

Sistemik Başlangıçlı Juvenil İdiyopatik Artrit Tanılı Olguların Değerlendirilmesi*Evaluation of Patients with Systemic onset Juvenile Idiopathic Arthritis*

Sukru Cekic, Yasin Karalı, Sara Şebnem Kılıç

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Çocuk İmmünoloji B.D, Bursa

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Sistemik başlangıçlı juvenile idiyopatik artrit (JİA) nadir görülen bir JİA alt tipi olarak kabul edilir ve diğer JİA alt gruplarından farklı olarak otoinflamatuvar hastalık grubunda değerlendirilir. Ülkemizde sistemik başlangıçlı JİA ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde sistemik başlangıçlı JİA tanılı olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Kliniğimizde takip edilen 303 JİA tanılı olgu tarandı ve 18 sistemik başlangıçlı JİA tanılı olgu (%5,9) tespit edildi. Olguların verileri elektronik dosya kayıtlarından geriye dönük olarak taranarak elde edildi.

BULGULAR: Olguların yaşları ortanca 11,7 yıl (5,3-20 yıl) ve kız erkek oranı 4/14 idi. Tanı yaşları ortanca 4,9 yıl (1,5-15,2 yıl) ve tanıda gecikme süresi ortanca 4 hafta (2 hafta-10,8 yıl) olarak saptandı. En sık başvuru yakınması olguların tümünde görülen ateş ve artrit (n=18, %100) idi. Bir olguda monoartrit görülürken diğer olgularda birden fazla eklem tutulumu vardı. En sık görülen form monosiklik formdu (n=7, %38,8). Olgularda görülen en sık komplikasyon boy kısalığı (n=4, %22,2) idi ve makrofaj aktivasyon sendromu 2 olguda (%11,1) gelişti. Tedavide en sık steroidler (n=17, %94,4) kullanılırken biyolojik tedavi 7 olguda (%38,8) kullanıldı. Bu olguların son tedavilerine bakıldığında; 5 olgunun tocilizumab, bir olgunun canakinumab aldığı, kalan 1 olgunun ise takibi bıraktığı saptandı. Takipten çıkan bir olgu dışında tüm olgularda remisyon sağlandı.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Sistemik başlangıçlı JİA, diğer JİA alt gruplarına kıyasla daha az olarak görülmektedir. Hastalık enfeksiyon hastalıkları ve diğer inflamatuvar hastalıklarla karışabildiği için tanı gecikebilmektedir. Kortikosteroid tedavisine çoğunlukla olumlu yanıt alınmakla birlikte steroide dirençli olgularda anti IL-6 ve anti IL-1 ilaçlar etkili olabilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit, otoinflamatuvar hastalık, çocukluk çağında biyolojik tedavi

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Sorumlu yazar yazışma adresi: Şükür ÇEKİÇ. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D, Çocuk İmmünoloji B.D, Bursa, Türkiye

SUMMARY

INTRODUCTION: Systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) is a rare, systemic inflammatory disease classified as a subtype of JIA. There are few studies on sJIA in our country. The aim of this study was to investigate the clinical and laboratory features of patients with sJIA.

METHODS: Three hundred three cases with JIA followed up in our clinic were screened, 18 of them (5.9%) diagnosed with sJIA were included to our study. The data was obtained from the electronic file records retrospectively.

RESULTS: The median age of the patients was 11.7 years (5.3-20 years), the female/male ratio was 4/14, and the median diagnosis age was 4.9 years (1.5-15.2 years). The median diagnosis delay was 4 weeks (2 weeks-10.8 years). The most common complaints were fever and arthritis which were seen in all cases (n = 18, 100%). One patient had monoarthritis while the other cases had more than one joint involvement. The most common form was the monocyclic form (n = 7, 38.8%). The most common complications were short stature and macrophage activation syndrome which developed in 2 cases. Almost all patients were treated by corticosteroids (n = 17, 94.4%), biological therapy was used in 7 patients (38.8%). Biological treatments were tocilizumab in five patients, canakinumab in one and anakinra in 1 one patient. Remission was achieved in all cases except one patient who was out of follow-up.

DISCUSSION and CONCLUSION: sJIA can be challenging to diagnose. Fever and rash in sJIA clinic may inadvertently be attributed to infectious disease. Corticosteroids were the main treatment modalities in treatment, whereas in resistant cases biologicals were highly effective and safe.

Keywords: Systemic onset juvenile idiopathic arthritis, autoinflammatory disease, biologic therapy in childhood

Giriş

Juvenil idiyopatik artrit (JİA) 16 yaşından önce başlayan ve en az 6 hafta boyunca devam eden nedeni bilinmeyen artrit ile karakterize ve farklı fenotipik özelliklere sahip alt gruplardan oluşan, çocukluk çağının kronik inflamatuvar hastalığıdır (1). Juvenil idiyopatik artrit, çocukluk çağının en sık görülen kronik eklem hastalığı olup sıklığı 16-150/100.000 olarak bildirilmektedir (2). Uluslararası Romatoloji Birliği {*The International League of Associations for Rheumatology (ILAR)*} sınıflamasına göre JİA 7 alt grupta değerlendirilmektedir, bunlar; sistemik başlangıçlı, oligoartriküler, poliartriküler romatid faktör (RF) pozitif, poliartriküler RF negatif, entezit ilişkili, psöriatik ve sınıflandırılmayan artrit olarak sıralanmaktadır (3).

Sistemik başlangıçlı JİA, diğer alt gruplardan farklı olarak sıklıkla ateş, döküntü ve serozit gibi sistemik belirtilerle kendini gösterir (1). Ayrıca belirli bir otoantikorla veya insan lökosit antijeni (HLA) ile ilişkili olmaması ve aktif hastalık döneminde doğal bağışık yanıtın baskın olduğunu gösteren pro-inflamatuvar sitokinlerin yüksekliği, sistemik başlangıçlı JİA'nın poligenik bir otoinflamatuvar hastalık olarak değerlendirilmesine yol açmıştır (4). ILAR sınıflamasına göre sistemik başlangıçlı JİA tanı kriterleri; en az 2 hafta süren ateş ve artrite ek olarak tipik döküntü, yaygın simetrik lenfadenopati, karaciğer veya dalağın büyümesi veya serozit (perikardit, plevral veya perikardiyal efüzyon, nadiren peritonit) tablolarından en az birinin varlığıdır (3). Ateş, günde bir veya iki kez 39° C veya daha yüksek değere ulaşarak tekrar düşerek tipik paterni oluşturur. Eritematöz, somon pembesi maküler döküntüler genellikle ateşle birlikte görülür. Artrit sıklıkla simetrik ve poliartrit şeklinde olup bazen hastalık başlangıcında mevcut olmayabilir ve daha sonra gelişebilir. Özgül olmayan sistemik inflamasyon belirtileri hemen her zaman vardır (5). Hastalık seyrinde tedavi edilmediğinde ölümle sonuçlanabilen makrofaj aktivasyon sendrom'u (MAS) gelişebilmektedir (5). Sistemik başlangıçlı JİA nadir görülse de JİA ilişkili mortalitenin 2/3'ünden sorumludur (6,7).

Bu çalışmada kliniğimizde sistemik başlangıçlı JİA tanısı ile takip edilen olguların klinik ve laboratuvar özelliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Olgular ve Yöntem:

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji-Romatoloji Polikliniğe son 15 yılda başvuran JİA tanılı 303 olgunun dosyaları tarandı ve ILAR kriterlerine göre tanı almış 18 sistemik başlangıçlı JİA tanısı almış olguya (%5,9) ulaşıldı. Olguların elektronik dosya verilerinden başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, laboratuvar göstergeleri, görüntüleme sonuçları, uygulanan tedaviler ve tedavi yanıtları araştırıldı.

Sistemik başlangıçlı JİA tanısı alan olgular, hastalığın klinik seyrine göre; monosiklik (bir dönem aktif hastalık sonrası inaktif hastalık), polisiklik (aralarda inaktif dönemlerin olduğu tekrarlayan aktif hastalık) ve persistan (sürekli aktif hastalık) olarak 3 gruba ayrıldı.

Çalışma için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 11 Aralık 2018 tarih ve 2018-21/15 nolu karar ile onay alındı.

Bulgular:

Olguların yaşları ortanca 11,7 yıl (5,3-20 yıl) ve kız erkek oranı 4/14 idi. Tanı yaşları ortanca 4,9 yıl (1,5-15,2 yıl) ve tanıda gecikme süresi ortanca 4 hafta (2 hafta-10,8 yıl) olarak saptandı. Anne baba arasında akrabalık ve 1. derece akrabalarda romatizmal hastalık öyküsü bir olguda (%5,5) vardı. Olgularda en sık görülen bulgular; ateş, artrit ve döküntüydü. Bir olguda monoartrit görülürken diğer olgularda birden fazla eklem tutulumu vardı. Artrit süresi ortanca 6 ay (1-36), ateş süresi ortanca 28 gün (10-90) olarak tespit edildi. Olguların genel özellikler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artrit tanılı olguların genel özellikleri.

Kız erkek oranı	4/14
Yaş	11,7 yıl (5,3-20)
Tanı yaşı	4,9 yıl (1,5-15,2)
Yakınmaların başlama yaşı	3 yıl (0,25-15)
Tanıda gecikme süresi	4 hafta (2 hafta-10,8 yıl)
Monosiklik	7 (%38,8)
Polisiklik	6 (%33,3)
Persistan	5 (%27,7)
Ateş süresi	30 gün (15-540)
Artrit süresi	3,5 ay (0,5-36)
Klinik özellikler	
Ateş	18 (%100)
Artrit	18 (%100)
Döküntü	16 (%88,8)
Splenomegali	5 (%27,7)
Hepatomegali	4 (%22,2)
Lenfadenopati	1 (%5,5)

Olguların ilk başvuru anında en sık düşünülen ön tanılar; nedeni bilinmeyen ateş ve Kawasaki hastalığı iken, sistemik başlangıçlı JİA sadece 2 olguda düşünülmüştür. Diğer düşünülen ön tanılar Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Olguların ilk başvurusunda düşünülen ön tanılar.

	n	%
Nedeni bilinmeyen ateş	11	64,7
Kawasaki hastalığı	5	29,4
Alerjik döküntü	4	23,5
Sistemik başlangıçlı JİA	2	11,8
Pnömoni	2	11,8
Tüberküloz	2	11,8
İmmün yetmezlik	2	11,8
Ailevi akdeniz ateşi	2	11,8
Guillain Barre sendromu	1	5,9
Bruselloz	1	5,9
Salmonelloz	1	5,9
Kızamıkçık	1	5,9
Vaskülit	1	5,9
Sepsis	1	5,9
Menenjit	1	5,9

Olguların ilk yakınmaları ve izlemde ortaya çıkan yakınmaları incelendiğinde ateş başlangıçta 17 olguda mevcut iken izlemde 18 olguda, artrit veya artralji başlangıçta 12 olguda varken izlemde 18 olguda, döküntü başlangıçta 12 olguda saptanırken izlemde 16 olguda gelişmiştir.

Olguların başvuru döneminde; ortanca lökosit sayıları $16200/\text{mm}^3$ ($8170\text{-}28800/\text{mm}^3$) ve ortanca trombosit sayıları $368000/\text{mm}^3$ ($112000\text{-}669000/\text{mm}^3$) saptandı. İlk başvuru dönemlerinde ortanca hemoglobin (Hb) konsantrasyonu 10,5 gr/dl (8-13,6) idi ve 12 olguda (%66,6) anemi (Hb <11,5 gr/dl) mevcuttu.

Son yapılan laboratuvar değerlendirmelerinde ise ortanca Hb konsantrasyonu 12,3 gr/dl (8,6-16) ve anemisi olan olgu sayısı 4 (%22,2) idi. Eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), C reaktif protein (CRP) ve serum amiloid A tüm olgularda yüksek bulundu (sırasıyla ortanca 74 mm/saat (21-120 mm/saat), 10,2 mg/dl (0,4-28,1 mg/dl) ve 686 mg/L (118-948 mg/L). Fibrinojen ise bakılan 14 olgunun 10’unda (%7,14) yüksek idi (ortanca değer: 466,5 mg/dl (302-860 mg/dl)).

Anti nükleer antikor 2 olguda (%11,1) 1/100 ve 1/320 dilüsyonda pozitif, RF ise tüm olgularda negatif saptandı. MEFV geninde mutasyon araştırılan 9 (%50) olgudan birinde heterozigot R202Q ve bir diğerinde heterozigot E148Q olmak üzere 2 olguda (%22,2) mutasyon tespit edildi.

Tedavide 17 olguda (%94,4) sistemik steroid, 11 olguda (%61,1) metotreksat ve 3 olguda (%16,6) intravenöz immünoglobulin kullanıldı. Anti TNF, anti IL-1 veya anti IL-6 gibi biyolojik tedavilerin herhangi birini alan olguların sayısı 7 (%38,8) idi. Tedavi yanıtına göre ilaç geçişleri sonrası kullanılan nihai biyolojik ajanlara bakıldığında; 5 olgunun tocilizumab, bir olgunun canakinumab aldığı, kalan 1 olgunun ise tedavileri reddedip takipten çıktığı saptanmıştır. Olgularda kullanılan biyolojik ilaçlar Tablo 3’de verilmiştir. Tedaviyi bırakan bir olgu dışındaki tüm olgularda yakınmalar kontrol altına alınmıştır.

Tablo 3. Sistemik başlangıçlı juvenil idiyopatik artritis tanılı olgularda kullanılan biyolojik ilaçlar.

İlaçlar	n	%
Tocilizumab	6	33,3
Etanercept	5	27,7
İnfliximab	2	11,1
Anakinra	2	11,1
Canakinumab	2	11,1
Adalimumab	1	5,5
Toplam	18	100

Makrofaj aktivasyon sendromu’nun 2 olguda (%11,1) geliştiği saptanmıştır. Sistemik başlangıçlı JİA izlemi sırasında saptanan diğer komplikasyonlar; boy kısalığı (n=4, %23,5), osteoporoz (n=2, %11,1), osteopeni (n=1, %5,5), tüberküloz (n=1, %5,5), anksiyete (n=2, %11,1), depresyon (n=2, %11,1) olarak sıralanmıştır. Olguların izlemi sırasında görülen diğer klinik durumlar ise; sol fasyal paralizi (n=1, %5,5), miyozit (n=1, %5,5), IgG3 eksikliği (n=1, %5,5) ve anterior üveit (n=1, %5,5) idi. Tüberküloz gelişen olguda, tüberküloz tanısından önce veya tanı sırasında herhangi bir anti-TNF ilaç kullanılmadığı tespit edilmiştir. Biyolojik ilaç başlamadan önce olguların akciğer grafisi ve tüberkülin deri testi ile değerlendirildiği görülmüştür. Bu olgularda tedavi süresince veya sonrasında tüberküloz gelişiminin olmadığı saptanmıştır.

Tartışma:

Sistemik başlangıçlı JİA nadir bir hastalıktır, insidansı yılda 100,000'de 0.4-0.9, prevalansı ise 3,5/100.000 olarak bildirilmektedir (7,8). Sistemik başlangıçlı JİA, tüm JİA'ların Avrupa ve Amerika'da %10'unu, Japonya ve Hindistan gibi bazı Asya ülkelerinde ise %25-50'sini oluşturmaktadır (9-11). Türkiye'de JİA prevalansı % 0.032 olarak bildirilirken sistemik başlangıçlı JİA prevalansı bilinmemektedir (12). Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda; tüm JİA'lar içinde sistemik başlangıçlı JİA sıklığı %8,9-,14,9 olarak bildirilmiştir (13,14). Çalışmamızda ise sistemik başlangıçlı JİA tanılı olgular tüm JİA tanılı olguların %5,9'unu oluşturduğu tespit edilmiştir.

Sistemik başlangıçlı JİA için temel tanısal zorluk patognomonik bir klinik özellik veya laboratuvar belirleyicisinin olmamasıdır ve tanı çoğunlukla diğer tanılarla dışlanarak konulmaktadır (15,16). Çoğu zaman hastalık başlangıcında sistemik başlangıçlı JİA tanı kriterleri tam olarak karşılanmaz ve izlemde ortaya çıkan artrit ile tanı netleşmektedir (16). ILAR kriterlerine göre olguların sadece %30'unun hastalık başlangıcında tanı kriterlerini tam olarak karşıladığı bildirilmektedir (17). Ayırıcı tanıda enfeksiyon hastalıkları, malignite ve Kawasaki hastalığı, sistemik lupus eritematozus ve periyodik ateş (otoinflamatuvar) sendromları (kriyopirin ilişkili periyodik ateş sendromu veya Ailesel Akdeniz Ateşi gibi) dışlanmalıdır (15). Artrit herhangi bir eklemi tutabilir, ancak hastalığın başlangıcında bu bulgunun olmaması olguların geç tanı almasına neden olmaktadır (15). Çalışmamızda olguların ilk başvurusunda en sık nedeni bilinmeyen ateş ve ikinci sıklıkta Kawasaki hastalığı akla gelirken, sadece 2 olguda sistemik başlangıçlı JİA düşünülmüştür. Ayrıca sistemik başlangıçlı JİA tanısına götüren klinik bulguların olguların önemli bir kısmında izlem sürecinde ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu bulgulardan yola çıkılarak sistemik başlangıçlı JİA tanısının erken dönemde akla gelmemesinin nedenleri arasında, hastalık farkındalığının azlığı ve sistemik başlangıçlı JİA düşündürecek bulguların hastalık başlangıcında tam olarak oluşmamasına bağlanmıştır.

Sistemik başlangıçlı JİA erkek ve kız cinsiyeti benzer sıklıkta etkilemektedir (17). Çalışmamızda ise erkelerde sistemik başlangıçlı JİA sıklığı önemli oranda yüksek saptanmıştır.

Sistemik başlangıçlı JİA; monosiklik, polisiklik veya persistan seyir gösterebilir ve artritleneyreden tablolarda persistans daha belirgindir (15,16). Çalışmamızda olguların en sık monosiklik karakter gösterdiği ve 5 olguda persistans görüldüğü tespit edilmiştir.

Sistemik başlangıçlı JİA'nın en önemli komplikasyonu hayatı tehdit eden MAS'dır (15). Makrofaj aktivasyon sendromu makrofajların ve "sitokin fırtınasına" yol açan T lenfositlerin hızlı çoğalması ve aktivasyonu sonucu oluşur. Makrofaj aktivasyon sendromu varlığında; sürekli ateş, sabit döküntü gibi sistemik başlangıçlı JİA için tipik olmayan yakınmalar görülür. İzlemde miyokardit, böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyon bozukluğu, koagülopati, kanama eğilimi, solunum sistemi ve merkezi sinir sistemi tutulumu gibi ağır tablolar eşlik edebilir (15). Önceki yıllarda sistemik başlangıçlı JİA olgularında

mortalite ve morbiditenin yaygın nedenlerinden biri olarak amiloidoz görülmüşse de tedavideki gelişmelerle bu komplikasyonun insidansı önemli ölçüde azalmıştır (15). Bildirilen diğer hayatı tehdit eden komplikasyonlar ise interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyondur (15,18). Tüm bu ölümcül komplikasyonlara rağmen sistemik başlangıçlı JİA'da tedavi başarısı yıllar içinde artmıştır (19-21). Sistemik başlangıçlı JİA'nın diğer komplikasyonları arasında osteopeni, büyüme geriliği ve eroziv artrit bulunmaktadır (16). Çalışmamızda 2 olguda MAS gelişimi saptanırken; amiloidoz, pulmoner hipertansiyon ve interstisyel akciğer hastalığı hiçbir olguda saptanmamıştır. Ayrıca olgularımızda gelişen en sık komplikasyonun boy kısalığı olduğu tespit edilmiştir.

Sistemik inflamasyonun laboratuvar göstergeleri sistemik başlangıçlı JİA'da diğer inflamatuvar hastalıklara göre daha yüksektir ve bu durum bazen diğer inflamatuvar hastalıkların ayırıcı tanısında kullanılabilir (22). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda ESH, CRP, fibrinojen ve SAA gibi akut faz göstergeleri önemli oran ve sıklıkta yüksek saptanmıştır. MEFV genindeki mutasyonlar, inflamasyonda önemli rol oynayan IL-1β'nin aktivasyonu ile ilişkilidir ve tek alleldeki mutasyonlar ya da polimorfizmlerin bile subklinik inflamasyonla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (25-27). Ayaz ve ark. (28) ailevi akdeniz ateşi kliniği olmayan 35 sistemik başlangıçlı JİA olgusunun %14,28'inde MEFV gen mutasyonu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ise Tel Hashomer kriterlerini (29) karşılayan olgu bulunmamakla birlikte MEFV gen mutasyonu araştırılan 9 olgunun 2'sinde (%22,2) heterozigot taşıyıcılık tespit edilmiştir.

Wakil ve ark. (23) 5 akraba evliliği olan aileden 13 sistemik başlangıçlı JİA olgusunda LACC1 geninde homozigot missense mutasyonu göstermişlerdir. Ombrello ve ark. (24) ise çalışmalarında HLADRB1*11 ve varyantlarının sistemik başlangıçlı JİA için kuvvetli bir risk oluşturduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda ailesel sistemik başlangıçlı JİA tablosu saptanmamıştır. Bununla birlikte sadece bir olgunun birinci derece akrabasında romatizmal hastalık mevcuttu.

Kortikosteroidler, steroid dışı anti inflamatuvar ilaçlar ve metotreksat, uzun süredir sistemik başlangıçlı JİA tedavisinin temel dayanağını oluşturmuştur. Günümüzde steroid kullanımı azalsa da şiddetli anemi, miyokardit, serozit ve MAS durumlarında hala mutlak endikasyon olarak kabul edilmektedir (16). Düşük doz oral metotreksat hastalığın sistemik bulgularının tedavisinde etkin bulunmamıştır (31). Bu sonuçlara rağmen, metotreksat bazı klinisyenler tarafından sistemik başlangıçlı JİA'nın eklem tutulumunun yönetimi için kullanılmaya devam etmektedir (15). Sistemik başlangıçlı JİA'daki anti-TNF ajanlarının değişken etkinliği bazı kontrolsüz çalışmalarda gösterilmiş olup bu ajanlar persistan artritli sistemik başlangıçlı JİA'da kullanılmaya devam etmektedir (32-35). Bununla birlikte genel olarak, anti-TNF ilaçların diğer JİA kategorilerine kıyasla sistemik başlangıçlı JİA'da daha az etkili olduğu düşünülmektedir (10,30). Sistemik başlangıçlı JİA'da diğer alt gruplardan farklı olarak patogenezdaki en önemli stokinler IL-1 ve IL-6'dır. Bu nedenle yeni biyolojik tedavilerin ana hedefi bu stokinlerin nötralizasyonudur (15). *American College of Rheumatology* 2013 kılavuzunda IL-1 antagonisti olan anakinra ve canakinumab ile IL-6 antagonisti olan

tocilizumab'ın gereken olgularda kullanımı önerilmektedir (36). Çalışmamızda hastalığı kontrol altına almak için sistemik steroid tedavisinin önemli oranda kullanıldığı saptanmıştır. Başlangıçta çeşitli anti-TNF ilaçlar kullanılmakla birlikte biyolojik tedavi alan tüm olgularda hastalığın remisyonu anti IL-6 ve IL-1 ajanlarla sağlanmıştır.

Sonuç olarak sistemik başlangıçlı JİA çocukluk çağının önemli bir morbidite ve nadiren mortaliteye neden olan kronik hastalığıdır. Erken tanı ve tedavi için hastalık ile ilgili farkındalığın hekimler arasında artmasına ihtiyaç vardır. İnterlökin 1 ve 6'yı hedef alan tedaviler remisyona sağlanmasında anti-TNF ilaçlara göre daha başarılıdır.

Çalışmanın kısıtlılıkları; nadir görülen bir hastalık olduğu için olgu sayısının az olması ve retrospektif olmasıdır.

Kaynaklar:

1. Prakken B, Albani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2011;377:2138-49.
2. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. Lancet 2007; 369: 767-78.
3. Thomson W, Barrett JH, Donn R, et al. British Paediatric Rheumatology Study Group. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. Rheumatology (Oxford). 2002 Oct;41(10):1183-9.
4. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinfl ammaticus: the molecular pathophysiology of autoinfl ammatary disease (*). Annu Rev Immunol 2009; 27: 621-68.
5. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davi S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. Rheumatol Ther. 2016;3(2):187-207.
6. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. Autoimmun Rev 2012;12(1):56-9.
7. Gurion R, Lehman TJ, Moorthy LN. Systemic arthritis in children: a review of clinical presentation and treatment. Int J Inflam 2011;2012:271569.
8. Modesto C, Antón J, Rodriguez B, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). Scand J Rheumatol 2010;39(6):472-9.
9. Sawhney S, Magalhaes CS. Paediatric rheumatology – a global perspective. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006;20(2):201-21.
10. Seth V, Kabra SK, Semwal OP, Jain Y. Clinico-immunological profile in juvenile rheumatoid arthritis- an Indian experience. Indian J Pediatr 1996;63(3):293-300.
11. Fujikawa S, Okuni M. Clinical analysis of 570 cases with juvenile rheumatoid arthritis: results of a nationwide retrospective survey in Japan. Acta Paediatr Jpn 1997;39(2):245-9.

12. Cakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int* 2012;32(4):895-908.
13. Şen V, Ece A, Uluca Ü, et al. Evaluation of children with juvenile idiopathic arthritis in southeastern Turkey: a single center experience. *Hippokratia* 2015;19(1):63-8.
14. Erguven M, Kaya B, Hamzah OY, Tufan F. Evaluation of immune response to hepatitis A vaccination and vaccine safety in juvenile idiopathic arthritis. *J Chin Med Assoc* 2011;74(5):205-8.
15. Sheno S, Wallace CA. Diagnosis and Treatment of Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *J Pediatr* 2016;177:19-26.
16. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2016;15(9):931-4.
17. Behrens EM, Beukelman T, Gallo L, et al. Evaluation of the presentation of systemic onset juvenile rheumatoid arthritis: data from the Pennsylvania Systemic Onset Juvenile Arthritis Registry (PASOJAR). *J Rheumatol* 2008;35:343-8.
18. Kimura Y, Weiss JE, Haroldson KL, et al. Pulmonary hypertension and other potentially fatal pulmonary complications in systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65:745-52.
19. Savolainen HA, Isomaki HA. Decrease in the number of deaths from secondary amyloidosis in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:1201-3.
20. Immonen K, Savolainen HA, Hakala M. Why can we no longer find juvenile idiopathic arthritis-associated amyloidosis in childhood or in adolescence in Finland. *Scand J Rheumatol* 2007;36:402-3.
21. Hashkes PJ, Wright BM, Lauer MS, et al. Mortality outcomes in pediatric rheumatology in the US. *Arthritis Rheum* 2010;62:599-608.
22. Frosch M, Ahlmann M, Vogl T, et al. Thymeloid-related proteins 8 and 14 complex, a novel ligand of toll-like receptor 4, and interleukin-1 beta form a positive feedback mechanism in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:883-91.
23. Wakil SM, Monies DM, Abouelhoda M, et al. Association of a mutation in LACC1 with a monogenic form of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:288-95.
24. Ombrello MJ, Remmers EF, Tachmazidou I, et al. HLADRB1*11 and variants of the MHC class II locus are strong risk factors for systemic juvenile idiopathic arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015;112:15970-5.
25. Chae JJ, Wood G, Masters SL, et al. The B30.2 domain of pyrin, the familial Mediterranean fever protein, interacts directly with caspase-1 to modulate IL-1beta production. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:9982-7.
26. Lachmann HJ, Sengül B, Yavuzşen TU, et al. Clinical and subclinical inflammation in patients with familial Mediterranean fever and in heterozygous carriers of MEFV mutations. *Rheumatology (Oxford)* 2006 Jun;45(6):746-50.

27. Kalyoncu M, Acar BC, Cakar N, et al. Are carriers for MEFV mutations "healthy"? Clin Exp Rheumatol 2006;24:S120-2.
28. Ayaz NA, Ozen S, Bilginer Y, et al. MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. Rheumatology (Oxford) 2009;48(1):23-5.
29. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. Arthritis Rheum 1997;40(10):1879-85.
30. Otten MH, Prince FH, Armbrust W, et al. Factors associated with treatment response to etanercept in juvenile idiopathic arthritis. JAMA 2011;306:2340-7.
31. Woo P, Southwood TR, Prieur AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. Arthritis Rheum 2000;43:1849-57.
32. Shenoi S, Wallace CA. Tumor necrosis factor inhibitors in the management of juvenile idiopathic arthritis: an evidence-based review. Paediatr Drugs 2010;12:367-77.
33. Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. Arthritis Rheum 2003;48:1093-101.
34. Kimura Y, Pinho P, Walco G, et al. Etanercept treatment in patients with refractory systemic onset juvenile rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2005;32:935-42.
35. Russo RA, Katsicas MM. Clinical remission in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor agents. J Rheumatol 2009;36:1078-82.
36. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. Arthritis Rheum 2013;65:2499-512.