sırasındaki yaşı; çalışma başlangıcından itibaren ilk ve son başvuruları arasındaki aktif artritli eklem sayısındaki ve kısıtlı eklem sayısındaki farkları da yıllık doğrudan tıbbi maliyet ile ilişkili bulunmuştur. Bunu iyileşen eklem sayısındaki artışın, ilaç maliyetinde neden olduğu artış ile birlikte maliyete etkisi şeklinde açıklayabiliriz.

Tablo 13’teki JİA’lı hastalarda maliyet ile ilişkili değişkenlerin ikili karşılaştırmasında ise büyük çocuk olmak ve ANA negatifliği yüksek maliyet ile ilişkili bulunmuştur. Bilindiği üzere ANA pozitifliği olan çocuklarda üveit riski yüksek olup, artrit daha inatçı seyredebilmektedir. Ancak JİA’da ANA pozitifliği oligoartiküler grupta olduğu için ve bu grubun maliyeti, sistemik, EİA, poliartiküler gruptan daha düşük olduğu için böyle bir sonuç elde edildiği düşünülmektedir.

Tablo 14’te maliyeti bağımsız etkileyen etmenlerin varlığı değerlendirilmiştir. Tanı anındaki kısıtlı eklem sayısı diğer etmenlerden bağımsız olarak maliyeti etkilediği sonucuna varılmıştır. Buna göre tanı anındaki kısıtlı eklem sayısı ortalamasındaki 1 standart deviasyonluk artış (9.6 eklem = 10 eklem) toplam maliyeti 1.05 kat (%95 GA:1.01-1.09) artırmaktadır. Bu durum tanı anındaki hastalığın şiddetinin, hastalığın izlemindeki yıllar içerisinde ‘Yıllık doğrudan tıbbi maliyetin artışına’ yol açabileceğini güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Bunun yanı sıra son bir yıl içerisinde polikliniğimizde tanı almış bireyler biyolojik ajan tedavisi alanlar ve almayanlar olarak gruplandırılarak bir yıl içindeki kısıtlı eklem sayısındaki iyileşme oranları sayısal olarak ve JAQQ skoru ile hesaplanarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak biyolojik ajan kullanan bireylerde kısıtlı eklem sayısında dikkat çeken bir azalma bulunmuştur. Ancak biyolojik ajan kullanan grubun hasta sayısı (n=5) göz önünde bulundurulduğunda daha büyük hasta sayılarının gerçeğe daha yakın sonuçlar verebileceği unutulmamalıdır.

Daha önce yapılan çalışmalar JİA'nın doğrudan tıbbi maliyetinin yanında, erken emekliliğe bağlı ekonomik üretkenlikte kayıplara yol açtığını ve gayriresmi bakım giderlerinin, toplam sosyal maliyetlerinin önemli bir bölümünü oluşturduğunu bildirilmiştir. Buna ek olarak sağlıkla ilişkili yaşam kalitesindeki olumsuz değişimlerin de sosyal maliyetleri artırdığı gösterilmiştir [103]. Bu açıdan biyolojik ajan kullanımının artan maliyet miktarına rağmen iyileşmeyi olumlu yönde etkilediğini söyleyebiliriz. Bu durum hasta çocukların erişkin dönemde çalışmaya başladıklarında yaşanacak iş gücü kaybını azaltması açısından olumlu olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamız retrospektif tipte bir çalışma olup klinik veriler hasta dosyalarından, maliyet verileri ise Probel Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden elde edilip hasta dosyalarından kontrol edilmiştir. Kasapçopur ve arkadaşları tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada hastaların yıllık masrafları, üç aylık bir değerlendirme süresinde elde edilen maliyetlerin dört ile çarpılması sonucunda elde edilmiş olup çalışmamızda ise bir yıllık toplam maliyet ve bir yıllık hasta verileri kullanılarak hesaplanmıştır. Bu bağlamda araştırmamız, JİA'lı hastaların maliyet hesaplamasına yönelik ülkemizde yapılan ilk çalışmadır.

Bu çalışmada bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen hastalar beş JİA alt grubundan birine ait olup hasta sayıları gruplar arasında homojen dağılım göstermemektedir. Bazı gruplarda hasta sayısının az olması nedeniyle elde edilen değerlerin geneli temsiliyeti düşük olabilir. Ayrıca elde edilen maliyet değerleri genele göre olduğundan düşük ya da yüksek olabilir. Yine bu çalışmada çalışmaya dahil edilen hasta dosyalarının büyük bir kısmında çocukluk çağı sağlık değerlendirme anketi tam olarak

uygulanmadığı için hastalığın maliyet etkililiği tam olarak değerlendirilememiştir. Bununla birlikte aktif artritli eklem sayısı, kısıtlı eklem sayısı, VAS ve ESH ile maliyet etkililiğe bir yaklaşımda bulunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda bir hastaya atel uygulaması yapılmış olup ameliyat olan hasta bulunmamaktadır. Kliniğimizdeki hastalara fizyoterapi desteği eğitim kapsamında ücretsiz olarak sağlanmakta olup bu durum maliyete yansıtılmamıştır. Sadece doğrudan tıbbi maliyet hesaplanmış olup doğrudan tıbbi olmayan maliyet ve dolaylı maliyet hesaplanmamıştır. Bunlar çalışmamızı kısıtlı kılan taraflardır.

Tüm bu kısıtlılıklara rağmen bu çalışma şu ana kadar Türkiye’de çocukluk çağı JİA’lı hastalarının doğrudan sağlık harcamalarını hesaplamaya yönelik yapılan gerçeğe en yakın maliyet verilerini sağlayan çalışmadır. Bu sayede JİA gibi nispeten nadir görülen bir hastalığın ekonomik yükü hakkında fikir elde edilmiştir. Bu çalışma aynı zamanda, önümüzdeki yıllar içerisinde ülkemizde sağlık hizmetlerinde özelleştirilmeye gidilmesi durumunda sağlık sigorta şirketleri için yol gösterici olacaktır.

6. SONUÇLAR

- JİA'nın toplam doğrudan tıbbi maliyeti değerlendirilmiş olup ülkemizde ilaçlara yapılan harcama diğer ülkelerden daha az olmasına rağmen doğrudan tıbbi maliyeti oluşturan en büyük kısım ilaçlardır. Bu durumu ülkemizdeki sağlık hizmetlerinin ucuz olması ve sağlık sektöründe çalışanlara az ödeme yapılması açıklamaktadır.
- Bu çalışma ile maliyeti etkileyen etmenler değerlendirilmiş olup tanı anındaki kısıtlı eklem sayısının maliyeti etkileyen bağımsız etmen olduğu sonucuna ulaşılmıştır.
- Aynı zamanda bu çalışma sayesinde biyolojik ajan kullanımı ile maliyet etkililiği arasındaki ilişkiye de yaklaşımda bulunulmaya çalışılmıştır. Bu bağlamda biyolojik ilaç kullanımı mali yükü fazla olmasına rağmen hastalığın iyileşmesini olumlu yönde etkilemiştir.
- Biyolojik ajanların maliyet etkililiğini değerlendirebilmek için prospektif şekilde planlanan, yaşam kalitesinin uygun ölçeklerle değerlendirildiği, daha fazla sayıda hastayı içeren ve daha homojen dağılımlı alt grupların olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Makay BB SzB, Özen S, Kasapçopur O: **Jüvenil İdyopatik Artrit: Tedavi Uzmanı Rehberi. Çocuk Romatoloji Derneği Yayınları.** İstanbul; 2013.
2. Kasapçopur O OH: **Jüvenil İdiopatik Artrit.** *Türkiye Klinikleri J Pediatric Sci* 2008, **4**:31-42.
3. Petty RE LR, Lindsley CB, Wedderburn LR: **Chronic Arthritis.** In: *Textbook Of Pediatric Rheumatology.* Seventh Edn. Edited by Petty RE LR, Wedderburn LR. China: Elsevier Saunders Company; 2016: 188-273.
4. Mara L. Becker DL, Steven J. Leeder: **Basic Concepts.** In: *Textbook Of Pediatric Rheumatology.* Seventh Edition Edn. Edited by Ross E. Petty RML, Carol B. Lindsley,, Wedderburn L. China: Elsevier; 2016: 1-187.
5. Yucel IK, Seyahi E, Kasapçopur O, Arisoy N: **Economic Impact Of Juvenile Idiopathic Arthritis And Familial Mediterranean Fever.** *Rheumatology International* 2012, **32**(7):1955-1962.
6. Brewer EJ BJ, Cassidy JT: **Criteria For The Classification Of Juvenile Rheumatoid Arthritis.** *Bull Rheum Dis* 1972, **23**:712-719.
7. **European League Against Rheumatism: EULAR Bulletin No. 4: Nomenclature And Classification Of Arthritis In Children.** Basel, National Zeitung AG; 1977.
8. Fink CW: **Proposal For The Development Of Classification Criteria For Idiopathic Arthritides Of Childhood.** *The Journal Of Rheumatology* 1995, **22**(8):1566-1569.
9. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM *et al*: **International League Of Associations For Rheumatology Classification Of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001.** *The Journal Of Rheumatology* 2004, **31**(2):390-392.
10. Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass DN, Manners P, Maldonado-Cocco J, Suarez-Almazor M, Orozco-Alcala J, Prieur AM: **Revision Of The Proposed Classification Criteria For Juvenile Idiopathic Arthritis: Durban, 1997.** *The Journal Of Rheumatology* 1998, **25**(10):1991-1994.

11. Gedalia A, Press J, Buskila D: **Diffuse Musculoskeletal Pain Syndromes In Pediatric Practice.** *Journal Of Clinical Rheumatology : Practical Reports On Rheumatic & Musculoskeletal Diseases* 1996, **2**(6):325-330.
12. Fink CW, Fernandez-Vina M, Stastny P: **Clinical And Genetic Evidence That Juvenile Arthritis Is Not A Single Disease.** *Pediatric Clinics Of North America* 1995, **42**(5):1155-1169.
13. Graham TB, Glass DN: **Juvenile Rheumatoid Arthritis: Ethnic Differences In Diagnostic Types.** *The Journal Of Rheumatology* 1997, **24**(9):1677-1679.
14. Ozen S, Karaaslan Y, Ozdemir O, Saatci U, Bakkaloglu A, Koroglu E, Tezcan S: **Prevalence Of Juvenile Chronic Arthritis And Familial Mediterranean Fever In Turkey: A Field Study.** *The Journal Of Rheumatology* 1998, **25**(12):2445-2449.
15. Ringold S, Beukelman T, Nigrovic PA, Kimura Y, Investigators CRSP: **Race, Ethnicity, And Disease Outcomes In Juvenile Idiopathic Arthritis: A Cross-Sectional Analysis Of The Childhood Arthritis And Rheumatology Research Alliance (CARRA) Registry.** *The Journal Of Rheumatology* 2013, **40**(6):936-942.
16. Symmons DP, Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P: **Pediatric Rheumatology In The United Kingdom: Data From The British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register.** *The Journal Of Rheumatology* 1996, **23**(11):1975-1980.
17. Merino R, de Inocencio J, Garcia-Consuegra J: **Evaluation Of Revised International League Of Associations For Rheumatology Classification Criteria For Juvenile Idiopathic Arthritis In Spanish Children (Edmonton 2001).** *The Journal Of Rheumatology* 2005, **32**(3):559-561.
18. Berntson L, Fath A, Andersson-Gare B, Kristinsson J, Lahdenne P, Marhaug G, Nielsen S, Pelkonen P, Svensson E, Nordic Study G: **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.** *The Journal Of Rheumatology* 2001, **28**(12):2737-2743.
19. Weakley K, Esser M, Scott C: **Juvenile Idiopathic Arthritis In Two Tertiary Centres In The Western Cape, South Africa.** *Pediatric Rheumatology Online Journal* 2012, **10**(1):35.

20. Kunjir V, Venugopalan A, Chopra A: **Profile Of Indian Patients With Juvenile Onset Chronic Inflammatory Joint Disease Using The ILAR Classification Criteria For JIA: A Community-Based Cohort Study.** *The Journal Of Rheumatology* 2010, **37**(8):1756-1762.
21. Demirkaya E, Ozen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Makay BB, Unsal E, Erguven M, Poyrazoglu H, Kasapcopur O, Gok F *et al*: **The Distribution Of Juvenile Idiopathic Arthritis In The Eastern Mediterranean: Results From The Registry Of The Turkish Paediatric Rheumatology Association.** *Clinical And Experimental Rheumatology* 2011, **29**(1):111-116.
22. Glass DN, Giannini EH: **Juvenile Rheumatoid Arthritis As A Complex Genetic Trait.** *Arthritis And Rheumatism* 1999, **42**(11):2261-2268.
23. Savolainen A, Saila H, Kotaniemi K, Kaipianen-Seppanen O, Leirisalo-Repo M, Aho K: **Magnitude Of The Genetic Component In Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2000, **59**(12):1001.
24. Moroldo MB, Chaudhari M, Shear E, Thompson SD, Glass DN, Giannini EH: **Juvenile Rheumatoid Arthritis Affected Sibpairs: Extent Of Clinical Phenotype Concordance.** *Arthritis And Rheumatism* 2004, **50**(6):1928-1934.
25. Moroldo MB, Tague BL, Shear ES, Glass DN, Giannini EH: **Juvenile Rheumatoid Arthritis In Affected Sibpairs.** *Arthritis And Rheumatism* 1997, **40**(11):1962-1966.
26. Prahalad S, O'Brien E, Fraser AM, Kerber RA, Mineau GP, Pratt D, Donaldson D, Bamshad MJ, Bohnsack J: **Familial Aggregation Of Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Arthritis And Rheumatism* 2004, **50**(12):4022-4027.
27. Prahalad S, Ryan MH, Shear ES, Thompson SD, Glass DN, Giannini EH: **Twins Concordant For Juvenile Rheumatoid Arthritis.** *Arthritis And Rheumatism* 2000, **43**(11):2611-2612.
28. Prahalad S, Zeft AS, Pimentel R, Clifford B, McNally B, Mineau GP, Jorde LB, Bohnsack JF: **Quantification Of The Familial Contribution To Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Arthritis And Rheumatism* 2010, **62**(8):2525-2529.
29. Prahalad S, Shear ES, Thompson SD, Giannini EH, Glass DN: **Increased Prevalence Of Familial Autoimmunity In Simplex And Multiplex Families With Juvenile Rheumatoid Arthritis.** *Arthritis And Rheumatism* 2002, **46**(7):1851-1856.

30. Hinks A, Cobb J, Marion MC, Prahalad S, Sudman M, Bowes J, Martin P, Comeau ME, Sajuthi S, Andrews R *et al*: **Dense Genotyping Of Immune-Related Disease Regions Identifies 14 New Susceptibility Loci For Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Nature Genetics* 2013, **45**(6):664-669.
31. Thompson SD, Sudman M, Ramos PS, Marion MC, Ryan M, Tsoras M, Weiler T, Wagner M, Keddache M, Haas JP *et al*: **The Susceptibility Loci Juvenile Idiopathic Arthritis Shares With Other Autoimmune Diseases Extend To PTPN2, COG6, And ANGPT1.** *Arthritis And Rheumatism* 2010, **62**(11):3265-3276.
32. Hinks A, Eyre S, Ke X, Barton A, Martin P, Flynn E, Packham J, Childhood Arthritis Prospective S, Consortium U, Group BS *et al*: **Overlap Of Disease Susceptibility Loci For Rheumatoid Arthritis And Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2010, **69**(6):1049-1053.
33. Ramanathan A, Srinivasalu H, Colbert RA: **Update On Juvenile Spondyloarthritis.** *Rheumatic Diseases Clinics Of North America* 2013, **39**(4):767-788.
34. Srivastava R, Agnihotry S, Aggarwal R, Bajpai P, Aggarwal A: **HLA-B27 Subtypes In Enthesitis-Related Arthritis Category Of Juvenile Idiopathic Arthritis And Ankylosing Spondylitis In Northern India.** *Clinical And Experimental Rheumatology* 2015, **33**(6):931-935.
35. Hersh AO, Prahalad S: **Immunogenetics Of Juvenile Idiopathic Arthritis: A Comprehensive Review.** *Journal Of Autoimmunity* 2015, **64**:113-124.
36. Hall PJ, Burman SJ, Laurent MR, Briggs DC, Venning HE, Leak AM, Bedford PA, Ansell BM: **Genetic Susceptibility To Early Onset Pauciarticular Juvenile Chronic Arthritis: A Study Of HLA And Complement Markers In 158 British Patients.** *Annals Of The Rheumatic Diseases* 1986, **45**(6):464-474.
37. Vicario JL, Martinez-Laso J, Gomez-Reino JJ, Gomez-Reino FJ, Regueiro JR, Corell A, Segurado OG, Arnaiz-Villena A: **Both HLA Class II And Class III DNA Polymorphisms Are Linked To Juvenile Rheumatoid Arthritis Susceptibility.** *Clinical Immunology And Immunopathology* 1990, **56**(1):22-28.
38. Arnaiz-Villena A, Gomez-Reino JJ, Gamir ML, Regueiro JR, Vicario JL, Gomez-Reino FJ, Alonso A, Fernandez-Dapica MP, Irigoyen MV, Mateo I *et al*: **DR, C4, And Bf Allotypes In Juvenile Rheumatoid Arthritis.** *Arthritis And Rheumatism* 1984, **27**(11):1281-1285.

39. Date Y, Seki N, Kamizono S, Higuchi T, Hirata T, Miyata K, Ohkuni M, Tatsuzawa O, Yokota S, Joo K *et al*: **Identification Of A Genetic Risk Factor For Systemic Juvenile Rheumatoid Arthritis In The 5'-Flanking Region Of The Tnfalpha Gene And HLA Genes.** *Arthritis And Rheumatism* 1999, **42**(12):2577-2582.
40. Silva-Ramirez B, Cerda-Flores RM, Rubio-Perez N, Vargas-Alarcon G, Perez-Hernandez N, Granados-Arriola J, Burgos-Vargas R: **Association Of HLA DRB1 Alleles With Juvenile Idiopathic Arthritis In Mexicans.** *Clinical And Experimental Rheumatology* 2010, **28**(1):124-127.
41. Murray KJ, Moroldo MB, Donnelly P, Prahalad S, Passo MH, Giannini EH, Glass DN: **Age-Specific Effects Of Juvenile Rheumatoid Arthritis-Associated HLA Alleles.** *Arthritis And Rheumatism* 1999, **42**(9):1843-1853.
42. Aslan M, Kasapcopur O, Yasar H, Polat E, Saribas S, Cakan H, Dirican A, Torun MM, Arisoy N, Kocazeybek B: **Do Infections Trigger Juvenile Idiopathic Arthritis?** *Rheumatology International* 2011, **31**(2):215-220.
43. Altun S, Kasapcopur O, Aslan M, Karaarslan S, Koksall V, Saribas S, Ergin S, Arisoy N, Kocazeybek B: **Is There Any Relationship Between Chlamydomphila Pneumoniae Infection And Juvenile Idiopathic Arthritis?** *Journal Of Medical Microbiology* 2004, **53**(Pt 8):787-790.
44. Lange L, Thiele GM, McCracken C, Wang G, Ponder LA, Angeles-Han ST, Rouster-Stevens KA, Hersh AO, Vogler LB, Bohnsack JF *et al*: **Symptoms Of Periodontitis And Antibody Responses To Porphyromonas Gingivalis In Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Pediatric Rheumatology Online Journal* 2016, **14**(1):8.
45. Arvonen M, Virta LJ, Pokka T, Kroger L, Vahasalo P: **Repeated Exposure To Antibiotics In Infancy: A Predisposing Factor For Juvenile Idiopathic Arthritis Or A Sign Of This Group's Greater Susceptibility To Infections?** *The Journal Of Rheumatology* 2015, **42**(3):521-526.
46. Stoll ML, Kumar R, Morrow CD, Lefkowitz EJ, Cui X, Genin A, Cron RQ, Elson CO: **Altered Microbiota Associated With Abnormal Humoral Immune Responses To Commensal Organisms In Enthesitis-Related Arthritis.** *Arthritis Research & Therapy* 2014, **16**(6):486.

47. Mason T, Rabinovich CE, Fredrickson DD, Amoroso K, Reed AM, Stein LD, Kredich DW: **Breast Feeding And The Development Of Juvenile Rheumatoid Arthritis.** *The Journal Of Rheumatology* 1995, **22**(6):1166-1170.
48. Kasapcopur O, Tasdan Y, Apelyan M, Akkus S, Caliskan S, Sever L, Arisoy N: **Does Breast Feeding Prevent The Development Of Juvenile Rheumatoid Arthritis?** *The Journal Of Rheumatology* 1998, **25**(11):2286-2287.
49. Nisar MK, Masood F, Cookson P, Sansome A, Ostor AJ: **What Do We Know About Juvenile Idiopathic Arthritis And Vitamin D? A Systematic Literature Review And Meta-Analysis Of Current Evidence.** *Clinical Rheumatology* 2013, **32**(6):729-734.
50. Jaakkola JJ, Gissler M: **Maternal Smoking In Pregnancy, Fetal Development, And Childhood Asthma.** *American Journal Of Public Health* 2004, **94**(1):136-140.
51. Nielsen HE, Dorup J, Herlin T, Larsen K, Nielsen S, Pedersen FK: **Epidemiology Of Juvenile Chronic Arthritis: Risk Dependent On Sibship, Parental Income, And Housing.** *The Journal Of Rheumatology* 1999, **26**(7):1600-1605.
52. Gowdie PJ, Tse SM: **Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Pediatric Clinics Of North America* 2012, **59**(2):301-327.
53. Ravelli A, Martini A: **Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Lancet* 2007, **369**(9563):767-778.
54. Martini A, Lovell DJ: **Juvenile Idiopathic Arthritis: State Of The Art And Future Perspectives.** *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2010, **69**(7):1260-1263.
55. Marzan KA, Shaham B: **Early Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Rheumatic Diseases Clinics Of North America* 2012, **38**(2):355-372.
56. Espinosa M, Gottlieb BS: **Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Pediatrics In Review / American Academy Of Pediatrics* 2012, **33**(7):303-313.
57. Teshler MS, Onel KB: **The Clinical Spectrum Of Juvenile Idiopathic Arthritis In A Large Urban Population.** *Current Rheumatology Reports* 2012, **14**(2):116-120.
58. Huemer C, Malleson PN, Cabral DA, Huemer M, Falger J, Zidek T, Petty RE: **Patterns Of Joint Involvement At Onset Differentiate Oligoarticular Juvenile Psoriatic Arthritis From Pauciarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis.** *The Journal Of Rheumatology* 2002, **29**(7):1531-1535.

59. Guillaume S, Prieur AM, Coste J, Job-Deslandre C: **Long-Term Outcome And Prognosis In Oligoarticular-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Arthritis And Rheumatism* 2000, **43**(8):1858-1865.
60. Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, Malleson PN, Schroeder ML, Cabral DA: **The Early Pattern Of Joint Involvement Predicts Disease Progression In Children With Oligoarticular (Pauciarticular) Juvenile Rheumatoid Arthritis.** *Arthritis And Rheumatism* 2002, **46**(10):2708-2715.
61. Petty RE, Smith JR, Rosenbaum JT: **Arthritis And Uveitis In Children. A Pediatric Rheumatology Perspective.** *American Journal Of Ophthalmology* 2003, **135**(6):879-884.
62. Rosenberg AM: **Uveitis Associated With Childhood Rheumatic Diseases.** *Current Opinion In Rheumatology* 2002, **14**(5):542-547.
63. Cassidy J, Kivlin J, Lindsley C, Nocton J, Section on R, Section on O: **Ophthalmologic Examinations In Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis.** *Pediatrics* 2006, **117**(5):1843-1845.
64. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, Arico M, Avcin T, Behrens EM, De Benedetti F *et al*: **2016 Classification Criteria For Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College Of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative.** *Arthritis & Rheumatology* 2016, **68**(3):566-576.
65. Colbert RA: **Classification Of Juvenile Spondyloarthritis: Enthesitis-Related Arthritis And Beyond.** *Nature Reviews Rheumatology* 2010, **6**(8):477-485.
66. Flato B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Forre O, Lien G, Vinje O: **Long-Term Outcome And Prognostic Factors In Enthesitis-Related Arthritis: A Case-Control Study.** *Arthritis And Rheumatism* 2006, **54**(11):3573-3582.
67. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schontube M, Zink A: **Long-Term Outcome In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Arthritis And Rheumatism* 2002, **46**(9):2392-2401.
68. McErlane F, Beresford MW, Baildam EM, Thomson W, Hyrich KL: **Recent Developments In Disease Activity Indices And Outcome Measures For Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Rheumatology* 2013, **52**(11):1941-1951.

69. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Malattia C, Cavuto S, Gado-West L, Tortorelli A, Landgraf JM, Singh G, Martini A *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.** *Clinical And Experimental Rheumatology* 2001, **19**(4 Suppl 23):S1-9.
70. Ozdogan H, Ruperto N, Kasapcopur O, Bakkaloglu A, Arisoy N, Ozen S, Ugurlu U, Unsal E, Melikoglu M, Paediatric Rheumatology International Trials O: **The Turkish Version Of The Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) And The Child Health Questionnaire (CHQ).** *Clinical And Experimental Rheumatology* 2001, **19**(4 Suppl 23):S158-162.
71. Bartoli M, Taro M, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Traverso F, Viola S, Magnani A, Gasparini C, Martini A, Ravelli A: **The Magnitude Of Early Response To Methotrexate Therapy Predicts Long-Term Outcome Of Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2008, **67**(3):370-374.
72. Ravelli A, Grom AA, Behrens EM, Cron RQ: **Macrophage Activation Syndrome As Part Of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis, Genetics, Pathophysiology And Treatment.** *Genes And Immunity* 2012, **13**(4):289-298.
73. Gurcay E, Eksioglu E, Yuzer S, Bal A, Cakci A: **Articular Damage In Adults With Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Rheumatology International* 2009, **29**(6):635-640.
74. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A: **Preliminary Definition Of Improvement In Juvenile Arthritis.** *Arthritis And Rheumatism* 1997, **40**(7):1202-1209.
75. Wallace CA, Huang B, Bandeira M, Ravelli A, Giannini EH: **Patterns Of Clinical Remission In Select Categories Of Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Arthritis And Rheumatism* 2005, **52**(11):3554-3562.
76. Hinze C, Gohar F, Foell D: **Management Of Juvenile Idiopathic Arthritis: Hitting The Target.** *Nature Reviews Rheumatology* 2015, **11**(5):290-300.
77. Tynjala P, Vahasalo P, Tarkiainen M, Kroger L, Aalto K, Malin M, Putto-Laurila A, Honkanen V, Lahdenne P: **Aggressive Combination Drug Therapy In Very Early Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (ACUTE-JIA): A Multicentre**

- Randomised Open-Label Clinical Trial.** *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2011, **70**(9):1605-1612.
78. Wallace CA, Giannini EH, Spalding SJ, Hashkes PJ, O'Neil KM, Zeft AS, Szer IS, Ringold S, Brunner HI, Schanberg LE *et al*: **Trial Of Early Aggressive Therapy In Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Arthritis And Rheumatism* 2012, **64**(6):2012-2021.
79. Reiff A, Lovell DJ, Adelsberg JV, Kiss MH, Goodman S, Zavalier MF, Chen PY, Bolognese JA, Cavanaugh P, Jr., Reicin AS *et al*: **Evaluation Of The Comparative Efficacy And Tolerability Of Rofecoxib And Naproxen In Children And Adolescents With Juvenile Rheumatoid Arthritis: A 12-Week Randomized Controlled Clinical Trial With A 52-Week Open-Label Extension.** *The Journal Of Rheumatology* 2006, **33**(5):985-995.
80. Ruperto N, Nikishina I, Pachanov ED, Shachbazian Y, Prieur AM, Mouy R, Joos R, Zulian F, Schwarz R, Artamonova V *et al*: **A Randomized, Double-Blind Clinical Trial Of Two Doses Of Meloxicam Compared With Naproxen In Children With Juvenile Idiopathic Arthritis: Short- And Long-Term Efficacy And Safety Results.** *Arthritis And Rheumatism* 2005, **52**(2):563-572.
81. Zulian F, Martini G, Gobber D, Plebani M, Zacchello F, Manners P: **Triamcinolone Acetonide And Hexacetonide Intra-Articular Treatment Of Symmetrical Joints In Juvenile Idiopathic Arthritis: A Double-Blind Trial.** *Rheumatology* 2004, **43**(10):1288-1291.
82. Bloom BJ, Alario AJ, Miller LC: **Intra-Articular Corticosteroid Therapy For Juvenile Idiopathic Arthritis: Report Of An Experiential Cohort And Literature Review.** *Rheumatology International* 2011, **31**(6):749-756.
83. Giannini EH, Cassidy JT, Brewer EJ, Shaikov A, Maximov A, Kuzmina N: **Comparative Efficacy And Safety Of Advanced Drug Therapy In Children With Juvenile Rheumatoid Arthritis.** *Seminars In Arthritis And Rheumatism* 1993, **23**(1):34-46.
84. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET, Passo MH: **The Long-Term Effect Of Methotrexate Therapy On The Liver In Patients With Juvenile Rheumatoid Arthritis.** *Arthritis And Rheumatism* 1997, **40**(12):2226-2234.

85. van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwinderman AH, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, van Luijk WH, van Soesbergen RM, Wulffraat NM, Oostveen JC *et al*: **Sulfasalazine In The Treatment Of Juvenile Chronic Arthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study. Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group.** *Arthritis And Rheumatism* 1998, **41**(5):808-816.
86. Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, Hernandez-Garduno A, Goycochea-Robles MV: **A 26 Week Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Exploratory Study Of Sulfasalazine In Juvenile Onset Spondyloarthropathies.** *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2002, **61**(10):941-942.
87. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, Stein LD, Gedalia A, Ilowite NT, Wallace CA *et al*: **Etanercept In Children With Polyarticular Juvenile Rheumatoid Arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group.** *The New England Journal Of Medicine* 2000, **342**(11):763-769.
88. Horneff G, Ebert A, Fitter S, Minden K, Foeldvari I, Kummerle-Deschner J, Thon A, Girschick HJ, Weller F, Huppertz HI: **Safety And Efficacy Of Once Weekly Etanercept 0.8 Mg/Kg In A Multicentre 12 Week Trial In Active Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Rheumatology* 2009, **48**(8):916-919.
89. Constantin T, Foeldvari I, Vojinovic J, Horneff G, Burgos-Vargas R, Nikishina I, Akikusa JD, Avcin T, Chaitow J, Koskova E *et al*: **Two-Year Efficacy And Safety Of Etanercept In Pediatric Patients With Extended Oligoarthritis, Enthesitis-Related Arthritis, Or Psoriatic Arthritis.** *The Journal Of Rheumatology* 2016, **43**(4):816-824.
90. Nimmrich S, Horneff G: **Incidence Of Herpes Zoster Infections In Juvenile Idiopathic Arthritis Patients.** *Rheumatology International* 2015, **35**(3):465-470.
91. Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, Wouters C, Silverman ED, Balogh Z, Henrickson M *et al*: **A Randomized, Placebo-Controlled Trial Of Infliximab Plus Methotrexate For The Treatment Of Polyarticular-Course Juvenile Rheumatoid Arthritis.** *Arthritis And Rheumatism* 2007, **56**(9):3096-3106.

92. Schmeling H, Minden K, Foeldvari I, Ganser G, Hospach T, Horneff G: **Efficacy And Safety Of Adalimumab As The First And Second Biologic Agent In Juvenile Idiopathic Arthritis: The German Biologics JIA Registry.** *Arthritis & Rheumatology* 2014, **66**(9):2580-2589.
93. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J *et al*: **Adalimumab With Or Without Methotrexate In Juvenile Rheumatoid Arthritis.** *The New England Journal Of Medicine* 2008, **359**(8):810-820.
94. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeff A, Rabinovich CE, van Rossum MA, Cortis E, Pardeo M, Miettunen PM, Janow G *et al*: **Anakinra As First-Line Disease-Modifying Therapy In Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: Report Of Forty-Six Patients From An International Multicenter Series.** *Arthritis And Rheumatism* 2011, **63**(2):545-555.
95. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B: **Depression, Chronic Diseases, And Decrements In Health: Results From The World Health Surveys.** *Lancet* 2007, **370**(9590):851-858.
96. Butbul Aviel Y, Stremler R, Benseler SM, Cameron B, Laxer RM, Ota S, Schneider R, Spiegel L, Stinson JN, Tse SM *et al*: **Sleep And Fatigue And The Relationship To Pain, Disease Activity And Quality Of Life In Juvenile Idiopathic Arthritis And Juvenile Dermatomyositis.** *Rheumatology* 2011, **50**(11):2051-2060.
97. Shaw KL, Southwood TR, Duffy CM, McDonagh JE: **Health-Related Quality Of Life In Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Arthritis And Rheumatism* 2006, **55**(2):199-207.
98. Minden K: **What Are The Costs Of Childhood-Onset Rheumatic Disease?** *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006, **20**(2):223-240.
99. Bernatsky S, Duffy C, Malleson P, Feldman DE, St Pierre Y, Clarke AE: **Economic impact of juvenile idiopathic arthritis.** *Arthritis And Rheumatism* 2007, **57**(1):44-48.
100. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Schontube M, Zink A: **Burden And Cost Of Illness In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Annals Of The Rheumatic Diseases* 2004, **63**(7):836-842.

101. Amine B, Rostom S, Benbouazza K, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N: **Health Related Quality Of Life Survey About Children And Adolescents With Juvenile Idiopathic Arthritis.** *Rheumatology International* 2009, **29**(3):275-279.
102. Kuhlmann A, Schmidt T, Treskova M, Lopez-Bastida J, Linertova R, Oliva-Moreno J, Serrano-Aguilar P, Posada-de-la-Paz M, Kanavos P, Taruscio D *et al*: **Social/Economic Costs And Health-Related Quality Of Life In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis In Europe.** *The European Journal Of Health Economics : HEPAC : Health Economics In Prevention And Care* 2016, **17 Suppl 1**:79-87.
103. Angelis A, Kanavos P, Lopez-Bastida J, Linertova R, Serrano-Aguilar P, Network B-RR: **Socioeconomic Costs And Health-Related Quality Of Life In Juvenile Idiopathic Arthritis: A Cost-Of-Illness Study In The United Kingdom.** *BMC Musculoskeletal Disorders* 2016, **17**:321.
104. Thornton J, Lunt M, Ashcroft DM, Baildam E, Foster H, Davidson J, Gardner-Medwin J, Beresford MW, Symmons D, Thomson W *et al*: **Costing Juvenile Idiopathic Arthritis: Examining Patient-Based Costs During The First Year After Diagnosis.** *Rheumatology* 2008, **47**(7):985-990.
105. Wang BC, Hsu PN, Furnback W, Ney J, Yang YW, Fang CH, Tang CH: **Estimating the Economic Burden of Rheumatoid Arthritis in Taiwan Using the National Health Insurance Database.** *Drugs - Real World Outcomes* 2016, **3**:107-114.

8. EKLER

EK.1 Hasta Veri Formu

Sosyodemografik ve Klinik Özelliklere Ait Hasta Veri Formu		
Adı Soyadı		
İlk ve Son Başvuru Tarihi	--/--/---- / --/--/----	
Tanı Aldığı Tarih	--/--/----	
Değişken	Veri Tipi	
Hastalık Süresi (yıl)	Sürekli	
JİA Tipi	Kategorik	1. Sistemik 2. Oligoartiküler 3. Poliartiküler 4. Psöriatik 5. EİA
Sosyal Güvence Tipi	Kategorik	1. Emekli Sandığı 2. SSK 3. Yeşil Kart 4. Bağ-Kur 5. Özel
Doğum Yılı	Sürekli	
İkamet Ettiği Yer	Dikotom	1. İzmir 2. İzmir dışı
Cinsiyet	Dikotom	1. Erkek 2. Kadın
Tanı Anındaki yaş	Sürekli	
Aile öyküsü	Kategorik	1. JİA 2. Diğer Romatolojik Hastalıklar 3. Yok
Öykü		
Ateş (en az iki hafta)	Dikotom	1. Var 2. Yok
Sabah Tutukluğu	Dikotom	1. Var 2. Yok
Fizik Muayene		
Isı artışı	Dikotom	1. Var 2. Yok
Şişlik	Dikotom	1. Var 2. Yok
Eklemler Hareketlerinde Kısıtlılık	Dikotom	1. Var 2. Yok

Laboratuvar		
Hemoglobin (g/dl)	Sürekli	
Beyaz küre ($10^3/\mu\text{L}$)	Sürekli	
Trombosit ($10^3/\mu\text{L}$)	Sürekli	
ESH (mm/saat)	Sürekli	
CRP (g/L)	Sürekli	
ANA	Dikotom	1. Pozitif 2. Negatif
Üveit	Sürekli	
Tanı Anında		
Hekim Genel Değerlendirmesi	Sürekli	
Aktif Artritli Eklem Sayısı	Sürekli	
Kısıtlı Eklem Sayısı	Sürekli	
ESH (mm/saat)	Sürekli	
İlk Başvuru Anında		
Hekim Genel Değerlendirmesi	Sürekli	
Aktif Artritli Eklem Sayısı	Sürekli	
Kısıtlı Eklem Sayısı	Sürekli	
ESH (mm/saat)	Sürekli	
Son Başvuru Anında		
Hekim Genel Değerlendirmesi	Sürekli	
Aktif Artritli Eklem Sayısı	Sürekli	
Kısıtlı Eklem Sayısı	Sürekli	
ESH (mm/saat)	Sürekli	
Son Bir Yıl İçindeki		
Poliklinik Başvuru Sayısı	Sürekli	
Konsültasyon Sayısı	Sürekli	
Yatış Tipi	Kategorik	1. Günübirlik Yatış 2. Servis Yatışı 3. Her ikisi
Hastanede Yatış Süresi (gün)	Sürekli	

Hasta İlaç Formu					
Adı Soyadı					
Protokol Numarası					
Dosya Numarası					
İlacın Adı					
İçerik					
Uygulama Dozu					
Kaç Kez (Günde)					
Yılda Kaç Kutu					
İlacın Veriliş Yolu a) Per Oral b) Subkutan c) İntravenöz d) Cilt Üzerine Uygulama					
Uygulama Yeri a) Hastane b) Ev					
Yıllık İlaç Maliyeti (TL)					

Yıllık Tıbbi Maliyet Formu	
Adı Soyadı	
Poliklinik Vizite Ücretleri (TL)	
Poliklinik Konsültasyon Ücretleri (TL)	
MDÖ Ücretleri (TL)	
Laboratuvar Tahlil Ücretleri (TL)	
Radyolojik Tahlil Ücretleri (TL)	
Toplam Poliklinik Masrafları (TL)	
İlaç Masrafları (TL)	
Diğer Masraflar (TL)	
Günübirlik Yatış Giderleri (TL)	
Genel Çocuk Servisi Yatış Giderleri (TL)	
Toplam Hastanede yatış Giderleri (TL)	
Toplam Doğrudan Tıbbi Maliyet (TL)	

EK.2 ETİK KURUL ONAM FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016/06-16	Tarih:03.03.2016
	Prof.Dr.Şevket Erbil ÜNSAL'ın sorumlusu olduğu "Juvenil İdiopatik Artrit"li (JIA) Hastaların Maliyeti ve Etkileyen Etmenler" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyî Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevinç ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Aydın ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Nihel GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Şeyda SEREN INTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	