

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK KURUMLARI İŞLETMECİLİĞİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

TÜRKİYE'DE JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT
MALİYETİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN

Turan Şahan SÖKMENSÜER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Berna Simten MALHAN

Ankara, 2019

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
SAĞLIK KURUMLARI İŞLETMECİLİĞİ YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

TÜRKİYE'DE JÜVENİL İDİOPATİK ARTRİT

MALİYETİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

HAZIRLAYAN

Turan Şahan SÖKMENSÜER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Berna Simten MALHAN

Ankara, 2019



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SOSYAL BİLİMLER ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS / DOKTORA TEZ ÇALIŞMASI ORJİNALLİK RAPORU

Tarih: 29 / 07 / 2019

Öğrencinin Adı, Soyadı : T.Şahan SÖKMENSÜER

Öğrencinin Numarası : 21710109

Anabilim Dalı : Sosyal Bilimler Enstitüsü

Programı : Sağlık Kurumları İşletmeciliği Tezli Yüksek Lisans Programı

Danışmanın Unvanı/Adı, Soyadı : Prof.Dr. Simten MALHAN

Tez Başlığı : Türkiye’de Juvenil Idiopatik Artrit Maliyeti

Yukarıda başlığı belirtilen Yüksek Lisans/Doktora tez çalışmamın; Giriş, Ana Bölümler ve Sonuç Bölümünden oluşan, toplam **.64...** sayfalık kısmına ilişkin, **04 / 07 / 2019** tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından **Tunçten** adlı intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan orijinallik raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % **..1.7....**’dır.

Uygulanan filtrelemeler:

1. Kaynakça hariç
2. Alıntılar hariç
3. Beş (5) kelimedenden daha az örtüşme içeren metin kısımları hariç

“Başkent Üniversitesi Enstitüleri Tez Çalışması Orijinallik Raporu Alınması ve Kullanılması Usul ve Esaslarını” inceledim ve bu uygulama esaslarında belirtilen azami benzerlik oranlarına tez çalışmamın herhangi bir intihal içermediğini; aksinin tespit edileceği muhtemel durumda doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi ve yukarıda vermiş olduğum bilgilerin doğru olduğunu beyan ederim.

Öğrenci İmzası:.....

Onay

29/07/2019

Öğrenci Danışmanı Unvan, Ad, Soyad,

Prof. Dr. Simten Malhan

KABUL VE ONAY SAYFASI

T. Şahan SÖKMENSÜER tarafından hazırlanan "**Türkiye'de Juvenil İdiopatik Artrit Maliyeti**" adlı bu çalışma jürimizce Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

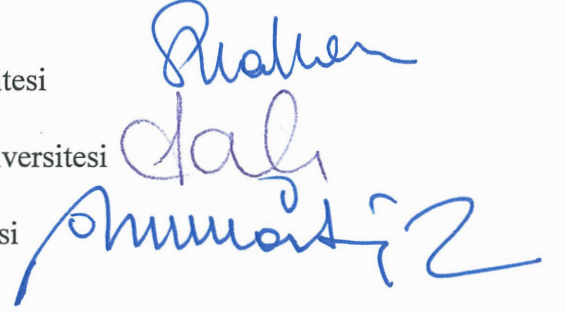
Kabul (sınav) Tarihi: **18** / **07** / **2018**

(Jüri Üyesinin Unvanı, Adı-Soyadı ve Kurumu):

Jüri Üyesi : Prof.Dr. Simten MALHAN – Başkent Üniversitesi

Jüri Üyesi: Prof.Dr. Şahin KAVUNCUBAŞI - Başkent Üniversitesi

Jüri Üyesi: Prof.Dr. İsmail AĞIRBAŞ – Ankara Üniversitesi



Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../2019

Prof. Dr. İpek KALEMCI TÜZÜN

Enstitü Müdürü

ÖZET

JIA, bir veya daha fazla eklemde 6 hafta veya daha fazla süre için mevcut olan ve 16 yaş öncesinde başlayıp belirlenebilen bir nedeni olmayan artrit olarak tanımlanır. JIA, çocukluk çağının sık görülen kronik enflamatuvar romatizmal hastalığıdır. Hastaların %50 kadarında erişkin yaşta da devam eder. JIA, kısa ve uzun dönem sonuçlarıyla hastalarda önemli oranda morbidite oluşturmaktadır.

Tedavide uzun süreli hedef JIA hastalarında kronik enflamasyonu baskılayarak eklem deformitesini azaltmak ve çocukta normal büyüme ve gelişmeyi sağlayabilmektir. RF negatif poliartiküler JIA'de çocuklara tanı konur konmaz DMARDS başlanmalıdır. MTX tipik olarak ilk tercihtir, ancak etkisinin başlaması yavaş olduğundan enflamasyonu çabuk kontrol altına almak için kısa süreli oral steroidler, intravenöz metilprednisolon veya multipl IA steroid enjeksiyonları kullanılabilir. Hastaların çoğu MTX'a 6 ay içinde cevap verir, bu süre içinde tedaviye cevap vermeyenlerde anti-TNF ajanlar düşünülmelidir. RF (+) poliartiküler JIA olan çocuklar uzamış eroziv artrit riskinde artışa sahiptir. Tanı anında DMARDS başlanmalıdır. MTX etkilidir. Anti-TNF ajanların MTX ile kombine kullanımı tercih edilir, bunun kemik erozyonlarının engellenmesinde MTX'in tek başına kullanımına üstün olduğu gösterilmiştir.

JIA tedavisinde erken yoğun tedaviye yani erken MTX kullanılmasına rağmen pek çok çocuk hasta erişkin dönemine kronik aktif hastalık ile girmektedir. Bu nedenle kronik sekel sıklığının azalması ve tam remisyon elde edilmesi amacıyla biyolojik ilaçlar JIA tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Ancak biyolojik ilaçların kullanılması ile hastalık yükü ilaç boyutunda artmış ancak hastalığın aktivitesinin düşürülmesi konusunda ise başarı kazanılmıştır. Dolayısıyla ortaya çıkan hastane maliyetlerinde ise düşüş yaşanmıştır.

Bu çalışmanın amacı; nadir hastalıklardan biri olan pJIA hastalığının Türkiye'ye maliyetini belirlemektir. Geri ödeyici perspektifinden yapılan çalışmada sadece direkt maliyetlere odaklanılmış ve hasta başı yıllık maliyetler bulunduktan sonra aşağıdan yukarıya maliyetlendirme metodu ile prevelans verisi üzerinden Türkiye'ye genellenmiştir.

Hasta başı yıllık toplam poliklinik maliyeti 545,5 TL, laboratuvar/görüntüleme maliyeti 97 TL, Toplam yatış/müdahale maliyeti 529,8 TL, ilaç ve malzeme maliyeti 7.500,2 TL, komplikasyon maliyeti 1.754,1 TL olarak belirlenmiştir. Toplam JIA direkt maliyeti hasta başı yıllık 10.426,6 TL'dir

JIA Türkiye maliyeti için TÜİK verileri kullanılarak önce 0-17 yaş nüfus belirlenmiştir. Buna göre 22.920.422 çocuk nüfusu üzerinden ülkemizde Ozen (Ozen S. ve diğerleri, 1998:2445-9) tarafından yapılan çalışmaya dayanarak prevalans 100 binde 64 kabul edilmiştir. Bu verilere göre 14.670 JIA li çocuk bulunmaktadır. Hasta başı maliyetler prevalans verisine dayalı olarak hasta popülasyonuna genelleştirilmiştir. Toplam JIA Türkiye direkt tedavi maliyeti ise 152.948.526,10 TL'dır.

ANAHTAR KELİMELER: Jüvenil İdiopatik Artrit, Hasta Maliyeti, Sağlık Uygulama Tebliği, Romatizma, Tedavi

ABSTRACT

JIA is defined as arthritis in the one or more joints for 6 weeks or more with no cause that can begin before 16 years of age. JIA is a common chronic inflammatory rheumatic disease of childhood which 50% of patients continue in adulthood. JIA causes significant morbidity in patients with short and long term results.

The aim of this study is determining the cost of one of the rare diseases which we can encounter in Turkey called pJIA. In the study when calculating the annual cost, we have focused on the direct costs from the payer perspective and then found the annual cost per patient by generalizing prevalence data to Turkey via the bottom-up costing method.

Total cost for outpatient clinic visit per patient was 545.5 TL, laboratory / imaging cost was 97 TL, total hospitalization / intervention cost was 529.8 TL, drug and material cost was 7.500.2 TL, complication cost was 1.754.1 TL.

Total JIA direct cost is 10.426.6 TL per patient per year.

Türkiye cost for the 0-17 age population with JIA by using TÜİK data is determined. Accordingly, the prevalence was accepted as 64 per 100 thousand by based on the study conducted by Ozen (Ozen S. et al., 1998: 2445-9) in our country over 22,920,422 children. According to these data, there are 14,670 children with JIA. Costs per patient were generalized to the patient population based on prevalence data and total direct cost of treatment for JIA Turkey is found as 152.948.526.10 TL.

KEYWORDS: Juvenile Idiopathic Arthritis, Patient Cost, Health Administration Declaration, Rheumatism, Treatment

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLolar LİSTESİ	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	VII
KISALTMALAR	VII
BÖLÜM-1 JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT	1
Tanım	1
Sınıflandırma.....	1
Sistemik Başlangıçlı Jüvenil İdiopatik Artrit (sJIA)	4
Poliartiküler Jüvenil İdiopatik Artrit (pJIA).....	5
Oligoartiküler JIA (oJIA)	6
Jüvenil Psoriatik Artrit (PsJIA)	7
Entezit ilişkili artrit (ERA)	8
Epidemiyoloji	9
Jüvenil İdiopatik Artrit Altıptilerin Dağılımı	14
Etyoloji.....	17
Çevresel Faktörler	17
Enfeksiyonlar.....	17
Fiziksel Travma.....	18
İmmunolojik faktörler	18
Genetik	19
Patogenez	21
Tedavi.....	22
Non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar (NSAI).....	23
Kortikosteroidler	24
Sistemik kullanım	24
Lokal kullanım- Eklem içi Kortikosteroid Enjeksiyonları	24
Metotreksat (MTX)	25
Biyolojik ilaçlar	25
Anti-TNF'ler	26
Etanersept	26

İnflksimab	27
Adalimumab	27
İnterlökin-1 inhibitörleri	28
Anakinra	28
Kanakinumab	29
Rilonasept	29
İnterlökin-6 İnhibitörleri	29
Tocilizumab	29
T hücre ve B hücre hedef tedavileri	29
Abatasept	29
Ritüksimab	30
Biyolojik ilaçların yan etkileri	30
Poliartiküler JIA (pJIA).....	30
Romatoid Faktör Negatif Poliartrit (RF-negatif pJIA).....	31
Romatoid Faktör Pozitif Poliartrit (RF+ pJIA)	32
METODOLOJİ	35
Çalışmanın Amacı	35
Hastalık Maliyeti	35
Direkt Maliyetler	35
Dolaylı Maliyetler	36
Ölçülemeyen – Manevi Maliyetler	37
Maliyet Analizi Sonuçlarının Hesaplanması	37
Veri.....	37
BULGULAR	40
Poliartiküler Juvenil İdiopatik Artrit Direkt Tıbbi Maliyetleri.....	40
Tedavi Süresince Oluşabilecek Poliklinik Maliyetleri	40
Tedavi Süresince Oluşabilecek Laboratuar ve Görüntüleme Maliyetleri.....	41
Tedavi Süresince Oluşabilecek Müdahale ve Hastane Maliyetleri	43
Tedavi Süresince Oluşabilecek İlaç ve Malzeme Maliyetleri	43
Juvenil İdiopatik Artrit Hastalarında Oluşabilecek Komplikasyon Maliyetleri	44
Anti –TNF Maliyetleri.....	47
SONUÇ ve ÖNERİLER	50

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1 Jüvenil Romatoid Artrit Sınıflandırmasında Amerikan Romatoloji Koleji Kriterleri ..	2
Tablo 2 Avrupa Romatoloji Birliği Jüvenil Romatoid Artrit Tanı Kriterleri.....	2
Tablo 3 Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR veya Durban) Kriterleri	3
Tablo 4 Jüvenil İdiopatik Artritte Dışlama Kriterleri.....	3
Tablo 5 Çocukluk Çağı Kronik Artritlerinde İnsidans ve Prevalans Çalışmaları	11
Tablo 6 Ülkemizde Yapılan Çalışmalarda Jüvenil İdiopatik Artrit Altıplerin Dağılımları	14
Tablo 7 Jüvenil İdiopatik Artrit Tedavisinin Hedefleri.....	23
Tablo 8 Sağlık Uygulama Tebliği EK-2/A'daki Sağlık Kurum ve Kuruluşlarının Ayaktan Tedavilerde Sınıflandırılması Listesi	39
Tablo 9 Ortalama Poliklinik Kurum Maliyetleri.....	40
Tablo 10 Poliartiküler Jüvenil İdiopatik Artrit Hastalarının Yıllık Poliklinik Ziyaret Dağılımları	41
Tablo 11 Poliartiküler Jüvenil İdiopatik Artrit Hastalarının Tedavisinde Yaptırmak Zorunda Kaldıkları Test Dağılımları	42
Tablo 12 Poliartiküler Jüvenil İdiopatik Artrit Hastalarının Tedavisinde Hastane Yatışları ve Müdahalelerin Dağılımları	43
Tablo 13 Ülkemizde Jüvenil İdiopatik Artrit Hastalarında Kullanılan İlaçların Dağılımları ..	45
Tablo 14 Poliartiküler Jüvenil İdiopatik Artrit Hastalarının Tedavisinde Kullanılan Anti-TNF Dışı İlaçların Dağılımları	46
Tablo 15 Poliartiküler Jüvenil İdiopatik Artrit Hastalarında Gözlenen Komplikasyonların Dağılımları	46
Tablo 16 Anti-TNF Kamu Fiyatları	47
Tablo 17 Ülkemizde 2-17 yaş Erkek ve Kızlarda Vücut Ağırlığı Dağılımı (50p).....	48
Tablo 18 Yıllık Anti-TNF Maliyetleri	48
Tablo 19 Jüvenil İdiopatik Artrit Yıllık Ortalama Hastabaşı Yıllık Maliyeti	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1 Poliartiküler Jüvenil İdiopatik Artrit Tedavi Şeması	34
--	----

KISALTMALAR

ACR	Amerikan Romatoloji Koleji
ANA	Anti-nükleer Antikor
CCP	Sitrik sitrillenmiş peptid
COI	Hastalık maliyeti
CRP	C-reaktif protein
CTLA	İnsan sitotoksik T-lenfosit ile ilişkilendirilen antijen
DB	Dünya Bankası

DIP Distal interfalangeal eklem
DMARD Hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaç
DSÖ Dünya Sağlık Örgütü
EKG Elektrokardiyogram
e-oJIA Extented-oligoartiküler Jüvenil idiyomatik artrit
ERA Entezit ilişkili artrit
ESR Eritrosit çökme hızı
EULAR Avrupa Romatoloji Birliği
FDA Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
hsps Isı şok protein
IA İntraartiküler
ICER Artırımlı maliyet etkililik oranı
IFN Interferon
Ig Immunglobulin
IL Interlökin
ILAR Uluslararası Romatoloji Birliği
IV İntravenöz
JIA Jüvenil idiyomatik artrit
JRA Jüvenil romatoid artrit
LOCF En son gözlenen değer
MAS Makrofaj aktivasyon sendromu
MCP Metakarpofalangeal
MIF Makrofaj inhibitör faktör
MTX Metotreksat
NRAMP Naturel resistans-asosiyé makrofaj protein
NSAI Non-steroid antiinflamatuvar
oJIA Oligoartiküler Jüvenil İdiyomatik Artrit
PIP Proksimal interfalangeal
pJIA Poliartiküler Jüvenil İdiyomatik artrit
PNL Polimorf nüveli lökositler
p-oJIA Persitan-Oligoartiküler Jüvenil idiyomatik artrit
PPD Protein purifiye derive

PsJIA	Psoriatik Jüvenil idiyopatik artrit
PTPN	Protein tirozin fosfataz
RA	Romatoid artrit
RF	Romatoid faktör
SC	Subkutan
SEA	Seronegatif entezopati ve artropati
SGK	Sosyal Güvenlik Kurumu
sJIA	Sistemik Jüvenil idiyopatik artrit
SLE	Sistemik Lupus Eritematosus
SNP	Tek nükleotid polimorfizmi
SUT	Sağlık Uygulama Tebliği
TNF	Tümör nekroz fa

BÖLÜM-1 JUVENİL İDİOPATİK ARTRİT

Tanım

Juvenil idiyomatik artrit (JIA) bir yahut birden fazla eklemden 6 hafta ya da 6 haftadan fazla süre boyunca mevcut olan, genellikle 16 yaş öncesinde başlayıp belirli bir sebep ile ilişkilendirilemeyen artrit olarak tanımlanır (Ertuğrul E, Kınıklı G 2014:141). JIA, çocukluk çağının sık görülen kronik enflamatuar romatizmal hastalığıdır. Hastaların %30-%50 kadarında erişkin yaşta da devam eder. JIA, kısa ve uzun dönem sonuçlarıyla hastalarda önemli oranda morbidite oluşturmaktadır ((Ertuğrul E, Kınıklı G 2014:141; Yucel IK ve diğerleri 2012:1955-62).

JIA'in en önemli özelliği sinoviyada hiperplazi ve enflamasyonla karakterize kronik idiyomatik sinovit oluşumudur. Eklem kıkırdağı ve subkondral kemikte hasar oluşabilir. Eklem yüzeylerinin, ligamanların ve eklem etrafındaki tendonların zarar görmesi ile subluksasyon, füzyon ve kalıcı eklem deformitesi görülür. Tedavide uzun süreli hedef JIA hastalarında kronik enflamasyonu baskılayarak eklem deformitesini azaltmak ve çocukta normal büyüme ve gelişmeyi sağlayabilmektir (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12, 2014:14-26). Doğru uygulanacak bir tedavi ile eklem deformiteleri önlenmektedir.

Sınıflandırma

JIA, çocukluk çağında karşılaşılabilecek belirli bir sebebi bulunamayan fakat eklem iltihabına yol açan, diğer eklem iltihapları ile ortak özelliklerinin yanında birden çok farklılıkları da olan klinik tablolar bütünüdür. Çatı bir terim olan JIA'nın alt gruplarını belirlemeye yönelik çeşitli sınıflamalar yapılmıştır. Günümüzde tüm merkezlerde Uluslararası Romatoloji Birliği (International League of Associations for Rheumatology - ILAR) ölçütleri kullanılmaktadır (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12, 2014:14-2; Petty RE ve diğerleri, 2004:390).

Çocukluk çağı kronik artritlerinin sınıflandırması Amerikan Romatoloji Koleji (American College of Rheumatology -ACR), (Tablo 1) (Saraux A ve diğerleri, 2001:2485-91) Avrupa

Romatoloji Birliği (European League Against Rheumatism -EULAR) (Tablo 2) (National Zeitung AG, 1977), ve ILAR tarafından (Tablo 3) üç farklı şekilde yapılmıştır.

Tablo 1 Jüvenil Romatoid Artrit Sınıflandırmasında Amerikan Romatoloji Koleji Kriterleri

1	Başlangıcın 16 yaş altında olması
2	En az 6 hafta veya daha uzun süren belirtiler
3	Bir veya daha fazla eklemdede artrit bulguları (şişlik, efüzyon ve hareket kısıtlılığı, hareketle artan ağrı, ısı artışı bulgularının en az ikisi)
4	İlk 6 ay içinde sınıflandırılan bir başlangıç tipi olması. Poliartiküler; 5 veya daha fazla eklem tutulumu Oligoartiküler; 4 veya daha az eklem tutulumu Sistemik hastalık; intermittan ateş ile artrit birlikte olması
5	JIA ile benzerlik taşıyan diğer viral ve romatizmal hastalıkların ayırıcı tanısı yapılması

Tablo 2 Avrupa Romatoloji Birliği Jüvenil Romatoid Artrit Tanı Kriterleri

1	Başlangıcın 16 yaş altında olması
2	En az 3 ay süren belirtiler
3	Bir veya birden fazla eklemdede artrit (şişlik, efüzyon ve hareket kısıtlılığı, hareketle artan ağrı, ısı artışı bulgularının en az ikisi)
4	İlk 6 ay içinde aşağıdaki gibi sınıflandırılan bir başlangıç tipinin olması Poliartiküler; 5 veya daha fazla sayıda eklem tutulumu olması ve RF negatifliği Jüvenil RA; 5 veya daha fazla sayıda eklem tutulumu olması ve RF pozitifliği (JRA) Pausiartiküler; 5'den az sayıda eklem tutulumu Sistemik; intermitan ateş ile karakterize artrit Juvenil ankilozan spondilit Juvenil psöriatik artrit

Tablo 3 Uluslararası Romatoloji Birliği (ILAR veya Durban) Kriterleri

1	Sistemik
2	Poliartiküler, Romatoid Faktör (-)
3	Poliartiküler, Romatoid Faktör (+)
4	Oligoartiküler a)Persistan b)Extended (Genişlemiş)
5	Psoriatik artrit
6	Entezit ilişkili artrit
7	Sınıflandırılmayan a) Diğer sınıflara girmeyen b) Birden fazla sınıfın özellikleri olan

Tablo 4 Jüvenil Idiopatik Artritte Dışlama Kriterleri

a	Hastanın kendisinde veya birinci derece akrabalarında psoriazis veya psoriazis öyküsü olması
b	HLA-B27 (+), 6 yaş üzeri erkek çocuk
c	Ankilozan spondilit, entezit-ilişkili artrit, inflamatuvar barsak hastalığı beraberinde sakroiliit, Reiter sendromu, veya akut anterior üveit veya bunlardan herhangi birinin birinci derece akrabada mevcudiyeti
d	En az 3 ay ara ile bakılan IgM-RF'ün enaz 2 kez pozitif olması
e	Hastada sistemik JIA mevcudiyeti.

Sınıflandırılmada önemli olan klinik özellikler; entezit, daktilit, inflamatuvar lumbosakral ağrı, tırnakta çukurlaşma, sakroiliit, psoriazis, ateş, raş ve serozit mevcudiyetidir.

Sistemik Başlangıçlı Jüvenil İdiopatik Artrit (sJIA)

Zaman zaman ortaya çıkan aralıklarla seyreden yüksek ateş ve takibinde oluşan döküntü gibi bulgular vardır. Herhangi bir yaşta olabilmekle beraber genellikle 4 yaşından küçük çocuklarda gözlenir. ILAR tanımlamasında, bir veya daha fazla eklemde artrit ile birlikte veya öncesinde en az 2 hafta süren ateş yüksekliği (en az 3 gündür –günde bir kez - quotidian) olması ve eritematöz döküntü, yaygın lenfadenopati, hepatosplenomegali ya da serozit bulgularından en az birinin olması ile tanı konur (Ertuğrul, E. ve Kınıklı, G 2014:141; Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12, 2014:14-2).

Artrit sistemik bulgulardan önce başlayabileceği gibi küçük ya da büyük eklemleri tutabilir ve sıklıkla poliartikülerdir. Ateş günde birden fazla kez yükselme yapar ve genel olarak yüksek seyretmektedir. Yüksek ateş ile birlikte eşlik eden sınırları belirgin pembe renkli maküler döküntü genellikle gövde ve ekstremitte proksimalinde oluşur. Organomegali ile sık karşılaşılır. Hastalığın başlangıcındaki ateş pikleri tipik olmayabilir.

Genellikle verilen tedavi sonrasında karakteristik ateş pikleri ile karşılaşmak daha olasıdır. Uykuya eğilim, kas ağrıları, yorgunluk ve irritabilite diğer sistemik bulgular arasındadır. Ateşin yükselmesi ile ortaya çıkan bu belirtiler, düşmesi ile birlikte ortadan kalkar. Başlangıçta oligoartiküler olan eklem tutulumu ilerleyen zamanlarda poliartiküler tipe dönüşür. Genellikle diz, el-ayak bileği, dirsek ve kalça eklemleri tutulan eklemlerdir. Hastaların yaklaşık üçte birinde belirgin lenfadenopati ve/veya hepatosplenomegali görülür. Hastaların %50 sinde ise Plörezi ve özellikle de perikardit görülür. Semptomların şiddeti sistemik aritri olan hastalarda genellikle daha belirgindir. Bu hastalarda nadiren şiddetli ağrılar görülür. Malignite bu durumda mutlaka dışlanmalıdır.

Daha nadir klinik belirtilerden sinovyal kist, tenosinovit, miyokardit olmadan valvülit veya miyokardit, peritonit, santral sinir sistem tutulumu, pulmoner parankimal hastalık, , renal tutulum, krikoaritenoid eklem tutulumuna bağlı olarak stridor ve lenfödem daha az sıklıkla hastalarda ortaya çıkabilir.

Akut faz yanıtları, transaminazlar genellikle yüksektir. Belirgin lökositoz, sola kayma C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimantasyon hızı (ESR), ferritin, C3 ve C4 düzeyinde yükselme vardır.

Hastaların %40'ında belirgin anemi vardır. %5-%10 hastada Antinükleer antikor (ANA) pozitif olabilirken, Romatoid faktör (RF) nadiren pozitif olarak karşılaşılr. Hastalığın seyri hastalarda farklılık gösterir. varken, Hastaların yarısından fazlasında kronik persistant seyir gözlemlenirken %40'ında monofazik gidiş izlenir. sJIA amiloidoz riski olan ve birçok klinik özellikleri nedeniyle otoenflamatuar sendromlarda görülene benzer özelliklere sahiptir.

Hastalığın erken döneminde, yaşamı tehdit eden bir hastalık olan makrofaj aktivasyon sendromu (MAS ya da hemofagositik sendrom) gelişme olasılığı mevcuttur. MAS, yaşamı tehdit edici bir hastalıktır. s JIA hastalarında üveit çoğunlukla görülmez fakat büyüme ve gelişme geriliği sıklıkla karşılaşılmaktadır.

Hastalığın yönetimi ve seyir farklılıkları nedeniyle hastalar iki gruba ayrılır.

6 aydan uzun hastalık süresi, ateş yüksekliği, akut faz yanıtında yükseklik ya da sistemik steroid kullanma gerekliliği aktif artrit olmayan sJIA'de kötü prognoz göstergesidir.

Sistemik bulgu olmayan sJIA tipinde ise non-steroid anti-enflamatuar (NSAI) ilaçlar ile artrit devam etse bile sistemik bulgular hızla düzelmektedir. Bu hasta tipinde kötü prognoz belirtisi ise radyografik hasar ve kalça eklemi tutulumudur (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12, 2014:14-2).

Poliartiküler Jüvenil İdiopatik Artrit (pJIA)

Beş ve daha fazla eklem tutulumu vardır. Başlangıç şekli ve başladığı yaşı oldukça değişkendir. Başlangıç akut ya da sinsi olabileceği gibi, büyük ya da küçük eklemlerde tutulum olabilir. RF varlığına göre sınıflandırılır. RF negatif tipi tüm JIA'lerin %20-%30'unu oluşturur. RF pozitif gruptaki hastalar tüm grubun %5-%10 kadarıdır. RF pozitifliğinin en az 3 ay ara ile yapılmış iki testte pozitif bulunması gerekir (Ertuğrul, E. ve Kınıklı, G. 2014:141; Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12, 2014:14-2).

Klinik ve immünolojik özellikleri erişkin romatoid artrit (RA) benzer. Genellikle adolesan yaş döneminde başlar ve artrit yıkıcı ve simetrik. Romatoid nodüller ile birlikte ateş yüksekliği gibi bulgular olabilir. Hastalarda büyüme geriliği, orta derecede hepatosplenomegali, yorgunluk, hafif ateş, hafif kilo kaybı ve anemiye ait belirti ve bulgular olabilir.

Artrit genellikle başlangıçta simetriktir fakat az da olsa asimetrik poliartrit gözlemlenebilir. Sıklıkla el bileği ve el ve ayak küçük eklem tutulumları mevcuttur. Tipik olan elin küçük eklem tutulumu (özellikle proksimal küçük eklemler ve metakarpofalangeal eklemler) ve el bileği eklemlerinin simetrik tutulumudur. Üveit hastaların %5'inde hastalık seyri sırasında gelişebilir. RF pozitif gruptaki hastaların %50'sinde ANA pozitifdir.

Kötü prognostik faktörler; kalça eklemi tutulumu, RF pozitifliği ve radyografik hasar olması (erozyon, eklem aralığında daralma) şeklindedir (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12, 2014:14-2).

Oligoartiküler JIA (oJIA)

1-4 arası eklem tutulumu vardır. Sıklıkla asimetrik alt ekstremite eklemleri tutulumu mevcuttur. Genellikle ayak bileği ve diz, nadiren ise kalça eklemi tutulur. Genellikle istirahat sonrası topallama ile başlar. Topallama sabah tutukluğu sonrası eforla belirginleşir. Eklem üzerinde ısı ve kızarıklık artışı görülebilir. %70'inde ANA pozitifdir, RF negatiftir. Akut faz yanıtı akut dönem dışında genellikle normaldir. Hafif anemi ve hafif lökositoz aktif artrit durumunda görülebilir.

Tedavi ile eklem tutulumu geriler. Özellikle ANA pozitif olanlarda sık olmak üzere 1/4 kronik iridosiklit gelişir. Büyüme ve gelişim geriliği nadirdir. Fakat, ekstremiteler arasında tutulan eklemdeki hasarın şiddetine bağlı olarak belirgin uzunluk farkı görülebilir (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12, 2014:14-2).

Oligoartiküler tip, hastalığın gidişinde yeni eklem tutulumu olup olmamasına göre sürekli ve uzamış olarak iki alt gruba ayrılır. Tutulan eklem sayısı sürekli (persistent) oJIA'de (p-oJIA) başlangıçta ve hastalığın 6. ayından sonra da 4 veya daha azdır. Uzamış (extended) oJIA'de (e-oJIA) ise ilk 6 ayda 4 veya daha az eklem tutulumu varken 6.aydan sonra hastalık ilerler ve tutulan eklem sayısı giderek artar (Ertuğrul, E. ve Kınıklı, G. 2014:141, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12, 2014:14-2).

Eklem kontraktürü, akut faz yanıtlarında yükseklik ve radyolojik olarak eklemde daralma ve erozyonun görülmesi, ayak bileği/el bileği tutulumu; hastalığın kötü prognostik faktörleridir (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12, 2014:14-2).

Jüvenil Psoriatik Artrit (PsJIA)

Kızlarda erkeklere oranla biraz daha sık görülür ve sıklıkla 9–12 yaşları arasında başlar. Artrit ve tipik sedef plakları, Southwood'un önerdiği jüvenil psoriatik artrit (PsJIA) tanı ölçütlerinde majör ölçütlerdir. Daktilit, tırnak anormallikleri (yüksük tırnak pitting veya onikolizis), sedef benzeri döküntü, ailede sedef öyküsünün bulunması ise minör ölçütlerdir. Kesin PsJIA için 1 majör ve 3 minör ya da 2 majör kriter gerekir. Olası tanı için 1 majör ve 2 minör kriterin olması yeterlidir (Ertuğrul, E. ve Kınıklı, G. 2014:141, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12, 2014:14-2).

Cilt lezyonları %50 hastada artrit sonra ortaya çıkar. Küçük eklemleri tutan asimetrik oligoartrit veya poliartrit olarak başlar. Sosis parmak (%20-%40) görüntüsü artrit ve fleksör tenovit sonucu ortaya çıkar. Bazı hastalarda seropozitif pJIA'de olduğu gibi simetrik poliartrit olabilir. Sakroileit ve spondilit tipi tutulum hastaların bir bölümünde görülebilir. Sakroileit genellikle tek taraflıdır.

Aksiyel tutulum erişkinlere oranla PsJIA'de daha azdır. Çok belirgin ve yaygın sedefin deri bulguları olabilir. Ancak bazı olgularda çok göz önünde olmayabilir. Eklemlerin ekstansör yüzlerine, saçlı deriye, umbilikal çukura, perineye yerleşen sedef plakları mevcuttur. Tırnaklardaki sedef bulguları da oldukça tipiktir. sedef olgularında %60 oranında yüksük tırnak görünümü, subungal hiperkeratoz, onikoliz gibi değişiklikler artrit ile seyreden, artrit olmayanlarda ise %30-%40'dır. Hastaların % 17'sinde üveit görülür (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12, 2014:14-2).

Entezit ilişkili artrit (ERA)

Eski sınıflamalarda Tip II oligoartiküler JRA, geç başlangıçlı juvenil kronik artrit, Seronegatif entezopati ve artropati sendromu (SEA), HLA B27 ile birlikte olan artropati ve erken juvenil spondilartropati olarak, JIA ve juvenil spondilartropati özelliklerinin birlikte olduğu artrit tipi olarak tanımlanmıştır.

Tanı koyulabilmesi için, sakroiliak eklem hassasiyeti ve/veya enflamatuvar lumbosakral ağrı, HLA-B27 pozitifliği, birinci veya ikinci derece akrabada tanı konmuş HLA-B27 ilişkili hastalık, semptomatik anterior üveit, artrit veya entezit başlangıcında 6 yaş ve üzeri erkek çocuk kriterlerinden iki veya daha fazla bulunması ile birlikte artrit ve entezitin birlikte olması gerekmektedir.

Tendonların kemiğe yapışma bölgelerinin enflamasyonuna entesopati denilir ve en çok bundan Aşil tendonu etkilenmektedir. Aynı zamanda entesopatilerin sık görüldüğü lokalizasyonlardan bazıları, plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yeri, tuberositas tibia, simfisis pubis ve trokanterlerdir. En büyük belirtisi ilgili tendon bölgesindeki hassasiyet ve belirgin ağrıdır.

Genellikle Alt ekstremitede asimetrik ve oligoartiküler eklem tutulumu mevcuttur. Sıklıkla kalça eklemi etkilenmektedir. Uzun süren artralji hastalık başlangıcında alt ekstremitede görülebilir.

Hastaların yaklaşık %60'ında HLA B27 pozitifdir ve hastalığın prognozunda da etkilidir. Eklem bulgularından önce ortaya çıkabilen, tek taraflı ve ataklar halinde belirginleşen üveit, hastaların %10-%20 kadarında görülebilir.

ERA'nın kötü prognozu, ailede ankilozan spondilit öyküsü, sakroileit varlığı, ilk 6 ayda ayak bileği/kalça tutulumu, poliartiküler tutulum, yüksek ESR, eklem aralığında daralma ve erozyon olarak sıralanabilir.

Epidemiyoloji

Yapılan tüm çalışmalara karşın JIA insidans ve prevalansı tam olarak bilinmemektedir ve bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir. Yıllık insidans Japonya'da 100binde 1 altında iken (Fujikawa S, Okuni M. A, 1997):242-4) Kuzey Avrupa'da 100binde 20'den yüksektir (Moe N, Rygg M, 1998:99-101; Pruunsild C ve diğerleri 2007:13). İnsidans hızlarındaki bu farklılığın temel sebebi çalışma tasarımlarının farklılıkları (hastane-tabanlı, kayıt verileri, popülasyon-tabanlı gibi), çalışma gruplarındaki büyüklük farklılıkları ve tamamlanma oranları ile farklı sınıflandırma sistemlerinin kullanılmasıdır.

JIA insidans hızı dönemsel olarak artıp azalabilmektedir ve coğrafik farklılıklar da göstermektedir. Ayrıca çevresel faktörlerin tetikleyici olabilmesi veya genetik faktörlerin farklılıklar göstermesi de etkilidir (Gäre, B.A. ve Fasth, A. 1992: 950-8; Kaipainen-Seppänen O, Savolainen A, 1996:441-4). Popülasyon tabanlı çalışmalarda (Berntson L ve diğerleri, 2003:2275-82; Towner SR ve diğerleri, 1983:1208-13) insidans hızları hastane-tabanlı çalışmalar veya hekimlere uygulanan soru formlarının sonuçlarıyla (Sullivan DB ve diğerleri, 1975: 251-5; Malleson PN ve diğerleri, 1996: 1981-7) elde edilen insidans hızlarına göre daha yüksek bulunmuştur.

Sonuçlar üzerindeki özellikle artrit süresi gibi dahil etme kriterlerinin etkisi açıkça gözlenmiştir. 6 hafta süre şartı ile tespit edilen 100binde 19,6 insidans hızı son 3 ay içerisinde olanlara göre farklı bulunmuştur (100binde 18,2) (Kunnamo, I. ve diğerleri, 1986:1232-8). ACR ve EULAR kriterlerinin uygulanması ile insidans hızı 13,9 ve 10,8 olarak hesaplanmıştır (Towner SR ve diğerleri, 1983:1208-13). ILAR kriterleri uygulandığında hastalık süresi daha kısa olduğundan (6 hafta) tespit edilen insidans EULAR kriteri (3 ay süre gereği) uygulanmasına göre biraz daha yüksek bulunmuştur (Berntson L ve diğerleri, 2003:2275-82).

Kuzey Avrupa'da yapılan çalışmalarda insidans hızı Norveç'te 100binde 22,6 (Moe N, Rygg M, 1998:99-101), Finlandiya'da 100binde 21 (Berntson L ve diğerleri, 2003:2275-82) gibi diğer ülkelere göre daha yüksek bildirilmiştir (Moe, N. ve Rygg, M. 1998:99-101; Pruunsild C ve diğerleri 2007:13).

JIA prevalansı da çalışmalarda farklılıklar göstermektedir. 0-15 yaş grubunda 100binde 7 (Arendarczyk Z,1977: 73-78; Prieur, A.M. ve diğerleri, 1987: 217-23) ile 100binde 401 (Manners P.J. ve Diepeveen D.A., 1998: 84-90) arasında değişen prevalanslar bildirilmiştir.

Hastane-tabanlı yapılan ilk çalışma İngiltere’de okul çağı çocuklarında 100binde 65 olarak prevalans bildirmiştir (Bywaters EGL, 1968:235-40). ACR kriterlerine göre 1978-1979’da yapılan çalışmalarda 100binde 16-43 arasında bulunan prevalans daha sonra Birleşik Devletler’de yapılan diğer çalışmalarla birleştirilerek Birleşik Devletler’de 1000 çocukta 0,5 olarak hesaplanmıştır (Gewanter HL ve diğerleri, 1983:599-603). Hastane tabanlı yapılan çalışmalarda prevalans 100binde 7-200 arası değişmektedir (Gäre BA, Fasth A, 1992: 950-8; Rosenberg AM, 1990:827-3016; Kiessling U ve diğerleri, 1998:1837-43).

Toplum tabanlı yapılan çalışmalarda 100binde 34,9 ile 401 arasında prevalanslar bildirilmiştir (Towner SR ve diğerleri, 1983:1208-13; Arguedas O ve diğerleri, 1998:1844-50; Steven MM 1992 Feb:186-94). En düşük prevalans hızı 100binde 7 ile Polonya’da (Arendarczyk Z 1977:73-78) tespit edilmiştir.

En yüksek prevalans değeri ise Avustralya’da 12 yaşı okul çağı çocuklarda 100binde 401 (Manners PJ, Diepeveen DA,1996:84-90) olarak bulunmuştur. Prevalans hızı kullanılan sınıflandırma kriterine göre farklılıklar göstermektedir. ACR kriterine göre 100binde 113 olan prevalans aynı çalışma için EULAR kriterlerine göre 100binde 84 olmaktadır (Towner SR ve diğerleri, 1983:1208-13). Yapılan bir metaanalizde en düşük hızın klinik tabanlı çalışmalarda ve en yüksek hızın hekimlere uygulanan soru formlarıyla olduğu bulunmuştur (Oen KG, Cheang M,1996:575-91) (Tablo 5).

Tablo 5 Çocukluk Çağı Kronik Artritlerinde İnsidans ve Prevalans Çalışmaları

Çalışma	Ülke	Yıl	Tanı Kriteri	Tip	Prevalans	İnsidans
Laaksonen AL 1966:1-163	Finlandiya	1966	İngiliz	Hastane	75-100	
Bywaters EGL, 1968:235-40	İngiltere	1968	İngiliz	Hastane	60-70	
Sullivan DB ve diğerleri, 1975: 251-5	ABD	1975	ACR	Hastane	65	9,2
Gewanter HL ve diğerleri, 1983:599- 603	ABD	1983	ACR	Hekimler	16-43	
Towner SR ve diğerleri, 1983:1208- 13	ABD	1983	EULAR, ACR	Popülasyon	83,7-113,4	10,8-13,9
Kunnamo I ve diğerleri, 1986:1232-8	Finlandiya	1986	ACR, EULAR	Hekimler		18,2
Prieur AM ve diğerleri, 1987: 217- 23	Fransa	1987	EULAR	Hekimler	7,7-10,0	1,3-1,9
Rosenberg AM. 1990:827-30	Kanada	1990	ACR	Hastane	39,7	5-8
Khuffash FA ve diğerleri,1990:255-9	Kuveyt	1990	ACR	Hastane	18,7	2,84
Steven MM, 1992:186-94	İskoçya	1992	ACR	Hastane	20	
Mielants H ve diğerleri,1993:563-7	Belçika	1993	EULAR	Popülasyon	167	
Denardo BA ve diğerleri,1994:1553- 61	ABD	1994	ACR	Hastane		4

Gäre BA, Fasth A 1992:950-8	İsveç	1994	EULAR	Popülasyon	86,3	10,9
Oen K ve diğerleri,1995:745-50	Kanada	1995	ACR	Hastane	32	5,3
von Koskull S ve diğerleri,2001:940-5	Almanya	1995	EULAR	Hekimler	14,8	6,6
Malleson PN ve diğerleri,1996:1981-7	Kanada	1996	ACR	Hastane	40	2,39
Symmons (Symmons DP ve diğerleri, 1996:1975-80)	İngiltere	1996	EULAR	Hastane		10
Kaipiainen-Seppänen O, Savolainen A,1996:441-4	Finland	1996	ACR	Popülasyon		14
Manners PJ, Diepeveen DA,1996:84-90	Avustralya	1996	EULAR	Popülasyon	401	
Peterson LS ve diğerleri,1996:1385- 90	ABD	1996	ACR	Popülasyon	86,1-94,3	11,7
Fujikawa S, Okuni M. A,1997:242-4.	Japonya	1997	ACR	Hastane		0,83
Arguedas O ve diğerleri, 1998:1844- 50	Kostarika	1998	EULAR	Hastane	34,9	6,8
Kiessling U ve diğerleri,1998:1837- 43	Almanya	1998	EULAR	Hastane	20	3,5
Moe N, Rygg M, 1998:99-101	Norveç	1998	EULAR	Hastane	148,1	22,6
Huemer C ve diğerleri, 2001:2116-9	Avusturya	1998	Avusturya	Hekimler		4,28

Ozen S ve diğ erleri, 1998:2445-9	Türkiye	1998	EULAR	Popülasyon	64	
Berntson L ve diğ erleri, 2003:2275-82	Finlandiya	2003	EULAR, ILAR	Popülasyon		18-21
Berntson L ve diğ erleri, 2003:2275-82	İzlanda	2003	EULAR, ILAR	Popülasyon		7-7
Berntson L ve diğ erleri, 2003:2275-82	K. Avrupa	2003	EULAR, ILAR	Popülasyon		14-15
Modesto C ve diğ erleri, 2010:472-9	İspanya	2006	ILAR	Popülasyon	39,7	6,9
Pruunsild C ve diğ erleri, 2007:7-13, Pruunsild C ve diğ erleri 2007:649-53	Estonya	2007	ILAR	Popülasyon	83,7	21,7

oJIA ve PsJIA en sık 1-3 yaş arası çocuklarda görülür (Moe N, Rygg M, 1998:99-101; Berntson L ve diğ erleri, 2003:2275-82; Peterson LS ve diğ erleri,1996:1385-90; Petty RE, Cassidy TJ 2011: 211-235). pJIA 1-3 yaşlarda kızlar ve 6-12 yaşlarda erkek çocuklarda pik ile geniş başlangıç yaşı dağılımı gösterir (Ertuğrul, E. ve Kınıklı, G. 2014:141-166, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12,2014:14-26; Moe N, Rygg M, 1998:99-101; Berntson L ve diğ erleri, 2003:2275-82; Peterson LS ve diğ erleri,1996:1385-90).

oJIA'de kız/erkek oranı 3:1 gibi daha fazladır ve üveit ile birlikteyse bu oran 5:1 e kadar çıkar. pJIA kızlarda 2-8 kat daha fazla görülür (Petty RE, Cassidy TJ,2011: 211-235). Kız-erkek oranının eşit olması ile sJIA cinsiyet dağılımında farklıdır. ERA, 10-12 yaş erkek çocuklarda sık görülür (Ertuğrul, E. ve Kınıklı, G. 2014:141-166, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12,2014:14-26).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 100binde 64 prevalans hızı bulunmuştur (Ozen S ve diğ erleri, 1998:2445-9).

JIA epidemiyolojisi için belirlenen bulgulardan birisi de hastalık dağılım ve alt gruplarının farklı etnik gruplarda ve sosyoekonomik düzeylerde değişkenlik gösteriyor olmasıdır. Gelişmiş ülkelerde JIA özellikle kızlarda daha sık görülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise erkeklerde hastalık daha sık görülmektedir (Petty RE, Cassidy TJ,2011: 211-235).

Jüvenil İdiopatik Artrit Altıpların Dağılımı

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JIA tipi ANA pozitifliği ve üveit varlığı ile süren oJIA iken, gelişmekte olan ülkelerde bu grup çok nadir ortaya çıkmaktadır (Petty RE, Cassidy TJ,2011: 211-235).

Yakın zamanlı bir çalışmada ülkemizde en sık görülen JIA tipi pJIA olarak belirlenmiştir (Yılmaz M ve diğerleri,2008:154-8). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bildirilen altıplardaki dağılım üzerinden gidilerek sıklık belirlendiğinde %34,8 oJIA ve %34,1 pJIA görülmektedir. Bunları %15,6 sıklıkla sJIA, %13 sıklıkla ERA ve %2,5 sıklıkla PsJIA izlemektedir (Tablo 6) (Yılmaz M ve diğerleri,2008:154-8; Doğru Apti M ve diğerleri,2014:74).

oJIA altıplarından p-oJIA %85 ve e-oJIA %15 sıklıktadır (Yılmaz M ve diğerleri,2008:154-8; Ozen S ve diğerleri, 2002:223-7; Kasapçopur O ve diğerleri, 2004:1687-946; Erguven M ve diğerleri, 2011:205-8; Demirkaya E ve diğerleri, 2011:111-6). pJIA’de ise %82 RF (-) pJIA ve %18 RF (+) pJIA gözlenmektedir (Yılmaz M ve diğerleri,2008:154-8; 2001:30-5; Kasapçopur O ve diğerleri, 2004:1687-946; 2004:1035-9; Tarakci E ve diğerleri, 2011:1415-20; Erguven M ve diğerleri, 2011:205-8; Camlar SA ve diğerleri,2011:1189-93; Demirkaya E ve diğerleri, 2011:111-6; Comak E ve diğerleri, 2013:1061-7).

Tablo 6 Ülkemizde Yapılan Çalışmalarda Jüvenil İdiopatik Artrit Altıpların Dağılımları

Çalışma	Yıl	oJI A	EoJ IA	PoJI A	pJI A	pJIA RF+	pJIA RF -	sJI A	ER A	PsJI A	Top lam
Oguz D ve diğerleri, 2000:374-7	2000	19			10			1			30
Yılmaz M, 2001:30-5	2001	11				4	11	8			34
Ozen, S. ve diğerleri, 2002:223-7	2002	22	7	12	20			9	3		54

Kasapçopur, O. ve diğerleri, 2004: 1687-9	2004		3	33		12	36	28	7	3	122
Kasapçopur, O. ve diğerleri, 2004: 1128-30	2004	11			10			11	7		39
Kasapçopur, O. ve diğerleri, 2004: 1035-9	2004	37	9	28		7	34	52	43	11	184
Metin G. ve diğerleri 2004: 1834-9.	2004	7			13			8	6		34
Göksel, A.K. ve diğerleri, 2005: 154-8	2005	15			18			12			45
Berdeli, A. ve diğerleri, 2006:726-31.	2006	27			29			11			67
Akinci, A. ve diğerleri 2007: 941-4.	2007	32			22			10			64
Ikiz, A.O. ve diğerleri, 2007: 1079-85	2007	3					14		2		19
Ozyürek, A.R ve diğerleri, 2007:546-50	2007	27			28			11			66
Yılmaz, M. ve diğerleri, 2008:154-8	2008		19	48		13	60	30	19	2	191
Okumus, O. ve diğerleri, 2008:239-43	2008	8			10			6	6		30
Unsal, E. ve Makay, B. 2008: 995-7	2008	17			4			2	10	4	37
Unsal, E. ve diğerleri, 2008: 462-5	2008	27					26	6	17	4	80
Ayaz, N.A ve diğerleri 2010: 389-92	2010	3			6			14	12	1	36
Bilginer, Y. ve diğerleri, 2010: 309-14.	2010	6			10			5			21

Tarakci E ve diğerleri, 2011:1415-20	2011	15				9	18	2	4	3	51
Erguven, M. ve diğerleri, 2011:205-8.	2011	17	1	16		1	6	7	15		46
Aslan M. ve diğerleri, 2011: 215-20.	2011	12			15			18		1	46
Camlar, S.A. ve diğerleri, 2011: 1189- 93	2011	5				3	11	5	13	3	40
Demirkaya E. ve diğerleri, 2011: 111-6	“		26	234		20	129	92	120	13	634
Kilic, O. ve diğerleri, 2012: 2675-9	2012	22			73			19	14	4	132
Abul, M.H. ve diğerleri, 2012: 739-43	2012	24			8			7	15	1	55
Tarakci E ve diğerleri, 2012: 962-7	2012	30			46			4		1	81
Koca, B. ve diğerleri, 2012: 512-8.	2012	22			13			5	6	4	50
Tarakci E ve diğerleri, 2013: 531-6.	2013	63			89			9	3	5	169
Comak, E. ve diğerleri, 2013: 1061-7.	2013	43				2	22	12	16	1	96
Doğru, Apti M. ve diğerleri, 2014:748972.	2014	16			24			2	1	4	47
Toplam		54 1	65	371	448	71	367	406	339	65	260 0

oJIA: Oligoartiküler, pJIA: Poliartiküler, sJIA: Sistemik, ERA:Entezit ilişkili, PsJIA: Psöriatik,

RF:Romatoid Faktör, E: Extended, P: Persistan

Etyoloji

Eklemde kronik enflamasyonun başlaması ve sürmesi ile ilgili kompleks mekanizmalarla ilgili bilgiler net değildir. JIA alt gruplarının farklı hastalıklar olarak etyolojilerinin ve her gruba ait immünolojik özellikler ile genetik bağlantılarının farklı olacağı düşünülmüştür. JIA'in otoimmün bir hastalık olarak poligenik kompleks genetik özelliklere sahip olduğu açıktır (Glass DN, Giannini EH 1999:2261-8). Genetik ve çevresel faktörler JIA etyopatogenezinde önemli rol oynar.

Çevresel Faktörler

Yüksek gelir sahibi ve tek çocuk olmanın JIA etyolojisinde sosyo-ekonomik faktörlerin etkisine yönelik bir çalışmada daha yüksek hastalık riski ile bağlantılı olabileceği bildirilmiştir (Nielsen, H.E., ve diğerleri 1999: 1600-5). fetusun sigaraya maruziyetinin kızlarda JIA riskini arttırdığı, Finlandiya'da 58binden fazla doğum üzerinde yapılan bir çalışmada ileri sürülmüştür (Jaakkola, J.J. ve diğerleri 2005: 664-71).

Enfeksiyonlar

JIA benzeri bir tabloya neden olabilen Lyme hastalığından sorumlu *Borrelia burgdoferi*, *Mycoplasma pneumonia*, Rubella, Parvovirus B19 gibi mikroorganizmalar gibi mikrobiyal tetikleyiciler kesin değildir. .

Bu durum da enfeksiyöz tetikleyiciye JIA'in immün bir cevabı yansıttığını düşündürmüştür ve hiçbir ajan JIA'in kesin sebebi olarak tespit edilememiştir. (Aslan M. ve diğerleri, 2011: 215-20; Kunnamo I, 1987: 93-9; Rigante D ve diğerleri:2014).

Strese cevap olarak mikrobik hücreler ve insan hücreleri tarafından sunulan Isı şok proteinleri (hsps) güçlü immünojenlerdir ve insan ısı-şok proteinlerine karşı çapraz-reaktif immün cevap oluşturabilir. oJIA'da self-ısı şok proteinlerine reaktivite hastalık remisyonu ile korelasyon gösterir. Sinovyal T hücreleri oJIA'da self-hsps 60'a cevap olarak bir regülatuar hücre fenotipi yaratırken bu daha ciddi pJIA alt gruplarında tespit edilemez (Gaston J.S. 1997:33-42; van den Broek MF ve diğerleri, 1989:449-66).

Fiziksel Travma

JIA için tetikleyici rolü olabilen, sık travma öyküsüne neden olan oJIA ve diz tutulumu etyolojik faktör olarak düşünülmüştür fakat tek başına yeterli bir faktör değildir (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12 2014 :14-26, Petty RE, Cassidy TJ 2011: 211-235).

İmmunolojik faktörler

Periferik T.lenfosit sayısı Hastalarda normaldir (Tsokos G.C. ve diğerleri, 1988:62-74). Genel olarak, oJIA'de veya inaktif dönemlerde normal olan T hücrelerinin mitojenlere yanıtı aktif dönemlerde azalmış olabilir. İnterlökin (IL)-2 reseptör ekspresyonu normal, HLA-DR ekspresyonu normal veya yüksek olarak gözükebilen T hücrelerinin aktivasyon belirleyicileri mevcuttur (Tsokos G.C. ve diğerleri, 1988:62-74; Tsokos G.C. ve diğerleri, 1987: 86-92). Çok geç aktivasyon antijeni (VLA-1) yüksek olabilir (Odum N ve diğerleri, 1987:846-52). oJIA ve pJIA'de, sinovyal otoantijenlerin otoreaktif CD4+ T hücre uyarısı ile (Th1 ve Th17) oluşan T hücre artışı, proenflamatuar sitokinlerin (interferon IFN-gamma [IFN- γ], tümör nekroz faktörü-alfa [TNF- α], IL-6, IL-1 ve IL-17) üretimi ve antienflamatuar sitokin olan IL-10'nun inhibisyonu rol oynar (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12 2014 :14-26; Morimoto C ve diğerleri, 1981:753-6182).

Kazanılmış ve doğal immunitenin aktivasyonu ve sinovyal enflamasyon ile sonuçlanması Ortaya çıkan bozulmuş T hücre toleransı sebebiyledir. sJIA'de ise doğal immünite anormallikleri öne çıkmaktadır (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12 2014 :14-26). Supressör T lenfosit fonksiyonlarında bozukluk da olası nedenlerdendir (Petty RE, Cassidy TJ 2011: 211-235).

Periferik kandaki gibi Sinovyal sıvıdaki T hücrelerin tipi ve aktivasyon durumu mevcuttur (Førre O. ve diğerleri 1982: 227-31). Sinovyal sıvıda azalan, sinovyal membranda artan CD4+ T hücre sayısının da olduğu bildirilmiştir (Aggarwal A. ve Misra R. 1994:53-6).

JIA'de B lenfosit sayısı normal veya yüksektir. IgG, IgA ve IgM salgılayan B hücre sayısı artmıştır. B hücreleri ve otoantikorlar, genetik yatkınlığı olan kişilerde bilinmeyen bir uyarıya karşı üretilmektedir. Poliklonal hipergammaglobulinemili hastalar mevcuttur. Tip I, II ve IV kollajenlere karşı oluşan otoantikorların varlığı görülmüştür. (Petty RE, Cassidy TJ 2011: 211-235). Treg ve Th-17 hücreleri bugün için otoimmünitenin gelişiminde de önemli olduğu bildirilmektedir. JIA'de Treg hücre sayısında ve fonksiyonlarında azalma olduğu Treg otoimmün hastalıklarda görülmüştür. (Eisenstein E.M. ve Williams C.B 2009:26R-31R).

Genetik

İmmün sistemin hücresel, humoral ve doğal immünite kollarında anormalliklere neden olarak hastalık gelişiminde genetik faktörler ve çevresel tetikleyiciler kısmen rol oynamaktadır. monozigotik ikizlerde hastalığın yüksek konkordansını ikiz çalışmaları göstermiştir. Poligenetik genetik uyarılar JIA'e maruziyet ve fenotip üzerinde mevcuttur. Birçok genetik lokus JIA yatkınlığına katkıda bulunur.

JIA'de oligoartiküler hastalık kromozom 19p13, erken başlangıçlı poliartiküler hastalık kromozom 7q11 ile bağlantılıdır. Protein tyrosine phosphatase (PTPN22) genindeki bir tek nükleotid polimorfizmi (single nucleotide polymorphism: SNP) ile de ilişki gösterilmiştir. JIA ile ilişkili olarak PTPN22 C1858T'nin T allel ve T/T genotipi görülmüştür. JIA patogenezinde naturel resistans-asosiyasyon makrofaj protein-1 (NRAMP1) genindeki polimorfizmler de rol oynayabilir. Küçük yaş grubundaki hastalarda potansiyel olarak koruyucu olan IL-6 genindeki CC genotipin azalmış olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.

JIA tüm tipleri için artmış risk ,MHC boyunca DRB1*08, DQA1*0401, DQB1*0402 gibi bir kaç haplotip tarafından yaratılmaktadır.

p-oJIA'i e-oJIA'den DRB1*1301, DQA1*01, DQB1*06 haplotip sıklığı ayırt eder. DRB1*0801 ve DRB1*1401 p-oJIA ile ilişkili bulunmuştur. JIA için risk yaratan, HLA-DRB1*0801, HLA-DRB1*1101 ve HLA-DPB1*0201 allel kombinasyonu mevcudiyeti olduğu görülmüştür.

Kızlarda erken başlangıçlı oJIA ile Class I antijen HLA-A2 ilişkilidir. Ayrıca p-oJIA ve e-oJIA ile class II antijenleri HLA-DRB1*08 ve *11, DQA1*04ve*05 ve DQB1*04 ilişkili bulunmuştur. p-oJIA için HLA-DRB1*08 RF-negatif artmış risk yaratır. HLA-B1*04 RF+ pJIA için artmış risk oluşturur. ERA ve PsJIA ile Class I antijen HLA-B27 ve Class II antijenler HLA-DRB1*01 ve DQA*0101 ilişkilidir. İridosiklit riski oluşturma ihtimali olan spesifik DQ antijenleri oJIA ile ilişkilidir.

Daha yüksek iridosiklit riskine sahip olan hastalar DRB1*0801, DRB1*1301, DR11, DQA1*0401, DQA1*0501 ve DQA1* taşıyan hastalardır.. RF+ pJIA grupta DRB1*04 ile kuvvetli ilişki mevcuttur.

Erken başlangıçlı RF negatif pJIA'de DRB1*0801 ve DRB1*11 ile ilişkilidir. sJIA'in antijenlerce yönlendirilmiş olduğuna işaret eden sJIA spesifik HLA tipleri ile güçlü ilişki göstermez. sJIA'de HLA allelleri ile zayıf bir ilişki DRB1*11, DQA1*05, DQB1*03 ile gösterilmiştir. Farklı bir tetikleyici faktör gerekiyor olması farklı HLA ilişkileri ile JIA'in her bir alt grubu için muhtemeldir.

1993'de sJIA ile interlökin (IL-6) arasında bir ilişki olduğu düşünülmülmüştür. sJIA'li hastalar çok daha düşük oranda koruyucu C/C genotipine sahip olması, IL-6 geninin regülatuar kısmındaki bir polimorfizm (-174G/C), IL-1 ve lipopolisakkaride cevap olarak IL-6 transkripsiyonunu değiştirmesi sebebiyle IL-6-174G allelli sJIA'e yatkınlık geni olarak yorumlanır.

JIA ile ilişkili olan makrofaj inhibitor faktör (MIF) geninin promotor bölgesindeki bir polimorfizm (MIF-173*C) sJIA'da intraartiküler (IA) steroid enjeksiyonlarının sonucu için prediktif değere sahiptir ve JIA hastalarının serum ve sinovya da daha yüksek MIF düzeyi ile sonuçlanır. oJIA'da Anti-enflamatuar ajan geni IL-10 ilk olarak çalışılmıştır ve bunun sonucunda, genin 5' ucundaki 3 tek nükleotid polimorfizminin "ATA" haplotipi periferik kan mononükleer hücrelerinden daha az IL-10 üretimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Bu haplotip hafif seyirli persistan oJIA'den daha sık olarak daha ciddi alt grup e-oJIA'da saptanmıştır. sJIA ile IL-10 aile üyesi olan IL-20'de ilişkili bulunmuştur (Ertuğrul, E. ve Kınıklı, G. 2014:141; Petty RE, Cassidy TJ 2011: 211-235).

Patogenez

Tam olarak JIA patogenezi aydınlatılamamıştır. Antijenik uyarı tetiği duyarlı kişilerde çekmektedir. Hücrel immün yanıt, MHC class II glikoprotein ile T lenfosit reseptörüne antijen sunan hücreler (makrofaj ve dendritik hücreler) yabancı antijeni, sunarak başlatır. Hsps ve kollajen-2 önemli bulunmasına rağmen antijenlerin yapısı tam olarak anlaşılammıştır (Petty RE, Cassidy TJ 2011: 211-235).

CD4+T hücreleri kronik artritin oluşmasında rol oynar. Gecikmiş hipersensitivite reaksiyonu ile CD4+ T hücrelerinden olan Th-1 hücreler enflamasyona yol açar ve IL-1 ve IFN- γ salınımını başlatır. Th-2 hücreler ise monosit aktivasyonu baskılar ve Th-1 hücreleri ile ilişkili enflamasyonu azaltır (Kalden J.R. 1997:91-8).

Th-2 hücreleri IL-4, IL-5, IL-6 ve IL-13 salınımına neden olur. İmmün olayları başlatan uyarı bilinmemektedir. Aktivasyon bilinmeyen bir antijenin MHC class II taşıyan hücreler tarafından CD4+T hücrelere sunulması ve meydana gelir ve sonrasında ortaya çıkan IFN- γ ilgili makrofajları uyarır. Bunun sonrasında enflamasyon bölgesine daha fazla makrofajlardan olan CD4+T hücresi, B lenfosit ve polimorf nüveli lökositler (PNL) gelir. IL-1 ve TNF- α salınımı başlar ve direkt eklem hasarına yol açar.

B lenfositleri uyararan aktif CD4+ T hücreleri k plazma hücresine dönüşüp anormal yapıda IgG üretimi ortaya çıkar. Yabancı antijen olarak algılanabilen bu anormal immünglobulin nedeniyle IgG'ye karşı IgM, IgG, ve IgA tipinde antikorlar üretilir. IgG yapısındaki antikorlar RF'dür. Kompleman sistemi immün kompleksler meydana gelerek aktifleşir. Makrofaj ve PNL tarafından eklemde oluşan immün kompleksler fagosite edilir (Petty RE, Cassidy TJ 2011: 211-235).

Kıkırdak ve kemikte hasar serbest oksijen radikalleri ve lizozomal enzimler salınarak meydana gelir. Eklem hasarı ve kronik sinovitte önemli rol oynayan sitokinler IL-1, TNF- α , IL-6 dır. Th-2 hücrelerinin salgıladığı IL-4 ve IL-10'un enflamasyonu baskılayıcı özelliği vardır.

IL-4 sinovit proliferasyonunu ve kollajenazı kollajen yıkımını azaltır. Kemik rezorbsiyonuna neden olan sitokinlerin yapımını azaltan ağır seyreden pJIA'de IL-4; oJIA'den daha az bulunmuştur. Hastalığın tedavisinde IL-4 ve IL-10 kullanılması düşünülmüş, aynı IL-10 ise Th-1 hücrelerinde üretilen IFN- γ yapımını inhibe etmektedir.

JIA hastalarında enflamasyonun uzamasına, apoptozisi azaltan çözünmüş fas proteini artması ve bundan dolayı aktive T hücrelerinin apoptozisini azaltması neden olur (Kalden J.R. 1997:91-8; Robinson D.R. ve diğerleri 1975:1181-8).

Klinik çalışmalarla Sitokinlerin patogeneizde önemli rollerinin olduğu gösterilmiştir. TNF- α ve IL-1 blokajı yapan ilaçlar ile hastalığın tedavi edilebileceği ve klinikte daha iyi sonuçların gözlemlenmektedir. (Kalden J.R. 1997:91-8, Brennan F.M. ve diğerleri 1989:244-7).

Tedavi

Hastalığın hızlı ve etkin biçimde tedavi edilmesi, hastalıkta görülen eklemlerdeki enflamatuar bozukluklar hastanın günlük yaşamını ve üretkenliğini belirgin biçimde kısıtlaması nedeniyle gereklidir. JIA tedavisi de tüm romatizmal hastalıklarda olduğu gibi pediatrik romatolog, fizyoterapist, göz hekimi, ortopedist, çocuk psikiyatristi ve hasta ailesinin aktif olarak yer alması gereken bir ekip işidir (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12 2014 :14-26).

Tedavide akut dönem hedefleri; ağrının giderilmesi, fonksiyonların korunması, deformitenin önlenmesi ve enflamasyon kontrolüdür. Kronik dönemde remisyon sağlanması ve komplikasyonların azaltılmasının yanında çocuklarda büyüme ve gelişmenin sağlanması, rehabilitasyon ve eğitim hedeflenmelidir (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12 2014 :14-26) (Tablo 7).

Tablo 7 Jüvenil İdiopatik Artrit Tedavisinin Hedefleri

Akut Dönem	Ağrının dindirilmesi
	Fonksiyonların korunması
	Deformitenin engellenmesi
	Enflamasyonun kontrol altında tutulması
Kronik Dönem	Hastalık remisyonun gerçekleştirilmesi
	Komplikasyonların azaltılması
	Büyüme ve gelişmenin sağlanması
	Rehabilitasyon
	Eğitim

Non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar (NSAI)

JIA tedavisinin birinci basamağını oluşturur (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12 2014 :14-26). Prostaglandin oluşumunu engelleyen ve böylece anti-enflamatuar etkiyi yüksek dozlarda siklooksigenaz COX enzimini inhibe ederek gerçekleştirir. Non-selektif NSAII olan ibuprofen (3-40mg/kg/gün), indometazin (1,5-3 mg/kg/gün), tolmetin (20-3mg/kg/gün) ve naproksen sodyum (10-20mg/kg/gün) genel olarak çocuklarda kullanılır.

oJIA hastaları yalnızca NSAI tedavisi ile remisyonla girebilirken uzun etkili ve daha güçlü anti-enflamatuar ilaçlara diğer JIA alt gruplarının tedavisinde çoğunlukla NSAI yalnız başına etkili olmadıkları için ihtiyaç olur. monoterapi olarak kullanımı iki aydan uzun süreli uygun değildir (Beukelman T. Ve diğerleri 2011:465-82). Karın ve baş ağrısı en sık görülen yan etkileridir (Giannini EH ve diğerleri 1993:34-46; Flatø B ve diğerleri,1998: 505-1094).

Kortikosteroidler

Antijen sunan hücreler ve T lenfositlerde kortikosteroidler etkilidir. IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler hücre yüzeyinde eksprese olmasını önler ve bu sitokinler T hücre proliferasyonuna IL-2'nin üretimini baskılayarak da engel olur. Kortikosteroidler, anti-enflamatuar ilaçlar içinde en etkili olanıdır. destrüktif eklem hasarını belirgin olarak önlememeleri ve yan etkilerinin fazla olması ve nedeniyle kullanımını sınırlıdır (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12 2014 :14-26).

Sistemik kullanım

Yavaş etkili anti-romatizmal ilaçlar (DMARD) etkilerini gösterene dek kısa dönem köprü tedavisi olarak JIA tedavisinde kullanılır. Steroidlerin oral ya da parenteral kullanımı sJIA grubunda bulguları belirgin olarak geriletir. Steroid tedavisine hastalıkla ilişkili kardit, hepatit, pulmoner hastalığa ek olarak ateş, kaşeksi ve anemi veya eklemlerdeki ağrı, şişlik, hassasiyet gibi bulgular anlamlı yanıt verir (Adebajo A.O ve Hall M.A.; 1998: 1240-2)

Sabah 1 mg/kg/gün'den daha az dozda verilen Prednizon oral tedavide en çok uygulanan seçenektir. Nadirinde olsa şiddetli sistemik hastalığı baskılamak için metilprednizolon 30 mg/kg (maksimum 1 gram/gün) gibi yüksek dozlarda kısa süreli parenteral yolla kullanılabilir (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12 2014 :14-26).

Lokal kullanım- Eklem içi Kortikosteroid Enjeksiyonları

P-oJIA tedavisinde özellikle NSAI'lara cevap vermeyen sık kullanılan bir seçenektir. Küçük ve ulaşılması zor eklemlerin enjeksiyonunda metilprednizolon asetat (5- 40 mg), büyük eklemlerin enjeksiyonunda triamsinolon heksasetonid (0,25-1mg/kg) tercih edilir (Adebajo AO ve Hall MA 1998:1240-2).

Hastalığın tekrarlaması halinde yılda en fazla 3 kez enjeksiyon gerçekleştirilebilir. İlacın eklem kapsülü dışına sızması ile oluşan cilt atrofisi en sık görülen yan etkisidir. İatrojenik septik artrit potansiyel bir risk olabilir (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12 2014 :14-26; Wallen M ve Gillies D 2006: CD002824).

Metotreksat (MTX)

Orta ve şiddetli poliartrit tedavisi için altın standart olan MTX pek çok hasta için ikinci basamak tedavinin başlangıç ajanıdır. (Murray KJ. ve Lovell DJ. 2002: 361-78). MTX bir folik asit analogudur. Dihidrofolat redüktaz enzimini geriye dönüşümlü olarak baskılar. TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi enflamatuvar sitokinlerin salınımı azalır.

Metotreksat çocuklarda 1 mg/gün folik asit ile birlikte verildiğinde oral veya subkutan yolla haftada 30 mg/m²/hafta'ya dek güvenle tolere edilebilir (Ruperto N. ve diğerleri 2004: 2191-201). Başlangıçta 10 mg/m², haftada bir kez; aç karnına su veya portakal suyu ile 15 mg/m²/hafta doza kadar çıkılır (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12 2014 :14-26).

Subkutan forma İlacın tolere edilememesi ve maksimum oral dozun etkin olmaması (6–12 hafta) durumunda geçilir. Mukozit, alopesi, gastrointestinal intolerans ve transaminaz yüksekliği gibi yan etkiler genellikle hafif ve kendini sınırlayıcı özelliktedir.

Biyolojik ilaçlar

Pek çok çocuk hasta erişkin dönemine JIA tedavisinde tüm önlemler erken alınmasına ve yoğun tedaviye başlanmasına rağmen kronik aktif hastalık ile girmektedir (Albers HM. ve diğerleri 2009: 46-51, Minden K. 2009:20-5). Biyolojik ilaçlar JIA tedavisinde, kronik sekel sıklığının azalması ve tam remisyon elde edilmesi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır.

Anti-TNF'ler

Hem serum hem de sinovyal sıvıda yüksek düzeylerde bulunan TNF- α , JIA patogenezinde önemli rolü olan bir sitokindir. Ayrıca, çözünebilir TNF reseptörlerinin serum seviyesinin de hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12 2014 :14-26; Førre O ve diğerleri 1982:227-31; Kalden J.R. 1997:91-8; Brennan F.M. ve diğerleri; 1989:244-7).

Etanersept

İlk olarak üretilmiş olan biyolojik ilaç olan etanersept, insan TNF reseptörüne karşı üretilmiş olan dimerik bir füzyon proteindir (Danila M.I. ve diğerleri, 2008:1011-5). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 1999 yılında çocuklarda pJIA kullanımı için onay almıştır. MTX ile kombine tedavide 0,8mg/kg/hafta dozunda etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. Hastanın daha önceki ilacı ile (MTX veya NSAI) kombine kullanılabilir (Schmeling H. ve diğerleri, 2001: 410-2; Haapasaari J. 2002:867-70).

Almanya'da yapılan bir çalışmada etanersept ile tedaviden bir ay sonra ilacın etkinliği başlamıştır. Gianinni kriterlerine göre %30 %50 ve %70 yanıtlar en son gözlenen değer (last observation carried forward - LOCF) ile birinci yılda sırasıyla %80, %71 ve %54 olmuştur (Horneff G. ve diğerleri, 2004:1638-44). 30 ay sonunda ise %70 yanıt %50 olarak bildirilmiştir (Ungar W.J. ve diğerleri, 2013:597-618). Etanerseptin uzun süreli kullanımında güvenilir olduğu, kanser ya da demiyelinizan hastalık bildirilmemesi sebebiyle ortaya çıkmıştır. (Lovell D.J. 2008:1496-504).

Ayrıca hastaların yaşam kalitesinde ve fonksiyonel kapasitelerinde düzelme saptanmıştır fakat JIA'nın alt gruplarına göre etaneseptin etkinliği farklılık gösterir. Çalışmalarda ERA, PsJIA, e-oJIA gruplarında etanersept kullanımının güvenli olduğu sonucuna varılmıştır (Breda L. ve diğerleri, 2011:157-67). Üveit tedavisinde etkili olduğu gösterilememiştir (Smith J.A. ve diğerleri 2005:18-23).

İnfliksımab

Monoklonal antikör olan infliksımab, kimerik insan/fare anti-TNF etkilidir. Hücre yüzeyindeki tüm TNF-alfa reseptörlerini bağlar (Haines K.A, 2007:205-11). İnfliksımab, hem çözünen hem de hücre üzerindeki TNF reseptörlerini etanerseptten farklı olarak etkiler. JIA tedavisinde etkinliği gösterilmiştir.), 4-8 haftada bir intravenöz (IV) olarak 3–6 mg/kg (maksimum dozu 100 mg) diğer ilaçlardan farklı olarak uygulanır. Yaklaşık birinci ayda İlacın etkinliği ortaya çıkar (Ruperto N. ve diğerleri, 2010:718-22; 2007: 3096-106).

Randomize kontrollü çalışmada Infliximab ve MTX tedavisinin plaseboya karşı 14 haftada anlamlı farklılığı bulunmamış olsa da, 1. yılda etkinliği dozdan bağımsız olarak gösterilmiştir (Ruperto N. ve diğerleri, 2007: 3096-106).Düşük doz alanlarda (3mg/kg), infüzyon reaksiyonun daha sık bulunması nedeni ile bunu engellemek için daha yüksek doz (5-6mg/kg) veya MTX ile birlikte kullanımı önerilmektedir (Ruperto N. ve diğerleri, 2007: 3096-106). Etanersepte dirençli vakalarda infliksımabın etkin olduğu gösterilmiştir (Nerome Y. Ve diğerleri, 2007:526-8).

Adalimumab

İnfliksımaba göre daha az immünojenik ve daha uzun yarı ömürlü olan Adalimumab sitotoksik özellikte olan TNF-alfa'ya karşı üretilmiş bir insan monoklonal antikördür. (Hayward K. ve Wallace C.A. 2009:216).

Şubat 2008'de 4 yaş ve üzeri pJIA hastaları için FDA tarafından onaylanmıştır. 4-17 yaş grubunda 171 hasta ile çok merkezli randomize çift-kör plasebo kontrollü çalışmada hastalar MTX kullanıp kullanmadıklarına göre ayrılmıştır. Daha önce biyolojik tedavi alanlar çalışma dışında bırakılmıştır.

İlk 16 hafta tüm hastalar 24 mg/m² subkutan (SC) adalimumab almıştır. 16.haftada ACR Pedi 30 yanıtına göre MTX grubunda %94 ve MTX almayan grupta %74 yanıt elde edilmiştir. Yanıt alınan hastalar daha önce MTX alıp almamaları için körülenmiş olarak 32 haftalık ilaç bırakma fazına alınmıştır. 32 hafta süresinde adalimumab veya plasebo verilen hastalar daha sonra 2 yıl açık etiketli çalışmaya alınmıştır.

Birincil sonlanım ölçütü çalışmanın 16-48. haftalarında hastalık alevlenmesi olmuştur. 48 hafta sonunda adalimumab alan grupta ACR Pedi 30, 50, 70 veya 90 yanıtına göre anlamlı düzelme tespit edilmiştir. Ciddi yan etki 14 hastada gözlenmiştir.

Hastaların %40'ında ACR Pedi 100 yanıtına ulaşılmıştır. Çalışmada ölüm, fırsatçı enfeksiyon, malignite, demiyelinizan hastalık veya lupus benzeri reaksiyonlar görülmemiştir (Lovell D.J. ve diğerleri, 2008: 810-20).

Daha önce MTX, etanersept ve/veya infliksimaba yanıt alınamayan 20 hasta ile yapılan çalışmada hastalar adalimumab ile %50 oranında düzelme göstermiştir (Katsicas M.M. ve Russo R.A. 2009:985-8).

Adalimumab JIA ilişkili üveit tedavisinde de kullanılmıştır (Vazquez-Cobian L.B. ve diğerleri, 2006:572-5). Kronik üveit olan 20 JIA hastasında gözlem boyunca %35 okuler enflamasyonu düzeltmiştir (Tynjälä P. ve diğerleri 2008:339-44).

Interlökin-1 inhibitörleri

Anakinra

IL-1 reseptörüne bağlanarak aktivitesini azaltan insan rekombinant IL-1 reseptör antagonistidir (Dinarello C.A, 2012:633-52). SC yol ile çocuklarda 1-2 mg/kg/gün dozundan, uygulanır. sJIA tedavisinde tercih edilme nedeni patogenezinde IL-1'in önemli bir rolü olmasından dolayıdır. Yapılan çalışmalarda tedavi yanıtları ilk 1 haftada %86, 1 ayda %97 olarak bildirilmiştir. pJIA ile yapılan bir çalışmada plasebodan farklı bir sonuç sağlamamıştır (Ilowite N. ve diğerleri 2009:129-37).

Zaman içinde kendiliğinden geçen enjeksiyon bölgesinde kaşıntılı döküntü hariç ,Anakinra genellikle iyi tolere edilmekte olup, ciddi yan etki nadiren görülür. Fırsatçı enfeksiyon şimdiye kadar bildirilmemiştir (Ilowite N. ve diğerleri 2009:129-37; Record J.L. ve diğerleri 2011:180-1).

Kanakinumab

Monoklonal antikor olup IL-1 βnin izoformu gibi davranıp molekülün etkinliğini azaltır. sJIA hastalarında etkinliği gösterilmiştir. Hastaların %62'sinde yanıt alınmıştır. Kullanım dozu 40 kg'ın altındaki çocuklar için 4mg/kg/ 8 hafta, 40 kg'ın üstündekiler içinse 150mg/doz/8 hafta olarak önerilmektedir (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12 2014 :14-26; Ruperto N. ve diğerleri, 2012:2396-406).

Rilonasept

Rekombinant füzyon proteindir. IL-1 molekülüne bağlanarak, IL-1 sinyalinin inhibe eder (Dinarello C.A, 2012:633-52). Kullanım dozu 2,2-4,4 mg/kg/haftadır.

Interlökin-6 İnhibitörleri

Tocilizumab

Monoklonal IL-6 reseptör antikorudur. , IL-6-IL6R bağlantısını bloke ederek etki gösterir. sJIA'de serum IL-6 düzeyleri CRP ve ateşle ilişkilidir (Ohsugi Y. ve diğerleri, 2007:2001-6, Stoll M.L. ve Gotte A.C. 2008:229-52). Yapılan çift kör plasebo kontrollü sjJIA tanılı 56 hastanın katıldığı çalışmada, başlangıçta hastaların %91'inde tedavi yanıtı gözlenmiştir (Yokota S. ve diğerleri, 2008:998-1006).

Üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit ve gastroenterit en sık görülen yan etkileridir. Fakat bir hastada anafilaktik reaksiyon görülmüştür (Ruderman E.M. 2012:283).

T hücre ve B hücre hedef tedavileri

Abatasept

Ekstrasellüler alanından oluşan bir füzyon proteini olan Abatasept insan IgG'nin modifiye edilmiş olan Fc porsiyonuna bağlı bulunan insan sitotoksik T-lenfositleri ile ilişkilendirilen antijen 4'ün (CTLA-4) idir. T lenfositlerdeki CD28-CD80/86 interaksyonunu ve ko-stimulasyonunu bloke ederek etki gösteren bir immünmodulatördür (Cron R.Q. 2005:2229-32).

Altı yaşından büyük pJIA hastalarında kullanılmak üzere FDA onayı olan bir moleküldür. JIA ilişkili üveit tedavisinde de etkili bulunmuştur (Ruperto N. ve diğerleri, 2008: 383-91; Kenawy N. ve diğerleri, 2011:297-300).

Ritüksimab

Matür B hücrelerini azaltan insan monoklonal B hücre apoptozunu arttıran ve CD20 taşıyan antikordur. Antikor üretimi plazma hücresi üzerine etkisi olmadığı için tamamen azalmaz (Grillo-López A.J. ve diğerleri, 1999:66-73).

JIA hastalarında Ritüksimabın kullanımı ile ilgili bilgiler oldukça azdır. Tedaviye dirençli pJIA hastalarında, tedavi ile hastalık aktivitesinde düzelme bildirilmiştir. Kullanım şekli 15 gün ara ile iki 375mg/kg dozdur. Tedavi öncesi premedikasyonun yapılması infüzyon reaksiyonuna neden olabileceği için önerilir (Alexeeva E.I. ve diğerleri, 2011:1163-72;Heiligenhaus A. ve diğerleri, 2011:1390-4.).

Ritüksimab tedavisi öncesi meningokok, pnömokok ve influenza aşılı mutlakla tamamlanmalıdır.

Biyolojik ilaçların yan etkileri

Fırsatçı enfeksiyon ve tüberküloz gibi ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir. Genel olarak hastalara profilaksi önerilmemektedir. Biyolojik tedavi öncesi ve izleminde PPD ile tüberküloz taraması yapılması önerilmektedir.

Diğer bir yan etki, demiyelinizan hastalıklar, enflamatuvar barsak hastalıkları, psoriasis, SLE, vaskülitik döküntü ve üveit gibi otoimmün bozuklukların gelişimidir (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12 2014 :14-26).

Poliartiküler JIA (pJIA)

5 veya daha fazla eklem tutulumu İlk altı ayda ortaya çıkmıştır.

Bu hastalıkta kızlar, erkek çocuklardan RF (-) hastalık (%20-30) ve RF(+) hastalık (%5-10) gruplarının her ikisinde de daha çok etkilenir. RF(+) hastalarda artrit, geç çocukluk veya adolesan döneminde iken RF(-) hastalarda sıklıkla küçük yaşta artrit gelişir.

Simetrik küçük eklem tutulumu, şiddetli eroziv hastalık yaşayan seropozitif hastalar çoğunlukla kızlardır. Seropozitif grupta HLA ile ilişki yetişkin seropozitif RA ile aynıdır.

Temporomandibüler eklemler ve servikal vertebrayı içeren aksiyel iskelet bölgesi tutabileceği gibi artrit genellikle el ve ayakların büyük ve küçük eklemlerini etkiler. Kuğu boynu deformitesi (PIP eklem hiperekstansiyonu ve DIP eklem fleksiyonu) ve Boutonniere deformitesi (Proksimal interfalangeal - PIP eklem fleksiyonu ve distal interfalangeal- DIP eklem hiperekstansiyonu) ile sık karşılaşılmaktadır.

Romatoid Faktör Negatif Poliartrit (RF-negatif pJIA)

RF (-) negatif olan ve hastalığın başlangıcının ilk 6 ayında 5 veya daha fazla eklemi etkileyen artrit tablosu olarak tanımlanır. RF(-) pJIA, poliartriküler gidişatlı diğer bir altgrup olan e-oJIA hastalık başlangıcından sadece 6 ay sonra 5 veya daha fazla eklem tutulumu olması ile ayırt edilir. 6 ay içinde artrit progresyonunun olmadığı ve geç başvuran hastalarda bu iki grubun yanlış sınıflandırılması olasılığı vardır.

Tüm JIA vakalarının %10-28'inde RF(-) pJIA altgrup gözlenir. RF (-) poliartrit yeni vakaların %20-%30'unu oluşturur. Hastalık seyirinde gözlemlenen ilk pik 3.5 yaşında ikinci pik ise 10-yaşlarında gerçekleşir. Bu hastalıkta kız erkek oranı 3:1 dir.

Büyük ve küçük eklemleri etkileyen, küçük eklem sinoviti yetişkin RA'den farklıdır: Sık olarak PIP eklemleri tutar ancak başlangıçta metakarpofalangeal (MCP) eklemleri atlayan, servikal vertebra ve temporomandibuler eklem sıklıkla tutulan artrit genellikle sinsi gelişir.

Tipik olarak. ANA (+) ve ANA (-) iki klinik altgruba ayrılır. ANA pozitif grup; asimetric başlangıçlı artrit, altı yaş altı ve yüksek üveit riski taşıyan küçük kız çocuklardır. Diğeri ise daha büyük (7-9 yaş arası) ve ANA negatif olan büyük ve küçük eklemlerin simetrik tutulumu ile giden grup şeklindedir. RF(-) pJIA alt grubunda Üveit, %5-%20 oranında gelişir. Laboratuarda artmış akut faz reaktanları ve hafif anemi görülebilir.

Vakaların %40'ında ANA pozitifdir ve RF tanımsal olarak negatiftir. Ayırıcı tanıda e-oJIA, ERA ve PsJIA gibi diğer JIA alt gruplar önemlidir. SLE, lenfoma ve lösemi Özellikle daha büyük ve ANA (+) kızlarda diğer önemli ayırıcı tanılardır.

Septik artritte poliartrit genelde görülmez, ancak *Neisseria gonorrhoea* ve Lyme hastalığı bu şekilde ortaya çıkabilir. ERA özellikle 6 yaş üzeri erkek çocuklarda akılda tutulmalıdır ve bu durumda HLA-B27 testi zorunludur.

Poliartritli çocuklara tanı konur konmaz DMARDS başlanmalıdır. Enflamasyonu çabuk kontrol altına almak, ağrı ve katılığın azalmasına yardım etmek için kısa süreli oral steroidler, IV metilprednisolon veya multipl IA steroid enjeksiyonları asıl tedavi fakat yavaş etki göstermekte olan MTX den önce kullanılabilir.

MTX tedavisine 6 ay içerisinde cevap vermeyen hastalarda anti-TNF ajanlar düşünülmelidir. Anti-TNF ajan başlanmışsa MTX tedavisine de devam edilebilir, çünkü MTX'a cevap vermeyenlerin yarısı geç bir cevap gösterebilir (Şekil 1). Fizik tedavi tüm JIA'lerde olduğu gibi bu altgrupta da gereklidir. Vakaların yaklaşık %30'unda tam remisyona sağlanır.

Hastalığın ilk 5 yılında remisyona şansı en yüksektir. Simetrik artrit ve erken el tutulumu gelecekteki maluliyeti gösterebilir (Ertuğrul E. ve Kınıklı G. 2014:141; Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12 2014 :14-26; Rosenberg A.M. ve Oen K.G. 2011:249-261).

Romatoid Faktör Pozitif Poliartrit (RF+ pJIA)

En az 3 ay aralıkla yapılan RF testlerinin en az iki kez pozitif olması, hastalığın ilk 6 ayında 5 veya daha fazla eklemi etkileyen artrit olarak tanımlanır. Hasta sayısı toplam JIA vakalarının %5-%10'unu oluşturur. Kızlarda daha sık karşılaşılan RF (+) pJIA oranı kız:erkek oranları 5,7-12,8 'dir. Çoğunlukla kız çocuklarında 8 yaş civarlarında başlar. Erozyon ve nodül gelişme riski RF (-) grupla kıyaslandıklarında daha fazladır ve fonksiyonel sonuç kötüdür.

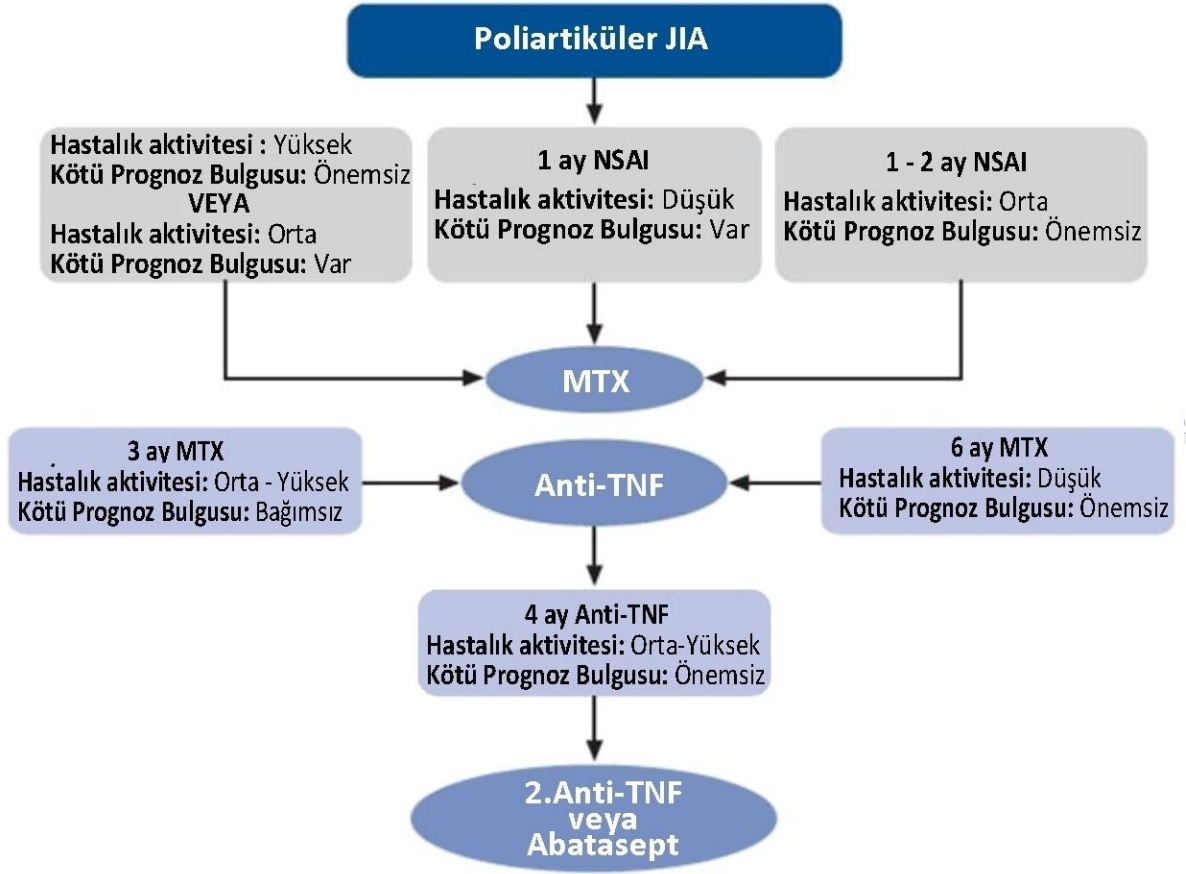
RF(+) pJIA diğer alt grupların herhangi birinden daha çok yetişkin RA'ne benzerlik gösterir. HLA-DRB1*0401 ile güçlü ilişki mevcuttur ve HLA-DRB1*0401, DQA1*03, DQB1*03 haplotipleri bu alt grup için 3,9'luk artmış bir risk oranı taşırlar ve ek olarak JIA'in diğer alt grupları için koruyucudurlar.

Artrit tipik olarak el bileklerini etkileyen, PIP eklemler, MCP eklemler olmak üzere el küçük eklemlerini agresif simetrik poliartrit ve RA'dekine benzer bir büyük eklem tutulumu şeklinde gelişir. Çocuklar başvuru anında tipik olarak 30'dan fazla artritli eklem sahiptir. Başlangıçta karşılaşılabilen düşük dereceli ateş sJIA'deki ateşten kesin olarak farklıdır. Romatoid nodüller en sık dirsek çevresinde saptanır ve Felty sendromu (splenomegali ve lökopeni) çocukluk çağı RF (+) poliartritinde gelişebilir. Üveit bu alt grupta oldukça nadirdir.

Laboratuarda artmış akut faz yanıtları ve anemi (normositik, normokromik) bulunabilir. ANA bazen pozitifdir. En az 3 ay aralıkla yapılmış incelemelerden RF tanımsal olarak ikisinde pozitifdir. RF tipik olarak yetişkin RA'ine benzer şekilde IgM tipidir. Anti-cyclic citrullinated peptid (CCP) antikorlar JIA'in bu alt grubunda %57-%73 pozitif olarak bildirilmiştir. Bu tip antikorlar yetişkinlerde olduğu gibi daha eroziv artrit ile ilişkilidir.

Uzamış eroziv artrit riskinde artışa RF (+) pJIA olan çocuklar sahiptir. Tanıyı takiben DMARDS başlanmalı ve MTX 10-15 mg/m²/hafta dozunda tercihen parenteral verilmelidir. MTX'in tek başına kullanımına Anti-TNF ajanların MTX ile kombine kullanımı kemik erozyonlarının engellenmesinde üstün olduğu gösterilmiştir (Şekil 1). Diğer JIA altgrupları ile karşılaştırıldıklarında daha kötü uzun süreli prognoza sahiptirler (Ertuğrul E. ve Kınıklı G. 2014:141; Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12 2014 :14-26; Rosenberg A.M. ve Oen K.G. 2011:249-261).

Şekil 1 Poliartiküler Jüvenil İdiopatik Artrit Tedavi Şeması



Kaynak: Milli Pediatri Derneği & Çocuk Romatoloji Derneği Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2014

METODOLOJİ

Çalışmanın Amacı

Bu çalışmanın amacı; Türkiye’de pJIA için geri ödeyici perspektifinden hastalık yükünü tespit etmektir.

Çalışmada sadece direkt tedavi maliyetleri dikkate alınmıştır. Dolayısıyla maliyetler hesaplanırken geri ödeyici kurum olan SGK’nun katlanmak zorunda olduğu maliyetler hastalık maliyeti metodolojisi ile hesaplanmıştır.

Hastalık Maliyeti

Literatürde genel olarak; hastalık maliyetini tanımlarken direkt, dolaylı ve ölçülemeyen-manevi maliyetler sınıflandırma cetveline dahil edilmektedir.

Direkt Maliyetler

Direkt maliyet; bir hastalığın bakımı, iyileştirilmesi ve o hastalıktan korunmak için bireyler, sigorta kurumları veya devlet tarafından harcanan paradır. Direkt maliyet, bir hastalığın doğrudan tedavisi sürecinde kaynakların kullanılması veya tüketilmesidir. Hekimin, hemşirenin ve tıbbi bakım personelinin zamanının ve bilgisinin kullanılması, makineler ve tıbbi araç-gereç, cihaz kullanılması, ilaç ve diğer sarf malzemelerinin kullanılması gibi örnekler direkt maliyetler için verilebilir.

Direkt hastalık maliyetleri, poliklinik, klinik, medikal malzemeler, tüm laboratuvar veya görüntüleme testleri, yapılan müdahalelere harcanan para miktarıdır. Genellikle direkt maliyetler, direkt tıbbi ve direkt tıbbi olmayan maliyetler olarak sınıflandırılır. Bu sınıflandırma kaynağın direkt olarak tedavide kullanılıp kullanılmadığına bağlıdır. Bu çalışmada tıbbi olmayan direkt harcamalar ülke bazında veri olmaması sebebiyle göz ardı edilmiştir.

- Direkt hastalık maliyetleri hesaplamaları için ise Cowley ve arkadaşlarının Dünya Bankası (DB) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) adına geliştirmiş oldukları yöntem kullanılmıştır (Cowley P. ve diğerleri; 1994:171-181)

Yöntemde, her bir harcama kaleminin kullanılma sayısı, kullanan vaka yüzdesi ve birim maliyetlerle çarpılarak ana toplam harcamaya ulaşılmaya çalışılmaktadır. Kullanılan formülasyon aşağıdaki gibidir;

$$M_j = \sum_{i=1}^s C_{ij} V_{ij} n_{ij}$$

a. Müdahaleyi sunabilmek için gerekli olan sağlık hizmetlerinin birim maliyeti (C)

b. Müdahale için gerekli her bir hizmet türünün miktarı (V)

c. O hizmet için sağlık kurumuna başvuran kişi sayısı (n)

Yukarıdaki eşitlikte “i” hizmet düzeyleri ile “j” müdahalesi için ihtiyaç duyulan gerekli hizmetler gösterilmektedir. Denklemden s-türde uygun hizmetin bulunduğu varsayılmaktadır. J müdahalesinin üretiminde hizmetlerden bazılarında ihtiyaç duyulmuyorsa, V'nin değerleri sıfır olacaktır.

Dolaylı Maliyetler

Dolaylı maliyetler; hastalık, sakatlık veya erken ölümlerin yol açtığı toplumsal maliyetlerdir. Dolaylı maliyetlerin hesaplanmasında en sık kullanılan yöntem “İnsan-Sermaye Yaklaşımı – Human-Capital Approach”dır. Kişinin hastalığı dolayısıyla erken ölmesi sonucu ve sakatlığından dolayı kaybolan üretim bedelidir.

Dolaylı maliyetler veya üretim kayıpları, kötü sağlık sonuçları nedeni ile kaybedilen iş kazançlarıdır. Azalmış üretim; hastalık, ölüm, yan etkiler veya tedavi alırken geçen zaman sonucunda ortaya çıkmaktadır. Dolaylı maliyetler ailelerin ve onlara bakan aile üyelerinin kaybedilmiş üretim ve kazançlarını içermektedir. Erken ölümle sonuçlanan bazı hastalıklar için, dolaylı maliyetler, potansiyel ücretlerin ve yararların kaybıdır. Erken ölümlere bağlı dolaylı maliyetler çok yüksek olabilmektedir.

Bu çalışmada dolaylı maliyetler değil Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) perspektifinden direkt maliyetler hesaplanmıştır. Ancak hastalığın neden olduğu erken sakatlanmalar ve erken ölümlerin topluma yüklediği maliyetlerin de oldukça önemli bir yük olduğu tahmin edilmektedir.

Ölçülemeyen – Manevi Maliyetler

Hastalığın neden olduğu ağrı, mutsuzluk, sıkıntı, ızdırap, stres gibi faktörlerin maliyetidir. Hesaplanmalarının olanaksızlığı nedeniyle çalışmalarda dikkate alınmazlar. Nitekim bu çalışmada da manevi maliyetler göz ardı edilmiştir.

Maliyet Analizi Sonuçlarının Hesaplanması

Veri ve metodolojik kısıtlamalar nedeniyle, literatürdeki Hastalık Maliyeti-Cost of Illness (COI) çalışmalarının çoğu direkt bazıları da direkt ve indirekt maliyetlerden oluşmaktadır. Bu çalışmada SGK perspektifinden sadece direkt maliyetler dikkate alınmıştır.

Veri

Bu çalışmada pJIA direkt maliyetlerini hesaplamak için ihtiyaç duyulan veriler; kılavuzlar, literatür çalışmaları, ülkemizde yapılmış olan epidemiyolojik araştırmaların veri ve bilgilerine göre oluşturulan tedavi yolu aracılığı ile elde edilmiştir. Tüm tıbbi hizmetlere ait maliyetler, “Sağlık Uygulama Tebliği-02.01.2019” (SUT) den (TC Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği 21. Nisan 2015 Değişiklik Tebliği İşlenmiş Versiyonu 2015), tüm ilaç maliyetleri kamu indirimleri göz önüne alınarak RxMediaFarma® 2019 Güncelleme 14.06.2019 #95 programından elde edilmiştir. Ayrıca tedavide gerekli tüm cihazlar SUT Ek 3’den elde edilmiştir.

Türkiye’de sağlık hizmetlerinin geri ödeme kurumu tarafından ödenmesi aşamasında kurum tarafından resmi olarak ilan edilmiş SUT kullanılmaktadır (TC Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği 21. Nisan 2015 Değişiklik Tebliği İşlenmiş Versiyonu 2015). Tebliğde kimi zaman müdahalelerin paket işlem fiyatları içinde, kimi zaman ise poliklinik başvuru ücretlerine dahil ederek ödenmektedir.

Hesaplamalar aşamasında 02.01.2019 revizyonu işlenmiş olan SUT’da yer alan ayaktan ve yatarak tedavilerde ödeme uygulamasındaki özel ibarelere göre faturalandırılmıştır. Tebliğe göre kimi zaman müdahaleler paket işlem fiyatları içinde, kimi zaman ise poliklinik başvuru ücretlerine dahil edilerek ödenmektedir.

Hesaplamalar aşamasında SUT'da yer alan ilgili ödeme uygulamasındaki özel ibareler dikkate alınmıştır. Hastalığın tedavisinde uygulanan tüm müdahalelere ait ayakta ve yatarak tedavi birim maliyetleri SUT EK2 ve EK3'deki İşlem Puanlarından ilgili katsayı ile hesaplanmıştır.

SUT 3.1-Tıbbi malzeme temin esasları, 3.1.2 - Ayakta tedavilerde kullanılan tıbbi malzemeler, 3.1.3 - Yatarak tedavilerde kullanılan tıbbi malzemeler, 4.2.1.C-1 - Anti-TNF (tümör nekrozis faktör) ilaçlar başlıklarında yer alan düzenleyici ibareler (TC Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği 21. Nisan 2015 Değişiklik Tebliği İşlenmiş Versiyonu 2015) dikkate alınmıştır. Dolayısıyla tüm direkt maliyet hesaplamalarında SUT ilgili bölümler dikkate alınmıştır.

Ayaktan tedaviler için başvuru ücreti olarak ortalama kurum maliyeti Ek 2A'ya dayandırılarak hesaplanmıştır. Tedavi verebilecek merkezler U1-U2-U3-A1DAL-A2-A2DAL olarak seçilmiş ve ilgili polikliniklere ait fiyatlar Ek 2A'den temin edilmiştir (Tablo 8). Tıbbi malzemeler başvuru ücretine dahil olup başvuru ücreti içinde kapsanmayan tetkikler SUT Ek2B ve Ek2C'ye göre ayrıca maliyetlere dahil edilmiştir (Tablo 9).

Tablo 8 Sağlık Uygulama Tebliği EK-2/A'daki Sağlık Kurum ve Kuruluşlarının Ayaktan Tedavilerde Sınıflandırılması Listesi

EK-2/A								
AYAKTAN BAŞVURULARDA ÖDEME LİSTESİ								
KODU	UZMANLIK DALLARI	U1	U2	U3	U4	A1Dal	A2	A2Dal
ANA DALLAR								
4800	Aile Hekimliği	44	44	44	44	33	23	23
2400	Beyin ve Sinir Cerrahisi	55	55	55	55	42	27	26
2000	Çocuk Cerrahisi	49	49	49	49	38	25	24
1500	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	45	45	45	45	38	27	27
1600	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	49	49	49	49	44	32	33
1700	Deri ve Zührevi Hastalıkları	41	41	41	41	30	24	26
1200	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	55	55	55	55	42	27	26
1800	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	50	50	50	50	42	30	30
1900	Genel Cerrahi	55	55	55	55	44	28	27
2200	Göğüs Cerrahisi	49	49	49	49	43	28	28
1171	Göğüs Hastalıkları	49	49	49	49	43	26	27
2900	Göz Hastalıkları	43	43	43	43	37	23	22
1000	İç Hastalıkları	56	56	56	56	41	28	27
2600	Ortopedi ve Travmatoloji	49	49	49	49	41	24	28
2500	Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi	55	55	55	55	44	26	25
YAN DALLAR								
3197	Algoloji (Anesteziyoloji ve Reanimasyon)	51	51	51	51	39	29	28
3198	Algoloji (Nöroloji)	51	51	51	51	37	29	28
3199	Algoloji (Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon)	50	50	50	50	42	30	30
1586	Çocuk Kardiyolojisi	68	68	68	68	58	36	36
1585	Çocuk Metabolizma Hastalıkları	51	51	51	51	45	29	31
1584	Çocuk Nefrolojisi	51	51	51	51	45	31	31
1583	Çocuk Nörolojisi	51	51	51	51	45	31	31
1599	Çocuk Romatolojisi	51	51	51	51	45	29	31
5350	Ağız, Yüz ve Çene Cerrahisi	43	43	43	43	32	24	23

Tablo 9 Ortalama Poliklinik Kurum Maliyetleri

Başvuru Poliklinikleri	Ortalama Maliyet (TL)	Referans
Çocuk Romatolojisi	43,0	SUT Ek2A
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	37,83	
Göz Hastalıkları	35,17	
Çocuk Kardiyolojisi	55,67	
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	42,00	
Ortopedi ve Travmatoloji	40,00	
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	42,67	
Ağız, Yüz ve Çene Cerrahisi	34,67	

BULGULAR**Poliartiküler Jüvenil İdiopatik Artrit Direkt Tıbbi Maliyetleri****Tedavi Süresince Oluşabilecek Poliklinik Maliyetleri**

pJIA tedavisi boyunca hastaların ziyaret ettikleri poliklinikler değişmekte, bu da poliklinik maliyetinde branşlar arasında farklılıklar ortaya çıkarmaktadır. pJIA hastalarının bir yıl içerisinde ziyaret ettikleri polikliniklerin dağılımları; Çocuk Romatolojisi %100 tüm hastalar ve yılda 4 kez, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları %100 tüm hastalar ve yılda 2 kez, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine %100 tüm hastalar yılda 4 kez sıklıkta olmaktadır (Yucel I.K. ve diğerleri, 2012:1955-62). Göz Hastalıkları polikliniğine %100 tüm hastalar yılda 2 kez rutin ve %9,77 üveit gelişen çocuk hastalar (Kasapçopur O. ve diğerleri, 2004:1035-9; Akinci A ve diğerleri, 2007:941-4; Demirkaya E. ve diğerleri, 2011:111-6; Gülhan B. ve diğerleri, 2014:160-4) yılda 6 kez başvuru yapmaktadır. Çocuk Kardiyolojisi %3,94 kardiyovasküler komplikasyonlar (perikardit gibi) gelişen çocuk hastalar yılda 4 kez (Akinci A ve diğerleri, 2007:941-4; Demirkaya E. ve diğerleri, 2011:111-6; Gülhan B. ve diğerleri, 2014:160-4) başvurmaktadır. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Ortopedi ve Travmatoloji polikliniklerine %7 splint ve atel kullanılan hastalar (Yucel I.K. ve diğerleri, 2012:1955-62)

yılda 4 kez ve Ağız, Yüz ve Çene Cerrahisi polikliniklerine temporomandibuler eklem komplikasyonu nedeniyle %4 çocuk hasta (139) yılda 6 kez başvuru yapmaktadır (Tablo 10).

Tablo 10 Poliartiküler Jüvenil İdiopatik Artrit Hastalarının Yıllık Poliklinik Ziyaret Dağılımları

Poliklinik	Ziyaret Oranı	Ziyaret Sayısı
Çocuk Romatolojisi	% 100	4
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	% 100	2
Göz Hastalıkları	% 100	2
Göz Hastalıkları	% 9,77	6
Çocuk Kardiyolojisi	% 3,94	4
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	% 7	4
Ortopedi ve Travmatoloji	% 7	4
Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	% 100	4
Ağız, Yüz ve Çene Cerrahisi	% 4	6
Diğer Branşlar	% 1	4

Toplam poliklinik/ayaktan başvuru başı maliyeti yıllık ortalama hasta başı 545,5 TL'dir.

Tedavi Süresince Oluşabilecek Laboratuvar ve Görüntüleme Maliyetleri

pJIA hastalarının poliklinik ziyaretleri sırasında istenen tetkikler eğer poliklinik başvuru ücretleri veya paket işlem ücretlerinin içerisinde kapsamıyor ve Ek 2B'de hizmet başı, Ek 2C'de paket işlem olarak ayrıca fiyatlandırılmış ve Ek 2A-2'de ayakta ilave işlemler listesinde bulunuyorsa maliyetlere dahil edilmiştir.

pJIA hastalarının tamamına posteroanterior Akciğer grafisi, eklem ve servikal vertebra grafileri gerekmektedir. Hastaların %100'üne bir kez elektrokardiyogram (EKG), ANA ve anti-CCP testleri ile HLA-B27 ve tiplleme testleri ve 2 kez RF testi yapılmaktadır. Hastaların romatolojik takiplerinde hemogram, ESR, CRP, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve tam idrar tetkiki yılda 6 kez olarak yapılmaktadır. Çene komplikasyonu olan %4 kadar hastaya panoramik film

ile birlikte çene tomografisi işlemi de gerekmektedir. En az bir kez sinovyal sıvı incelemesi %100 hastada gerekmektedir. (Tablo 11).

Tablo 11 Poliartiküler Jüvenil İdiopatik Artrit Hastalarının Tedavisinde Yaptırmak Zorunda Kaldıkları Test Dağılımları

Testin adı	Kullanım Oranı	Kullanım Sayısı
Eklem Grafileri	100,0	4
Servikal Vertebra Grafisi	100,0	4
PA Akciğer Grafisi	100,0	1
Elektrokardiyogram - EKG	100,0	1
Hemogram	100,0	6
C-Reaktif Protein	100,0	6
ESR – Sedimentasyon Hızı	100,0	6
Anti-Nükleer Antikor - ANA	100,0	1
Romatoid Faktör - RF	100,0	2
AntiCCP - Anti siklik sitrülünlenmiş peptid antikoru	100,0	1
Böbrek Fonksiyon Testleri	100,0	6
Karaciğer Fonksiyon Testleri	100,0	6
HLA-B27	100,0	1
HLA-DR Tipleme	100,0	1
HLA-A Tipleme	100,0	1
Tam İdrar Tetkiki	100,0	6
Sinovyal Sıvı Değerlendirme	100,0	1
Panoramik Film	4,0	1
Çene Tomografisi	4,0	1

pJIA hastalarının yıllık ortalama hastabaşı laboratuvar ve görüntüleme testleri maliyeti 97 TL'dir.

Tedavi Süresince Oluşabilecek Müdahale ve Hastane Maliyetleri

pJIA hastalarına ait yatış ve müdahalelerin %1 kadarı çocuk hastaların maruz kaldıkları cerrahi işlemler nedeniyle ve %5 kadarı ise pJIA nedeniyle medikal amaçlı gerçekleşmektedir. %5 kadar pJIA hastası yıl içinde ortalama 13 gün kadar hastane yatışı yapmaktadır (Yucel I.K. ve diğerleri, 2012:1955-62). Ayrıca %36 kadar hastaya 30 seans ile fizik tedavi ve rehabilitasyon müdahalesi uygulanmaktadır (Yucel I.K. ve diğerleri, 2012:1955-62) pJIA nedeniyle gelişen komplikasyonlara ait hastane yatışı ve müdahale maliyetleri komplikasyon maliyeti hesabı içinde bırakıldıkları için bu başlıkta hesaba dahil edilmemiştir (Tablo 12).

Tablo 12 Poliartiküler Jüvenil İdiopatik Artrit Hastalarının Tedavisinde Hastane Yatışları ve Müdahalelerin Dağılımları

Yatış Yapılan Servis / Müdahale	Hasta Oranı	Gün/Seans Sayısı
Çocuk Romatolojisi/Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	%5,0	13
Çocuk Cerrahisi/Genel Cerrahi	%1,0	1
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	%36,0	30

pJIA hastalarının yıllık ortalama hastane yatış ve müdahale işlemleri maliyeti yıllık ortalama hasta başı 529,8 TL'dir.

Tedavi Süresince Oluşabilecek İlaç ve Malzeme Maliyetleri

pJIA hastalarında anti-TNF ajanlar dışında kullanılan NSAİ, steroidler, gastroprotektif ajanlar ve kalsiyum ve D vitamini gibi ilaçlar söz konusudur. İlaçlar için geri ödemedeki olan tüm markalar ve formlar dahil edilerek pozolojileri ve kılavuz önerileri üzerinden dozlar hesaplanmış ve kutu sayısına dönüştürülerek kamu maliyetleri ile çarpılarak ortalamaları alınmıştır.

İlaç kullanımlarına ait dağılımlar ülkemizde yayınlanmış olan çalışmalardan hesaplanmıştır. Buna göre hastaların %50,2'si NSAİ, %21,0'i steroid, %69,8'i DMARD ve %50 kadar biyolojik tedavi almaktadır. DMARD kullanımında %64,6 MTX ve %32,2 kadar Sülfasalazin yoğunluğu vardır (Tablo 13).

Anti-TNF ajanların dağılımı ise eşit oranda kullanıldığı varsayılmış ve geri ödemede varolan biyolojiklere ağırlıklandırılmıştır. %10 Etanersept, %10 Adalimumab, %10 Abatasept, %10 Tocilizumab şeklindedir.

Hastaların %7 kadarında splint ve atel kullanımı gerekmektedir (2). Splint ve atel maliyetleri SUT Ek3C-2 listesinde geri ödemede olan splint ve atel fiyatlarının aritmetik ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Buna göre splint ve atel için ortalama yıllık birim maliyet 86,2 TL kabul edilmiştir (Tablo 14).

pJIA hastalarının bir yıl içindeki ilaçlarına ait maliyet hastabaşı ortalama 7.482,15 TL ve malzeme maliyeti ise 18,1 TL'dir.

Jüvenil İdiopatik Artrit Hastalarında Oluşabilecek Komplikasyon Maliyetleri

pJIA hastalarında gözlenen başlıca komplikasyonlar %9,77 sıklıkta üveit (46,50,62,138), %4,89 sıklıkta keratokonjonktivit (50,62,138) olmak üzere göz ile ilgili komplikasyonlardır. Hastaların %3,94'ünde perikardit (50,62,138) görülmektedir. %33,6 kadar hematolojik müdahale veya klinik sonuçlara neden olmayan trombositoz (50,62,138) olmaktadır. %52,8 kadar hastada ise anemi bulunmaktadır Demirkaya E. ve diğerleri, 2011: 111-6 (Tablo 14). Komplikasyonlara ait yıllık hastalık maliyetleri ayrıca hesaplanarak analize dahil edilmiştir.

Tablo 13 Ülkemizde Jüvenil İdiopatik Artrit Hastalarında Kullanılan İlaçların Dağılımları

Yazar	Yıl	Hasta Sayısı	Bölge	NSAI n (%)	DMARD n (%)	Steroid n (%)	Biyolojik Ajanlar n (%)
Yılmaz M. ve diğeri, 2001:30-5	2001	34	Adana	733 (%50,2)	1019 (%69,8) <i>MTX</i> (658 %64,6) <i>Sülfasalazin</i> (328 %32,2)	307 (%21,0)	252* (%40)
Ozen, S. ve diğeri, 2002:223-7	2002	51	Ankara				
Kasapçopur, O. ve diğeri, 2004:1128-30	2004	39	İstanbul				
Metin G. ve diğeri 2004: 1834-9.	2004	34	İstanbul				
Göksel, A.K. ve diğeri, 2005: 154-8	2005	45	İstanbul				
Pay S. ve diğeri, 2006:639-44	2006	25	Ankara				
Akinci, A. ve diğeri 2007: 941-4.	2007	64	Ankara				
Ikiz, A.O. ve diğeri, 2007:079-85	2007	19	İzmir				
Unsal, E. ve Makay, B. 2008: 995-7	2008	37	İzmir				
Ayaz N.A. ve diğeri, 2009:23-5	2009	35	Ankara				
Bilginer, Y. ve diğeri, 2010: 309-14	2010	21	Ankara				
Ergüven, M. ve diğeri, 2011:205-8.	2011	47	İstanbul				
Camlar, S.A. ve diğeri, 2011: 1189-93	2011	39	İzmir				

Demirkaya E. ve diğ erleri, 2011: 111-6	2011	634	Türkiye				
Abul, M.H. ve diğ erleri, 2012: 739-43	2012	55	İstanbul				
Kilic, O. ve diğ erleri, 2012: 2675-9	2012	132	İstanbul				
Comak, E. ve diğ erleri, 2013: 1061-7.	2013	96	Antalya				
Gülhan B. ve diğ erleri, 2014:160-4	2014	53	Ankara				

*Uzman görüşü

Tablo 14 Poliartiküler Jüvenil İdiopatik Artrit Hastalarının Tedavisinde Kullanılan Anti-TNF Dışı İlaçların Dağılımları

İlaç/Malzeme	Hasta Oranı
NSAI	%50,2
Steroidler	%21,0
Gastroprotektif Ajanlar	%22,0
Kalsiyum ve D vitamini	%27,0
Splint/Atel	%7,0

Tablo 15 Poliartiküler Jüvenil İdiopatik Artrit Hastalarında Gözlenen Komplikasyonların Dağılımları

Komplikasyonlar	Hasta Oranı
Üveit	%9,77
Perikardit	%3,94
Trombositoz	%33,6
Keratokonjonktivit	%4,89
Anemi	%52,8

pJIA hastalarının bir yıl içindeki komplikasyonlarına ait maliyet hastabaşı ortalama 1.747,69 TL'dir.

Anti –TNF Maliyetleri

Çalışmada yapılan maliyet etkililik analizinde karşılaştırılan sağlık teknolojileri Etanersept ve Adalimumab (Humira) için pJIA hastalarında yıllık anti-TNF maliyetleri hesaplanmıştır. İlaçların kamu fiyatları Etanersept için flakon 817,47 TL ve kalem formu için 817,47 TL ve Humira® her iki formu için 1.582,53 TL, Oencia flk 696,84 TL ve enjeksiyon formu 2033,39 TL, Actemra 80 ml flk 295,12 TL, 200 ml flk 712,37 TL, 400 ml flk 1.407,78 TL'dir. (Tablo 16).

Tablo 16 Anti-TNF Kamu Fiyatları

Anti-TNF	Ticari İlaç	Kamu Fiyatı (TL)
Etanercept	Enbrel Enjeksiyonluk Flakon	817,47
	Enbrel Myclis SC Kalem	817,47
Adalimumab	Humira Enjektör	1.582,53
	Humira Pen	1.582,53
Abatasept	Oencia flk	696,84
	Oencia Enj	2033,39
Tocilizumab	Actemra Flk 80	295,12
	Actemra Flk 200	712,37
	Actemra Flk 400	1.407,78

Herbir ürünün pozoloji bilgileri dikkate alınarak yıllık kullanılacakları kutu miktarları hesaplanmıştır. Farklı formları olan markalar eşit ağırlıklandırılarak hesaplamalara dahil edilmiştir. Ülkemizde 2-17 yaş erkek ve kız çocuklar için vücut ağırlıkları (Tablo 17) (141) ortalama kabul edilerek ve pJIA için ülkemizdeki yaş grubu dağılımı %12,4 oranında 2-4 yaş grubu, %14,6 oranında 5-7 yaş grubu, %36 oranında 8-12 yaş grubu ve %37 oranında 13-18 yaş grubunda (Tarakci E ve diğerleri, 2013: 531-6) olarak hesaplama yapılmıştır.

Buna göre yıllık hastabaşı Adalimumab maliyeti 21.254,22 TL, Etanersept maliyeti 18.384,90 TL, Abatasept maliyeti 15.770,24 TL ve Tocilizumab maliyeti 15.796,44 TL'dir (Tablo 18)

Tablo 17 Ülkemizde 2-17 yaş Erkek ve Kızlarda Vücut Ağırlığı Dağılımı (50p)

YAŞ	Erkek Vücut Ağırlığı (kg)	Kız Vücut Ağırlığı (kg)
2 yaş	12,66	11,94
3 yaş	14,83	14,18
4 yaş	16,8	16,1
5 yaş	18,6	18,4
6 yaş	20,7	20,6
7 yaş	23,2	22,9
8 yaş	25,9	25,7
9 yaş	28,8	28,9
10 yaş	32,2	32,6
11 yaş	37,8	38,2
12 yaş	44,3	45,1
13 yaş	49,8	50
14 yaş	56,2	53,3
15 yaş	62,1	55,3
16 yaş	66,2	56,3
17 yaş	69,2	57,2

Tablo 18 Yıllık Anti-TNF Maliyetleri

Anti-TNF	Yıllık maliyet (TL)
Adalimumab	21.254,22
Etanercept	18.384,90
Abatasept	15.770,24
Tocilizumab	15.796,44

Toplam pJIA Maliyeti

Yapılan hesaplamalarda yıllık hasta başı direkt maliyetlere ulaşılmıştır. Bir yıl içinde ortalama olarak bir hastanın toplam poliklinik maliyeti, toplam laboratuvar/görüntüleme maliyeti, toplam yatış/müdahale maliyeti, toplam ilaç/malzeme maliyeti, toplam komplikasyon maliyeti hesaplamalara geri ödeyici perspektifinden dahil edilmiştir. Hasta başı yıllık toplam poliklinik maliyeti 545,5 TL, laboratuvar/görüntüleme maliyeti 97 TL, Toplam yatış/müdahale maliyeti 529,8 TL, ilaç ve malzeme maliyeti 7.500,2 TL, komplikasyon maliyeti 1.754,1 TL olarak belirlenmiştir. Toplam JIA direkt maliyeti hasta başı yıllık 10.426,6 TL 'dir (Tablo 19).

Tablo 19 Jüvenil İdiopatik Artrit Yıllık Ortalama Hastabaşı Yıllık Maliyeti

	JIA Tedavi Maliyeti (TL)
Toplam Poliklinik Maliyeti	545,5
Toplam Laboratuvar/Görüntüleme Maliyeti	97,0
Toplam Yatış – Müdahale Maliyeti	529,8
Toplam İlaç/Malzeme Maliyeti	7.500,2
Toplam Komplikasyon Maliyeti	1.754,1
TOPLAM DİREKT MALİYET/hasta	10.426,6

JIA Türkiye maliyeti için TÜİK verileri kullanılarak önce 0-17 yaş nüfus belirlenmiştir. Buna göre 22.920.422 çocuk nüfusu üzerinden ülkemizde Ozen (Ozen S. ve diğerleri 1998:2445-9) tarafından yapılan çalışmaya dayanarak prevalans 100 binde 64 kabul edilmiştir. Bu verilere göre 14.670 JIA li çocuk bulunmaktadır. Yukarıdan aşağıya maliyetlendirme metodu ile hasta başı maliyetler prevalans verisine dayalı olarak hasta popülasyonuna genelleştirilmiştir.

Toplam JIA Türkiye direkt tedavi maliyeti ise 152.948.526,10 TL 'dir.

SONUÇ ve ÖNERİLER

JIA, bir veya daha fazla eklemden 6 hafta veya daha fazla süre için mevcut olan ve 16 yaş öncesinde başlayıp belirlenebilen bir nedeni olmayan artrit olarak tanımlanır (Ertuğrul E. ve Kınıklı G. 2014:141-166) Yucel IK ve diğerleri 2012:1955-62).

JIA, çocukluk çağıının sık görülen kronik enflamatuar romatizmal hastalığıdır. Hastaların %30-%50 kadarında erişkin yaşta da devam eder. JIA, kısa ve uzun dönem sonuçlarıyla hastalarda önemli oranda morbidite oluşturmaktadır (Ertuğrul E. ve Kınıklı G. 2014:141-166; Yucel IK ve diğerleri 2012:1955-62).

Tedavide uzun süreli hedef JIA hastalarında kronik enflamasyonu baskılayarak eklem deformitesini azaltmak ve çocukta normal büyüme ve gelişmeyi sağlayabilmektir. Doğru uygulanacak bir tedavi ile eklem deformiteleri önlenebilmektedir.

Tedavide akut dönem hedefleri; ağrının giderilmesi, fonksiyonların korunması, deformitenin önlenmesi ve enflamasyon kontrolüdür. Kronik dönemde remisyon sağlanması ve komplikasyonların azaltılmasının yanında çocuklarda büyüme ve gelişmenin sağlanması, rehabilitasyon ve eğitim hedeflenmelidir (Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12 2014 :14-26).

Bu çalışmanın amacı; nadir hastalıklardan biri olan pJIA hastalığının Türkiye'ye maliyetini belirlemektir. Geri ödeyici perspektifinden yapılan çalışmada sadece direkt maliyetlere odaklanılmış ve hasta başı yıllık maliyetler bulunduktan sonra aşağıdan yukarıya maliyetlendirme metodu ile prevelans verisi üzerinden Türkiye'ye genellenmiştir.

Hasta başı yıllık toplam poliklinik maliyeti 545,5 TL, laboratuvar/görüntüleme maliyeti 97 TL, Toplam yatış/müdahale maliyeti 529,8 TL, ilaç ve malzeme maliyeti 7.500,2 TL, komplikasyon maliyeti 1.754,1 TL olarak belirlenmiştir. Toplam JIA direkt maliyeti hasta başı yıllık 10.426,6 TL 'dir.

JIA Türkiye maliyeti için TÜİK verileri kullanılarak önce 0-17 yaş nüfus belirlenmiştir. Buna göre 22.920.422 çocuk nüfusu üzerinden ülkemizde Ozen (Ozen S. ve diğerleri 1998:2445-9) tarafından yapılan çalışmaya dayanarak prevalans 100 binde 64 kabul edilmiştir.

Bu verilere göre 14.670 JIA li çocuk bulunmaktadır. Hasta başı maliyetler prevalans verisine dayalı olarak hasta popülasyonuna genelleştirilmiştir. Toplam JIA Türkiye direkt tedavi maliyeti ise 152.948.526,10 TL'dir.

Tüm dünyada olduğu gibi Türkiye'de de giderek sağlık bütçeleri kısıtlanmaktadır. Bunun en önemli sebepleri,

- Artan nüfus
- Yaşlanan nüfus
- Yaşlanan nüfus ile daha fazla sağlık hizmetine ihtiyaç duyulması
- Sağlık bakım ve teknolojilerindeki beklentilerin artması
- Kaliteli sağlık hizmeti sunumu çabaları
- Yeni sağlık teknolojilerinin AR-GE maliyetlerinin yüksek olması ve fiyatlara yansımaları
- Tıbbi enflasyonun artması
- Artan nüfusa geri ödeme kurumunun yetememesi
- Geri ödeme kurumunun ödemelerinin maliyetlere dayanmaması
- Geri ödeme kurumunun giderek daha fazla kişiye hizmet vermesidir.

Sağlık hizmetlerinin devamlılığının sağlanabilmesi için gelişmiş ülkelerde olduğu gibi kanıta dayalı yöntemlerle sağlık politikalarının yapılandırılması gerekmektedir. Bunun için mutlaka sağlık hizmetlerinin gerçek maliyetleri tespit edilmeli ve bu maliyetlere dayalı fiyatlandırmalar yapılmalıdır.

Hastalık maliyetleri özellikle prevalansı yüksek hastalıklar için öncelikle belirlenmeli ve akılcı kaynak dağıtımında bu verilere dayanarak politikalar belirlenmelidir.

Özellikle ucuz olup ancak uzun vadede daha maliyetli olacak sağlık teknolojilerini kanıta dayalı yöntemlerle belirleyerek ödemedi çıkarılması veya hizmetten vazgeçilmesi, pahalı olup uzun vadede hastaya, sağlık kuruluşuna daha fazla fayda getirecek sağlık teknolojilerinin tespit edilerek geri ödemeye alınmasının sağlanması gerekmektedir.

KAYNAKÇA

- Abul M.H, Erguven M, Ozben B, Ayhan YI. The forgotten chamber: right-ventricular functions in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Cardiol*. 2012 Jun;33(5):739-43.
- Adebajo AO, Hall MA. The use of intravenous pulsed methylprednisolone in the treatment of systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol*. 1998 Nov;37(11):1240-2.
- Aggarwal A, Misra R. Juvenile chronic arthritis in India: is it different from that seen in Western countries? *Rheumatol Int*. 1994;14(2):53-6.
- Akinci A, Cakar N, Uncu N, Kara N, Acaroglu G. Keratoconjunctivitis sicca in juvenile rheumatoid arthritis. *Cornea*. 2007 Sep;26(8):941-4.
- Albers HM, Wessels JA, van der Straaten RJ, Brinkman DM, Suijlekom-Smit LW, Kamphuis SS, Girschick HJ, Wouters C, Schilham MW, le Cessie S, Huizinga TW, Ten Cate R, Guchelaar HJ. Time to treatment as an important factor for the response to methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jan 15;61(1):46-51.
- Alexeeva EI, Valieva SI, Bzarova TM, Semikina EL, Isaeva KB, Lisitsyn AO, Denisova RV, Chistyakova EG. Efficacy and safety of repeat courses of rituximab treatment in patients with severe refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011 Sep;30(9):1163-72. doi: 10.1007/s10067-011-1720-7. Epub 2011 Mar 8.
- Arendarczyk Z. Rheumatoid Arthritis in children up to the age of 15 in Poland. *Paediatric Pol* 1977;52:73-78
- Arguedas O, Fasth A, Andersson-Gäre B, Porrás O. Juvenile chronic arthritis in urban San José, Costa Rica: a 2 year prospective study. *J Rheumatol*. 1998 Sep;25(9):1844-50.
- Aslan M, Kasapcopur O, Yasar H, Polat E, Saribas S, Cakan H, Dirican A, Torun MM, Arısoy N, Kocazeybek B. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatol Int*. 2011 Feb;31(2):215-20.
- Ayaz NA, Demirkaya E, Bilginer Y, Ozçelik U, Cobanoğlu N, Kiper N, Besbas N, Bakkaloğlu A, Ozen S. Preventing tuberculosis in children receiving anti-TNF treatment. *Clin Rheumatol*. 2010 Apr;29(4):389-92.
- Ayaz NA, Ozen S, Bilginer Y, Ergüven M, Taşkıran E, Yılmaz E, Beşbaş N, Topaloğlu R, Bakkaloğlu A. MEFV mutations in systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jan;48(1):23-5.
- Berdeli A, Ozyürek AR, Ulger Z, Gürses D, Levent E, Salar K, Gürpınar AR. Association of macrophage migration inhibitory factor gene -173 G/C polymorphism with prognosis in

Turkish children with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2006 Jun;26(8):726-31.

Berntson L, Andersson Gäre B, Fasth A, Herlin T, Kristinsson J, Lahdenne P, Marhaug G, Nielsen S, Pelkonen P, Rygg M; Nordic Study Group. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in the Nordic countries. A population based study with special reference to the validity of the ILAR and EULAR criteria. *J Rheumatol.* 2003 Oct;30(10):2275-82.

Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Martini A, Rabinovich CE, Ruperto N. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011 Apr;63(4):465-82.

Bilginer Y, Topaloglu R, Alikasifoglu A, Kara N, Besbas N, Ozen S, Bakkaloglu A. Low cortisol levels in active juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010 Mar;29(3):309-14.

Breda L, Del Torto M, De Sanctis S, Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety. *Eur J Pediatr.* 2011 Feb;170(2):157-67.

Brennan FM, Chantry D, Jackson A, Maini R, Feldmann M. Inhibitory effect of TNF alpha antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 1989 Jul 29;2(8657):244-7.

Bywaters EGL. Diagnostic criteria for Still's disease (juvenile RA). In: Bennett PH, Wood PNH, editors. Population studies of the rheumatic diseases. Proceedings of the third international symposium. *New York: Excerpta Medica Foundation* 1968:235-40.

Camlar SA, Makay B, Appak O, Appak YC, Esen N, Günay T, Anal O, Unsal E. Performance of tuberculin skin test and interferon gamma assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol.* 2011 Sep;30(9):1189-93.

Comak E, Dogan CS, Akman S, Koyun M, Gokceoglu AU, Keser I. MEFV gene mutations in Turkish children with juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Pediatr.* 2013 Aug;172(8):1061-7.

Cowley P, Bodabilla L, Musgrove P, Saxenian H. "Content and Financing of an Essential National Package of Health Services, Global Assessments in the Health Sector", *World Health Organization*, 1994., 171-181

Cron RQ. A signal achievement in the treatment of arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug;52(8):2229-32.

- Danila MI, Hughes LB, Bridges SL. Pharmacogenetics of etanercept in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics*. 2008 Aug;9(8):1011-5.
- De Benedetti F, Robbioni P, Massa M, Viola S, Albani S, Martini A. Serum interleukin-6 levels and joint involvement in polyarticular and pauciarticular juvenile chronic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 1992 Sep-Oct;10(5):493-8.
- Demirkaya E, Ozen S, Bilginer Y, Ayaz NA, Makay BB, Unsal E, Erguven M, Poyrazoglu H, Kasapcopur O, Gok F, Akman S, Balat A, Cavkaytar O, Kaya B, Duzova A, Ozaltin F, Topaloglu R, Besbas N, Bakkaloglu A, Arisoy N, Ozdogan H, Bakkaloglu S, Turker T. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: results from the registry of the Turkish Paediatric Rheumatology Association. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Jan-Feb;29(1):111-6.
- Denardo BA, Tucker LB, Miller LC, Szer IS, Schaller JG. Demography of a regional pediatric rheumatology patient population. Affiliated Children's Arthritis Centers of New England. *J Rheumatol*. 1994 Aug;21(8):1553-61.
- Dinarelli CA, Simon A, van der Meer JW. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Aug;11(8):633-52.
- Doğru Apti M, Kasapçopur Ö, Mengi M, Öztürk G, Metin G. Regular aerobic training combined with range of motion exercises in juvenile idiopathic arthritis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:748972.
- Eberhard BA, Sison MC, Gottlieb BS, Ilowite NT. Comparison of the intraarticular effectiveness of triamcinolone hexacetonide and triamcinolone acetonide in treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Dec;31(12):2507-12.
- Eisenstein EM, Williams CB. The T(reg)/Th17 cell balance: a new paradigm for autoimmunity. *Pediatr Res*. 2009 May;65(5 Pt 2):26R-31R.
- 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 May;74(5):205-8.
- Ertuğrul E, Kınıklı G. Juvenil İdiyopatik Artrit. *Romatoloji Kitabı Ankara Üniversitesi*. Ankara 2014:141-166
- European League Against Rheumatism. EULAR Bulletin No. 4: nomenclature and classification of arthritis in children. *Basel: National Zeitung AG*; 1977.
- Flatø B, Vinje O, Førre O. Toxicity of antirheumatic and anti-inflammatory drugs in children. *Clin Rheumatol*. 1998;17(6):505-10.

Førre O, Dobloug JH, Natvig JB. Augmented numbers of HLA-DR-positive T lymphocytes in the synovial fluid and synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis and juvenile rheumatoid arthritis: in vivo-activated T lymphocytes are potent stimulators in the mixed lymphocyte reaction. *Scand J Immunol*. 1982 Feb;15(2):227-31.

Fujikawa S, Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. *Acta Paediatr Jpn*. 1997 Apr;39(2):242-4.

Gäre BA, Fasth A. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in southwestern Sweden: a 5-year prospective population study. *Pediatrics*. 1992 Dec;90(6):950-8.

Gaston JS. Heat shock proteins and arthritis--new readers start here. *Autoimmunity*. 1997;26(1):33-42.

Gewanter HL, Roghmann KJ, Baum J. The prevalence of juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1983 May;26(5):599-603.

Giannini EH, Brewer EJ, Miller ML, Gibbas D, Passo MH, Hoyeraal HM, Bernstein B, Person DA, Fink CW, Sawyer LA, et al. Ibuprofen suspension in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *J Pediatr*. 1990 Oct;117(4):645-52.

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. *Semin Arthritis Rheum*. 1993 Aug;23(1):34-46.

Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997 Jul;40(7):1202-9.

Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum*. 1999 Nov;42(11):2261-8.

Göksel AK, Sever L, Kasapçopur O, Calişkan S, Balci H, Arisoy N. Albuminuria and tubular markers in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Nephrol*. 2005 Feb;20(2):154-8.

Grillo-López AJ, White CA, Varns C, Shen D, Wei A, McClure A, Dallaire BK. Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol*. 1999 Oct;26(5 Suppl 14):66-73.

Gülhan B, Akkuş A, Ozçakar L, Beşbaş N, Ozen S. Are MEFV mutations susceptibility factors in enthesitis-related arthritis patients in the eastern Mediterranean? *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Jul-Aug;32(4 Suppl 84):S160-4.

Haapasaari J, Kautiainen H, Hannula S, Pohjankoski H, Hakala M. Good results from combining etanercept to prevailing DMARD therapy in refractory juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2002 Nov-Dec;20(6):867-70.

Haapasaari J, Wuolijoki E, Ylijoki H. Treatment of juvenile rheumatoid arthritis with diclofenac sodium. *Scand J Rheumatol*. 1983;12(4):325-30.

Haines KA. Juvenile idiopathic arthritis: therapies in the 21st century. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2007;65(3):205-11.

Hayward K, Wallace CA. Recent developments in anti-rheumatic drugs in pediatrics: treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):216.

Heiligenhaus A, Miserochi E, Heinz C, Gerloni V, Kotaniemi K. Treatment of severe uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab). *Rheumatology (Oxford)*. 2011 Aug;50(8):1390-4.

Horneff G, Schmeling H, Biedermann T, Foeldvari I, Ganser G, Girschick HJ, Hospach T, Huppertz HI, Keitzer R, Küster RM, Michels H, Moebius D, Rogalski B, Thon A; Paediatric Rheumatology Collaborative Group. The German etanercept registry for treatment of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec;63(12):1638-44.

Huemer C, Huemer M, Dorner T, Falger J, Schacherl H, Bernecker M, Artacker G, Pilz I. Incidence of pediatric rheumatic diseases in a regional population in Austria. *J Rheumatol*. 2001 Sep;28(9):2116-9.

Ikiz AO, Unsal E, Kirkim G, Erdag TK, Guneri EA. Hearing loss and middle ear involvement in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2007 Jul;71(7):1079-85.

Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, Allen R, Harville T, Sun YN, Bevirt T, Aras G, Appleton B. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol*. 2009 Feb;28(2):129-37.

Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy as a determinant of rheumatoid arthritis and other inflammatory polyarthropathies during the first 7 years of life. *Int J Epidemiol*. 2005 Jun;34(3):664-71.

Kaipiainen-Seppänen O, Savolainen A. Incidence of chronic juvenile rheumatic diseases in Finland during 1980-1990. *Clin Exp Rheumatol*. 1996 Jul-Aug;14(4):441-4.

Kalden JR. Rescue of DMARD failures by means of monoclonal antibodies or biological agents. *Clin Exp Rheumatol*. 1997 May-Jun;15 Suppl 17:S91-8.

Kasapçopur O, Altun S, Aslan M, Karaarslan S, Kamburoglu-Göksel A, Saribas S, Arisoy N, Kocazeybek B. Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Dec;63(12):1687-9.

- Kasapçopur O, Cullu F, Kamburoğlu-Goksel A, Cam H, Akdenizli E, Calýkan S, Sever L, Arýsoy N. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Sep;63(9):1128-30.
- Kasapçopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y, Ercan G, Caliskan S, Sever L, Ozdogan H, Arisoy N. Uveitis and anti nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr*. 2004 Oct;41(10):1035-9.
- Katsicas MM, Russo RA. Use of adalimumab in patients with juvenile idiopathic arthritis refractory to etanercept and/or infliximab. *Clin Rheumatol*. 2009 Aug;28(8):985-8.
- Kenawy N, Cleary G, Mewar D, Beare N, Chandna A, Pearce I. Abatacept: a potential therapy in refractory cases of juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011 Feb;249(2):297-300. doi: 10.1007/s00417-010-1523-6. Epub 2010 Oct 5.
- Khuffash FA, Majeed HA, Lubani MM, Najdi KN, Gunawardana SS, Bushnaq R. Epidemiology of juvenile chronic arthritis and other connective tissue diseases among children in Kuwait. *Ann Trop Paediatr*. 1990;10(3):255-9.
- Kiessling U, Döring E, Listing J, Meincke J, Schöntube M, Strangfeld A, Zink A. Incidence and prevalence of juvenile chronic arthritis in East Berlin 1980-88. *J Rheumatol*. 1998 Sep;25(9):1837-43.
- Kilic O, Kasapçopur O, Camcioglu Y, Cokugras H, Arisoy N, Akcakaya N. Is it safe to use anti-TNF- α agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease? *Rheumatol Int*. 2012 Sep;32(9):2675-9.
- Koca B, Bakari S, Kasapçopur O, Celik E, Oztunç F, Eroğlu AG, Saltik L. P wave dispersion in juvenile idiopathic arthritis patients with diastolic dysfunction.Iran *J Pediatr*. 2012 Dec;22(4):512-8.
- Kunnamo I, Kallio P, Pelkonen P. Incidence of arthritis in urban Finnish children. A prospective study. *Arthritis Rheum*. 1986 Oct;29(10):1232-8.
- Kunnamo I. Infections and related risk factors of arthritis in children. A case-control study. *Scand J Rheumatol*. 1987;16(2):93-9.
- Laaksonen AL. A prognostic study of juvenile rheumatoid arthritis. Analysis of 544 cases. *Acta Paediatr Scand*. 1966; 55(Suppl 166):1-163.
- Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW, Giannini EH; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2008 May;58(5):1496-504.

Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2008 Aug 21;359(8):810-20.

Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *J Rheumatol*. 1996 Nov;23(11):1981-7.

Manners PJ, Diepeveen DA. Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban *Australia.Pediatrics*. 1996 Jul;98(1):84-90.

Metin G, Oztürk L, Kasapçopur O, Apelyan M, Arisoy N. Cardiopulmonary exercise testing in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2004 Sep;31(9):1834-9.

Mielants H, Veys EM, Maertens M, Goemaere S, De Clercq L, Castro S, Praet J. Prevalence of inflammatory rheumatic diseases in an adolescent urban student population, age 12 to 18, in Belgium.*Clin Exp Rheumatol*. 1993 Sep-Oct;11(5):563-7.

Minden K. Adult outcomes of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res*. 2009 Nov;72 Suppl 1:20-5.

Modesto C, Antón J, Rodriguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, Tena X, Rodrigo C, Rotés I, Hermosilla E, Barceló P. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). *Scand J Rheumatol*. 2010 Nov;39(6):472-9.

Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: a ten-year retrospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 1998 Jan-Feb;16(1):99-101.

Morimoto C, Reinherz EL, Borel Y, Mantzouranis E, Steinberg AD, Schlossman SF. Autoantibody to an immunoregulatory inducer population in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1981 Mar;67(3):753-61.

Murray KJ, Lovell DJ. Advanced therapy for juvenile arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002 Jul;16(3):361-78.

Nerome Y, Imanaka H, Nonaka Y, Takei S. Switching the therapy from etanercept to infliximab in a child with rheumatoid factor positive polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Mod Rheumatol*. 2007;17(6):526-8.

- Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008; 51: 1-14
- Nielsen HE, Dørup J, Herlin T, Larsen K, Nielsen S, Pedersen FK. Epidemiology of juvenile chronic arthritis: risk dependent on sibship, parental income, and housing. *J Rheumatol.* 1999 Jul;26(7):1600-5.
- Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, Zeff A, Rabinovich CE, van Rossum MA, Cortis E, Pardeo M, Miettunen PM, Janow G, Birmingham J, Eggebeen A, Janssen E, Shulman AI, Son MB, Hong S, Jones K, Ilowite NT, Cron RQ, Higgins GC. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011 Feb;63(2):545-55.
- Odum N, Morling N, Platz P, Hofmann B, Ryder LP, Heilmann C, Pedersen FK, Nielsen LP, Friis J, Svejgaard A. Increased prevalence of late stage T cell activation antigen (VLA-1) in active juvenile chronic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1987 Nov;46(11):846-52.
- Oen K, Fast M, Postl B. Epidemiology of juvenile rheumatoid arthritis in Manitoba, Canada, 1975-92: cycles in incidence. *J Rheumatol.* 1995 Apr;22(4):745-50.
- Oen KG, Cheang M. Epidemiology of chronic arthritis in childhood. *Semin Arthritis Rheum.* 1996 Dec;26(3):575-91.
- Oguz D, Ocal B, Ertan U, Narin H, Karademir S, Senocak F. Left ventricular diastolic functions in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatr Cardiol.* 2000 Jul-Aug;21(4):374-7.
- Oğuz F, Akdeniz C, Ünüvar E, Küçükbasmacı O, Sidal M. Parvovirus B19 in the acute arthropathies and juvenile rheumatoid arthritis. *J Paediatr Child Health.* 2002 Aug;38(4):358-62.
- Ohnishi Y. Recent advances in immunopathophysiology of interleukin-6: an innovative therapeutic drug, tocilizumab (recombinant humanized anti-human interleukin-6 receptor antibody), unveils the mysterious etiology of immune-mediated inflammatory diseases. *Biol Pharm Bull.* 2007 Nov;30(11):2001-6.
- Okumus O, Erguven M, Deveci M, Yilmaz O, Okumus M. Growth and bone mineralization in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Indian J Pediatr.* 2008 Mar;75(3):239-43.
- Ozen S, Alikasifoglu M, Bakkaloglu A, Duzova A, Jarosova K, Nemcova D, Besbas N, Vencovsky J, Tuncbilek E. Tumour necrosis factor alpha G-->A -238 and G-->A -308 polymorphisms in juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* (Oxford). 2002 Feb;41(2):223-7.

- 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. *J Rheumatol*. 1998 Dec;25(12):2445-9.
- Ozyürek AR, Gürses D, Ulger Z, Levent E, Bakiler AR, Berdeli A. Allelic frequency of the MCP-1 promoter -2518 polymorphism in the Turkish population and in Turkish patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2007 Apr;26(4):546-50.
- Pay S, Türkçapar N, Kalyoncu M, Simşek I, Beyan E, Ertenli I, Oztürk MA, Düzgün N, Erdem H, Ozbalkan Z, Kiraz S, Kinikli G, Besbas N, Dinç A, Ateş A, Olmez U, Calgüneri M, Aydintuğ OT, Bakkaloğlu A, Turan M, Turgay M, Karaaslan Y, Topaloğlu R, Duman M, Ozen S; Ankara Rheumatology Study Group. A multicenter study of patients with adult-onset Still's disease compared with systemic juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2006 Sep;25(5):639-44.
- Peterson LS, Mason T, Nelson AM, O'Fallon WM, Gabriel SE. Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960-1993. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum*. 1996 Aug;39(8):1385-90.
- Petty RE, Cassidy TJ. Chronic arthritis in Childhood. içinde: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Sixth ed. WB. Saunders, 2011: 211-235
- Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P; International League of Associations for Rheumatology. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004 Feb;31(2):390-2.
- Prakken AB, van Hoeij MJ, Kuis W, Kavelaars A, Heynen CJ, Scholtens E, de Kleer IM, Rijkers GT, van Eden W. T-cell reactivity to human HSP60 in oligo-articular juvenile chronic arthritis is associated with a favorable prognosis and the generation of regulatory cytokines in the inflamed joint. *Immunol Lett*. 1997 Jun 1;57(1-3):139-42.
- Prieur AM, Le Gall E, Karman F, Edan C, Lasserre O, Goujard J. Epidemiologic survey of juvenile chronic arthritis in France. Comparison of data obtained from two different regions. *Clin Exp Rheumatol*. 1987 Jul-Sep;5(3):217-23.
- Pruunsild C, Uiho K, Liivamägi H, Tarraste S, Talvik T, Pelkonen P. Prevalence and short-term outcome of juvenile idiopathic arthritis: a population-based study in Estonia. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Jul-Aug;25(4):649-53.

Pruunsild C, Uiho K, Liivamägi H, Tarraste S, Talvik T, Pelkonen P. Incidence of juvenile idiopathic arthritis in children in Estonia: a prospective population-based study. *Scand J Rheumatol*. 2007 Jan-Feb;36(1):7-13.

Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, Bossuyt X, Boutten A, Bienvenu J, Duquesne A, Richer O, Chaussabel D, Mogenet A, Banchereau J, Treluyer JM, Landais P, Pascual V. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis*. 2011 May;70(5):747-54.

Record JL, Beukelman T, Cron RQ. Combination therapy of abatacept and anakinra in children with refractory systemic juvenile idiopathic arthritis: a retrospective case series. *J Rheumatol*. 2011 Jan;38(1):180-1.

Rigante D, Bosco A, Esposito S. The Etiology of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014 Nov 12.

Robinson DR, Tashjian AH Jr, Levine L. Prostaglandin-stimulated bone resorption by rheumatoid synovia. A possible mechanism for bone destruction in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest*. 1975 Nov;56(5):1181-8.

Rosenberg AM, Oen KG. Polyarthritıs. içinde: *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Sixth ed. WB. Saunders, 2011:249-261

Rosenberg AM. Analysis of a pediatric rheumatology clinic population. *J Rheumatol*. 1990 Jun;17(6):827-30.

Ruderman EM. Overview of safety of non-biologic and biologic DMARDs. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Dec;51 Suppl 6:vi37-43. doi: 10.1093/rheumatology/kes283.

Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira SK, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir ML, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajn bok F, Lheritier K, Abrams K, Kim D, Martini A, Lovell DJ; PRINTo; PRCSG. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Dec 20;367(25):2396-406.

Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, Wouters C, Silverman ED, Balogh Z, Henrickson M, Apaz MT, Baildam E, Fasth A, Gerloni V, Lahdenne P, Prieur AM, Ravelli A, Saurenmann RK, Gamir ML, Wulffraat N, Marodi L, Petty RE, Joos R, Zulian F, McCurdy D, Myones BL, Nagy K, Reuman P, Szer I, Travers S, Beutler A, Keenan G, Clark J, Visvanathan S, Fasanmade A, Raychaudhuri A, Mendelsohn A, Martini

A, Giannini EH; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Sep;56(9):3096-106.

Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Woo P, Meiorin S, Wouters C, Silverman ED, Balogh Z, Henrickson M, Davidson J, Foeldvari I, Imundo L, Simonini G, Oppermann J, Xu S, Shen YK, Visvanathan S, Fasanmade A, Mendelsohn A, Martini A, Giannini EH; Paediatric Rheumatology INternational Trials Organization (PRINTO); Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Long-term efficacy and safety of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: findings from an open-label treatment extension. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr;69(4):718-22.

Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, Abud-Mendoza C, Burgos-Vargas R, Gerloni V, Melo-Gomes JA, Saad-Magalhães C, Sztajn bok F, Goldenstein-Schainberg C, Scheinberg M, Penades IC, Fischbach M, Orozco J, Hashkes PJ, Hom C, Jung L, Lepore L, Oliveira S, Wallace CA, Sigal LH, Block AJ, Covucci A, Martini A, Giannini EH; Paediatric Rheumatology INternational Trials Organization; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008 Aug 2;372(9636):383-91.

Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F, Dolezalova P, Alessio M, Burgos-Vargas R, Corona F, Vesely R, Foster H, Davidson J, Zulian F, Asplin L, Baildam E, Consuegra JG, Ozdogan H, Saurenmann R, Joos R, Pistorio A, Woo P, Martini A, Pediatric Rheumatology International Trials Organization. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2191-201.

Saraux A, Berthelot JM, Chalès G, Le Henaff C, Thorel JB, Hoang S, Valls I, Devauchelle V, Martin A, Baron D, Pennec Y, Botton E, Mary JY, Le Goff P, Youinou P. Ability of the American College of Rheumatology 1987 criteria to predict rheumatoid arthritis in patients with early arthritis and classification of these patients two years later. *Arthritis Rheum*. 2001 Nov;44(11):2485-91.

Schmeling H, Mathony K, John V, Keysser G, Burdach S, Horneff G. A combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2001 Apr;60(4):410-2.

Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, Robinson M, Kim J, Barron KS. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2005 Feb 15;53(1):18-23.

Steven MM. Prevalence of chronic arthritis in four geographical areas of the Scottish Highlands. *Ann Rheum Dis*. 1992 Feb;51(2):186-94.

Stoll ML, Gotte AC. Biological therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Lessons from the adult and pediatric experiences. *Biologics*. 2008 Jun;2(2):229-52.

Sullivan DB, Cassidy JT, Petty RE. Pathogenic implications of age of onset in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1975 May-Jun;18(3):251-5.

Symmons DP, Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol*. 1996 Nov;23(11):1975-80.

Tarakci E, Baydogan SN, Kasapcopur O, Dirican A. Cross-cultural adaptation, reliability, and validity of the Turkish version of PedsQL 3.0 Arthritis Module: a quality-of-life measure for patients with juvenile idiopathic arthritis in Turkey. *Qual Life Res*. 2013 Apr;22(3):531-6.

Tarakci E, Yeldan I, Baydogan SN, Olgar S, Kasapcopur O. Efficacy of a land-based home exercise programme for patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized, controlled, single-blind study. *J Rehabil Med*. 2012 Nov 5;44(11):962-7.

Tarakci E, Yeldan I, Kaya Mutlu E, Baydogan SN, Kasapcopur O. The relationship between physical activity level, anxiety, depression, and functional ability in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2011 Nov;30(11):1415-20.

Towner SR, Michet CJ Jr, O'Fallon WM, Nelson AM. The epidemiology of juvenile arthritis in Rochester, Minnesota 1960-1979. *Arthritis Rheum*. 1983 Oct;26(10):1208-13.

Tsokos GC, Inghirami G, Pillemer SR, Mavridis A, Magilavy DB. Immunoregulatory aberrations in patients with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1988 Apr;47(1):62-74.

Tsokos GC, Mavridis A, Inghirami G, Pillemer SR, Emery HM, Magilavy DB. Cellular immunity in patients with systemic juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol*. 1987 Jan;42(1):86-92.

Türkiye Milli Pediatri Derneği & Çocuk Romatoloji Derneği. *Jüvenil idyopatik artrit. Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında Tanı ve Tedavi Kılavuzları 12*. Ankara 2014 : 14-26

- Tynjälä P, Kotaniemi K, Lindahl P, Latva K, Aalto K, Honkanen V, Lahdenne P. Adalimumab in juvenile idiopathic arthritis-associated chronic anterior uveitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Mar;47(3):339-44.
- Ungar WJ, Costa V, Burnett HF, Feldman BM, Laxer RM. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Jun;42(6):597-618.
- Unsal E, Makay B. Intraarticular triamcinolone in juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr*. 2008 Dec;45(12):995-7.
- Unsal E, Oren O, Salar K, Makay B, Abaci A, Ozhan B, Böber E. The frequency of autoimmune thyroid disorders in juvenile idiopathic arthritis. *Turk J Pediatr*. 2008 Sep-Oct;50(5):462-5.
- van den Broek MF, Hogervorst EJ, Van Bruggen MC, Van Eden W, van der Zee R, van den Berg WB. Protection against streptococcal cell wall-induced arthritis by pretreatment with the 65-kD mycobacterial heat shock protein. *J Exp Med*. 1989 Aug 1;170(2):449-66.
- Vazquez-Cobian LB, Flynn T, Lehman TJ. Adalimumab therapy for childhood uveitis. *J Pediatr*. 2006 Oct;149(4):572-5.
- von Koskull S, Truckenbrodt H, Holle R, Hörmann A. Incidence and prevalence of juvenile arthritis in an urban population of southern Germany: a prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2001 Oct;60(10):940-5.
- Wallen M, Gillies D. Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD002824.
- Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas D, Bingöl G, Antmen B. Cytokine levels in serum of patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2001;20(1):30-5.
- Yilmaz M, Kendirli SG, Altintas DU, Karakoc GB, Inal A, Kilic M. Juvenile idiopathic arthritis profile in *Turkish children*. *Pediatr Int*. 2008 Apr;50(2):154-8.
- Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008 Mar 22;371(9617):998-1006.

Yucel IK, Seyahi E, Kasapcopur O, Arisoy N. Economic impact of juvenile idiopathic arthritis and familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2012 Jul;32(7):1955-62.

Web Kaynakları

TC Sosyal Güvenlik Kurumu Sağlık Uygulama Tebliği , Haziran 2019
<<http://www.mevzuat.gov.tr/Metin.Aspx?MevzuatKod=9.5.17229&MevzuatIliski=0&sourceXmlSearch=>>