

Derleme - Review

Juvenil İdiopatik Artrit

Juvenile Idiopathic Arthritis

Özge Gülsüm İLLEEZ¹

1. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Fatih Sultan Mehmet Eğitim-Araştırma Hast., Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, İstanbul

ÖZET

Juvenil idiyopatik artrit çocukluk çağında en sık görülen romatizmal hastalıktır. Hastalık eklemlerde ağrı, şişlik, deformite, büyüme – gelişme ve seksüel gerilik gibi bulgulara neden olabilir. Aktif hastalık uygun şekilde tedavi edilmezse erişkin döneme taşınabilir. Bu nedenle tedavide temel amacımız inflamasyonu hızlı bir şekilde kontrol altına almaktır. Biyolojik tedavilerin bu hastalık grubunda kullanılmaya başlaması ile birlikte tedavi seçenekleri artmıştır.

Anahtar Kelimeler: juvenil; idiyopatik; artrit

ABSTRACT

Juvenile idiopathic arthritis is the most common rheumatic disease in childhood. It may cause pain, joint swelling, deformity and growth impairment, with probable continue active disease into adulthood if not properly treated. Therefore our main goal in treatment is to try to control of inflammation as quickly as possible. Treatment options have increased with introduction of biological treatment.

Keywords: juvenile; idiopathic; arthritis

GİRİŞ

Juvenil idiyopatik artrit (JİA); Etiyolojisi bilinmeyen, 16 yaşından önce başlayan, en az 6 haftadır devam eden ve inflamatuvar artritlerin tüm formlarını kapsayan heterojen hastalıklar grubudur. Çocukluk çağının en sık görülen kronik, romatizmal hastalığıdır (1). Etiyopatogenezi halen tam olarak açıklanamamakla birlikte hem genetik hem de çevresel faktörlerin etkisi olduğuna inanılır (2). HLAB27 ve diğer HLA tipleri sorumlu genetik faktörler arasında; enfeksiyonlar, stres ve travmanın ise sorumlu çevresel faktörler arasında olduğu düşünülmektedir. Enterik enfeksiyonlar ve parvovirus b19, rubella, hepatit, Epstein-Barr, mycoplasma, clamidya gibi enfeksiyöz ajanlar patogeneizde şüpheliler arasında yer alır (3-5). JİA'nın dünya çapındaki prevalansı 16-150/100.000 olup irksal bir yatkınlık bulunmamaktadır (6). Görülme sıklığı ve tiplere göre dağılımı ülkeden ülkeye değişmektedir. Ülkemizde görülme sıklığı 64/100.000'dir (7). Gelişmiş ülkelerde en çok görülen tip oligoartiküler JİA olup kız çocuklarda sıklıkla, gelişmekte olan ülkelerde en çok görülen tipler sistemik, entezitle ilişkili artrit ve poliartiküler JİA olup erkek çocuklarda sıklıkla (8).

İletişim Bilgileri:

Sorumlu Yazar: Dr. Özge Gülsüm İLLEEZ

Yazışma Adresi: Fatih Sultan Mehmet Eğitim-Araştırma Hastanesi, E-5 karayolu üzeri, 34752, İçerenköy-Ataşehir, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 (532) 625 56 84 **Fax:** +90 (216) 575 04 06

E-Posta: ozgeilleez@hotmail.com

Makalenin Geliş Tarihi: 18.07.2017

Makalenin Kabul Tarihi: 28.09.2017

Günümüzde JİA sınıflandırması International League of Associations for Rheumatology (ILAR) tarafından belirlenen, hastalığın ilk 6 ayındaki klinik ve laboratuvar özelliklere göre yapılmakta ve buna göre hastalık 7 kategoriye ayrılmaktadır (9).

- * Sistemik JİA
- * Oligoartiküler JİA
 - Sürekli (persistent) oligoartrit
 - Uzamış (extended) oligoartrit
- * Seronegatif poliartiküler JİA
- * Seropozitif poliartiküler JİA
- * Juvenil psoriatik artrit
- * Entezit ile ilişkili artrit
- * Sınıflandırılmayan artritler

JİA-Sistemik tutulum: JİA'lı olguların %5-15'sini oluşturur (10). 16 yaşından önce herhangi bir yaşta gelişebilmekle birlikte, 1-6 yaş arasında pik yapar, her iki cinste eşit sıklıkta görülür. En az 1 eklemden artrit ile birlikte en az iki haftadır devam eden ve bunun en az 3 günü quateridien (günde en az bir kez $\geq 39^{\circ}\text{C}$ tekrarlayan ateş ve gün içinde 37°C ve altına geri dönüş) tipte olan ateş ve aşağıdakilerden en az 1'inin varlığı;

- Eritematöz, sınırları belirgin olmayan, basmakla solan, soluk pembe renkli makülopapuler döküntü
- Yaygın LAP
- Hepatomegali ve/veya splenomegali
- Serozit (plevral, perikardiyal ve peritoneal) ile tanı düşünülür (11).

Artrit genellikle simetrik, poliartiküler ve destrüktif karakterdedir. Başlangıçta artrit görülmeyebilir, ancak artrit olmazsa tanı konulması artrit görülünceye kadar gecikir. Destruktif karakterli artrit nedeniyle sistemik JİA'lı hastaların yaklaşık %40'ı DMARD ve biyolojik tedavilere ihtiyaç duyar (3). Laboratuvar analizinde; sedimentasyon, crp, ferritin, C3-C4 düzeylerinde yükseklik, lökositoz, hipokrom mikrositer anemi, trombositoz, romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) negatifliği görülür. Sistemik JİA olası komplikasyonlar arasında; osteoporoz, büyüme-gelişme geriliği, eroziv artrit ve amiloidoz sayılabilir. Bu tipte üveit görülmez. Ayırıcı tanıda; enfeksiyonlar, maligniteler, otoimmün hastalıklar, akut romatizmal ateş, bağ dokusu hastalıkları, Kawasaki hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalıkları akla gelmelidir (12). Sistemik JİA'lı hastalarda mortalite %0.3 oranında olup, makrofaj aktivasyon sendromu, enfeksiyon veya kardiyak komplikasyonlara sekonder meydana gelmektedir (1).

Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS): Sık görülmeyen ama sistemik JİA'da hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. MAS yüksek düzeyde proinflatuvar sitokinlerin üretimine neden olan yoğun makrofaj ve T hücre artışının olduğu, ancak etkili olmayan bir bağışıklık cevabının görüldüğü sistemik bir hastalıktır (13).

Viral enfeksiyonlar veya ilaç tedavisinin değiştirilmesinin tetikleyici olabileceği düşünülmektedir. Klinik özellikleri arasında; genel durumda bozulma, dirençli ateş, mukozal kanama, nörolojik anormallikler (baş ağrısı, iritabilite, letarji, nöbet, koma), pulmoner fonksiyonlarda bozulma, kardiyak ve renal yetmezlik, jeneralize lenfadenopati, hepatosplenomegali, laboratuvar bulguları arasında; eritrosit sedimentasyon hızında ani düşme, pansitopeni, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, kan lipidlerinde ani yükselme, uzamış PT-PTT süreleri, fibrin yıkım ürünlerinde artma, ferritin düzeyinde yükselme yer almaktadır. Hastaların %22'si ölüm riski ile karşı karşıya gelmektedir (3). European League Against Rheumatism/ American College of Rheumatology/ Paediatric Rheumatology International Trials Organisation MAS için yakın zamanlı kriterler yayınlamıştır. Buna göre; ferritin değeri >684 ng/mL olan sistemik JİA'dan şüphelenilen veya tanı konmuş ateşli hasta ve takip eden parametrelerden ikisinin pozitifliği trombosit sayısı $\leq 181 \times 10^9/L$, aspartat aminotransferaz >48 unite/L, trigliserid >156 mg/dL, fibrinojen ≤ 360 mg/dL tanı koydurucudur (14). Hastaların çoğunda hemodinamik instabilitenin, kanamanın ve nöbetlerin kontrolü için yüksek doz pulse steroid ve siklosporin A, etoposide, talidomid, siklofosfamid gibi diğer immunsupresif ajanlarla tedavi gerekir (1).

JİA-Oligoartrit: JİA hastalarının yaklaşık %60'ını içeren tiptir (1). Sürekli ve uzamış olmak üzere 2 alt tipe ayrılır. Sürekli formunda hastalık süresince tutulan eklem sayısı 4'ü geçmezken, uzamış formda hastalığın ilk 6 ayından sonra tutulan eklem sayısı 5 ve üzerine çıkmaktadır. Hastalık sıklıkla 6 yaş altında başlar ve kızlarda daha sık görülür. Asimetrik artrit, üveit varlığı (hastaların %20-30'u) ve yüksek pozitif ANA düzeyleri (hastaların %70-80'i) ile birlikte (11). Çoğunlukla diz ve ayak bilekleri tutulur. Ciddi fonksiyon kaybı görülmez. Kalça tutulumu nadirdir. Bu hastalarda en önemli sorun üveit olup ANA (+) hastaların %50'sinde üveit gelişir. Böyle hastalara 3 ayda bir göz (yarık lamba) muayenesi önerilir. Çoğu hastanın şikayetleri topikal NSAİİ'ye cevap verir. Nadiren dirençli olup glokom, katarakt, şineşi, band keratopati ve körlüğe kadar ilerleyebilir. Bu hastalarda sistemik tedavi gerekir (15). JİA-Oligoartrit tipinin uzamış formu; oligoartrit tipin poliartrit tipine dönüşmesidir. Erkeklerde daha sık görülür. Başlangıçta el ve ayak bileklerinin tutulumu ve yüksek eritrosit sedimentasyon hızı uzamış oligoartrit tipi için öncül bulgulardır (16).

Erişkin dönemde düşük remisyon oranı bu form için tipiktir (1).

JİA-Poliartrit: JİA'nın %25-40'ını içeren gruptur. Hastalığın ilk 6 ayı içinde 5 ve üstü eklem tutulumu mevcuttur. RF (+) ve (-) olmasına göre 2 alt gruba ayrılır. RF (+)'liği tedavi almayan hastalarda kötü prognoz göstergesidir. Ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semtomlar görülebilir. RF (+)'liği tüm JİA olgularında % 10'dan azdır (6). Hastalık başlangıcı tipik olarak 8 yaş üstüdür ve %90 kız çocuklarda görülür. Klinik erişkin RA tablosunu hatırlatır. El küçük eklemleri ve el bileklerinin simetrik tutulumu tipiktir. Temporomandibuler eklem ve servikal omurga tutulabilir. Kalça tutulumu nedeniyle sıklıkla 20 yaşından önce artroplasti gerekebilir (17).

RF pozitifliğinin anti-CCP pozitifliği ile birlikte olması eklem hasarını artırır (18). ANA pozitifliği düşük orandadır. Nadiren üveit görülebilir (1). RF (-) alt tipinde; RF'nin IgM yokluğunda; hastalığın ilk 6 ayı içinde 5 veya daha fazla sayıda eklemde artrit ile seyreden tiptir. JİA hastalarının %30'unu oluşturur. Her yaşta görülebilmeye rağmen sıklıkla 1-3 yaş arası pik yapar. Kızlarda daha sık görülür. En az 3 fenotipi mevcut;

1. Erken başlangıçlı oligoartrit tipe benzer
2. Erişkinlerdeki RF (-) RA'ya benzer
3. Dry sinovit olarak isimlendirilir: şişlik az, katılık ve fleksiyon kontraktüleri yoğun (bu tipin tedaviye yanıtı az-destrüktif seyirli) (11).

Poliartritli tüm hastalar DMARD veya biyolojik ajan ile tedavi gereksinimi içindedir (1).

Entezit ilişkili Artrit: Esas olarak 6 yaş üzeri erkek çocukların etkilendiği artrit ve entezitle seyreden tiptir. Spondilartropatilerin öncül tipidir. ANA ve RF pozitifliği görülmez. Varlığı bu tanıyı ortadan kaldırır. HLA B27 % 65-80 olguda pozitifdir (19). Üveit % 30 olguda pozitifdir. Asimetrik alt ekstremitte artrit ile gözlenir. Oligoartrit JİA'dan farkı kalça tutulumunun daha sık görülmesidir. Hastalığın en önemli bulgusu aşıl tendon, plantar fasya ve tarsal bölgede ağrı ile karakterize entesopatidir. Daha nadiren sakroiliit ve inflamatuvar bel ağrısı görülür. Bu grupta yer alan çocukların birçoğu zamanında ve yeterli tedavi almazsa erişkin dönemde klasik anki-lozan spondilite dönüşürler (12).

Juvenil Psöriatik Artrit: 16 yaştan önce psöriazisle birlitlik gösteren artrit. %10 olguda artrit ve psöriatik döküntü eş zamanlıdır, %33-67'sinde önce döküntü, sonra artrit gelişir. Geri kalanında ise önce artrit, sonra döküntü gelişir. Her yaşta ortaya çıkabilir ve cinsiyet farkı gözetmez. En önemli klinik bulgu daktilit ve tırnak değişiklikleridir. Artiküler tutulum; simetrik küçük eklem tutulumundan asimetrik alt ekstremitte eklemlerinin tutulumuna ve nihayetinde seropozitif RA benzeri eklem tutulumuna kadar gidebilen bir spektrumda değişebilir. Nadiren ANA pozitifliği ve ön üveit görülebilir (20). Erişkin psöriatik artritten farkı artroplasti gerektiren kalça tutulumunun çocuklarda daha fazla olmasıdır. Kesin juvenil psöriatik artrit tanısı için;

– Tipik psöriatik cilt döküntüsü ile birlikte artrit ya da
– Artrit ve aşağıdaki 4 maddeden 3’ü

- Daktilit
- Tırnaklarda noktalanma veya onkoliz
- Birinci ve ikinci dereceden akrabalarda psöriazis
- Psöriazis benzeri cilt döküntüsü gerekir (6).

TANI

JİA tanısı klinik kriterlere göre konur, bir dışlama tanısıdır. Ayrıntılı öykü, vücudun tüm eklemlerini kapsayan ayrıntılı bir fizik muayene gerektirir. Tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Ancak laboratuvar parametreleri ayırıcı tanı ve alt grup tespitinde önemlidir. Hastalardan tam kan, akut faz reaktanları, karaciğer- böbrek fonksiyon testleri, Rf, ANA, HLA B27 istenmeli, üveit değerlendirimi için göz doktoruna konsülte edilmelidir. Konvansiyonel radyografiler struktürel eklem hasarının, eklemlerin büyüme ve maturasyon bozukluklarının tespitinde altın standarttır (21). Ancak aktif sinoviti belirlemedeki düşük sensitivitesi, erken eroziv değişiklikleri tespit etmedeki kısıtlılıkları yeni yöntem arayışlarına neden olmuştur. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG)’nin konvansiyonel grafilere en önemli üstünlüğü sinoviti, erken eroziv değişiklikleri ve kartilajı değerlendirebilmesidir. Ultrasonografi de sinovitin değerlendirilmesinde oldukça yararlı bir yöntemdir (22, 23).

TEDAVİ

Tedavideki birincil amaç inflamasyonun basılanmasıdır. Beraberinde ağrı kontrolü, eklemlerin fonksiyonlarının korunup deformitelerin önlenmesi, normal büyüme gelişmenin sağlanması ve bu süreçte hastanın psikolojik sağlığının korunmasıdır (24).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ): JİA tedavisinde en sık kullanılan ilaçlar NSAİİ’lerdir. Bu ilaçlar hastalık modifiye edici değil semptom gidericidir. En sık kullanılanları; ibuprofen, indometazin ve naproksen sodyumdur. Düşük dozlarda analjezik yüksek dozlarda antiinflamatuvar etkilidirler. Artrit aktif olarak devam ediyorsa 2 aydan daha fazla monoterapi olarak kullanılmaları önerilmez. Bu ilaçlar erişkinlere göre çocuklarda daha iyi tolere edilir. İlaçların gastrointestinal yan etkileri nedeniyle kullanılan proton pompa inhibitörü ve antiasitlerinse çocuklardaki işlevi belirsizdir (24,25).

Sülfasalazin: Oligoartrit ve entezitle ilişkili artritli hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Oligo ve poli-artritli çocuklarda yapılan bir randomize kontrollü çalışmada sülfasalazinin plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (26). Başlangıç dozu 10-20 mg/kg/gün olup haftalar içinde doz 30-50 mg/kg/güne çıkarılır. Yan etkileri; alerjik reaksiyonlar, kemik iliği baskılanması, gastrointestinal şikayetler, geriye dönüşlü sperm sayısında azalma, karaciğer ve böbrek yan etkileridir (24, 25). JİA tedavisinde metotreksatla (MTX) karşılaştırıldığı bir çalışma bulunmamakla

birlikte indirekt çalışmalar MTX ‘in sülfasalazine göre daha iyi tolere edildiği ve entezitle ilişkili artrit dışındaki diğer subgruplarda daha etkili olabildiğini göstermektedir (27). Bu nedenle mevcut guidelinelar sülfasalazinin JİA subgrupları arasında entezit ilişkili tipte kullanılmasını önermektedir (25).

Metotreksat (MTX): JİA tedavisinde en yaygın kullanılan konvansiyonel DMARD’dır. JİA’nın tüm subtiplerinde NSAİİ ve oligoartritli hastalarda intra-artiküler kortikosteroid enjeksiyonlarını takiben başlangıç tedavisi olarak düşünülmesi gereken ilk ilaçtır (25). Tedavi dozu 0,5-1 mg/kg/hafta’dır. MTX oral ya da subkutan olarak kullanılabilir. Yakın zamanlı bir çalışmada etkinlik açısından verilmiş şekilleri arasında fark olmadığı söylenirken, farklı çalışmalarda yüksek dozlarda subkutan formun biyoyararlanımının orale göre üstün olduğu bildirilmiştir. En önemli yan etkileri karaciğer ve kemik iliği üzerinedir. 2-3 aylık aralarla karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı ile yan etkilerin izlenmesi gerekmektedir. Kemik iliği üzerindeki etkilerini azaltmak, bulantı, ağız ülseri, orta derecede saç dökülmesi gibi yan etkileri kontrol altına almak için tedaviye folik veya folinik asit eklenmesi önerilmektedir (11).

Leflunomid: MTX ile benzer etkinlik ve güvenilirliğe sahip olup MTX intoleransı olan hastalarda alternatif bir seçenek olarak düşünülebilir. Ancak ilaç ile ilgili deneyimler sınırlıdır (28).

Kortikosteroidler: JİA’da özellikle oligoartiküler tipte eklem içi steroid kullanımı oldukça yaygındır. Hem eklem şikayetini hızlı bir biçimde azaltmak hem de sistemik tedavi gereksinimini azaltmak veya ortadan kaldırmak amaçlı kullanılır. Bu amaçla metilprednizolon asetat, triamsinolon heksasetonid kullanılabilir. Birlikte en sık tercih edilen preparat triamnisolon heksasetoniddir (29). Ayrıca sistemik hastalık kontrol altına alınsa bile temporo-mandibuler eklem gibi bazı eklemlerde semptomlar sürebilir. Bu nedenle sistemik tedavi yanında intra-artiküler kortikosteroid uygulaması da hastalığın mikrognati ya da fasial dismorfizm gibi sonuçlara sebebiyet vermemesi için uygulanmalıdır (27). Sistemik kortikosteroid tedavisi ise sadece sistemik hastalığın myokardit, perikardit, MAS gibi ekstra-artiküler bulgularının tedavisinde kullanılır.

Biolojik DMARD’lar: Etanercept; insan TNF reseptörüne karşı üretilmiş olan dimerik bir füzyon proteinidir. JİA’da kullanılan ilk biyolojik DMARD’dır. JİA’lı hastalarda hayat kalitesini iyileştirdiği, radyografik eklem hasarının ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir (30). Poliartiküler JİA’lı olgularda en etkin tedavi seçeneğidir. 0,8mg/kg/hafta dozunda etkin ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (31).

İnfliximab; Kimerik insan/fare anti-TNF etkili monoklonal antikordur. Diğer ilaçlardan farkı 3–6 mg/kg, 4-8 haftada bir olmak üzere intravenöz uygulamasıdır.

Özellikle aksiyel tutulumlu spondiloartrit, inflamatuar barsak hastalığı, psöriatik artrit ve üveitte etkili bulunmuştur. MTX ile kullanımı etkinliğini artırmaktadır (12,32).

Adalimumab; TNF-alfa'ya karşı üretilmiş bir insan monoklonal antikorudur. Çocuklardaki kullanım dozu 24 mg/m²/15 gündür. İlacın MTX ile birlikte kullanılması etkinliğini belirgin olarak arttırmaktadır (24, 33).

İnterlökin -1 Karşıtları:

Anakinra: İnsan rekombinan IL-1 reseptör antagonistidir. 2-10 mg/kg/gün dozundan, cilt altı enjeksiyon yolu ile kullanılır. Yarılanma ömrü 4-6 saat olması nedeniyle günlük enjeksiyon yapılması gerekmektedir. Patogenezinde IL-1'in önemli bir rolü olması nedeniyle sistemik başlangıçlı JİA tedavisinde tercih edilmektedir. Genellikle iyi tolere edilir, ciddi yan etki nadiren görülür (12,34).

Kanakinumab: Monoklonal IgG1 antikoru olup; interlökin-1 betanın izoformu gibi davranarak molekülün etkinliğini azaltır. Sistemik JİA'da etkinliği gösterilmiştir. Kullanım dozu 40 kg'ın altındaki çocuklar için 4 mg/kg/4-8 hafta, 40 kg'ın üstündekiler içinse 150 mg/doz/8 hafta olarak önerilmektedir (12,35).

IL-6 Karşıtları:

Tosilizumab: Monoklonal IL-6 reseptör antikordur. Aktif sistemik JİA'da önceki tedavilere yanıt alınamayan durumlarda, inatçı artrit ve poliartiküler JİA'da kullanılmaktadır. Tek başına veya metotrekساتla birlikte kullanılabilir. Kullanım dozu 30 kg'ın altına 12, üstüne 8 mg/kg/2-4 haftadır (12,32)

T hücre ve B hücreleri hedef alan tedaviler:

Abatasept: İmmünglobulin G1'in Fc kısmı ile sitotoksik T lenfosit ilişkili antijen 4'ün ekstraselüler kısmının birleştirilmesiyle oluşturulmuş bir füzyon proteinidir. 10mg/kg dozunda, aylık enjeksiyonlar şeklinde kullanılır. Anti-TNF cevapsız hastalarda tercih edilir (12, 36)

Rituximab: B hücre apopitozunu arttıran ve CD20 taşıyan olgun B hücrelerini azaltan insan monoklonal antikorudur. JİA hastalarında kullanımı ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır. 375 mg/m²'lik dozlar ile haftada bir dört infüzyon halinde kullanılması önerilir (12).

Tofasitinib/CP-690,550: Selektif bir JAK inhibitörüdür. JİA tedavisinde kullanımı için çalışmalar devam etmektedir (24).

Nonfarmakolojik Tedaviler: JİA tanılı çocukların normal fiziksel ve psikososyal gelişimleri desteklenmelidir. Okula düzenli gitmesi, grup aktivitelerine katılması, yüzme ve bisiklete binme benzeri sportif faaliyetlerle uğrması için çaba sarfedilmelidir.

Psikososyal sorunlarda pediatrik psikolog desteği alınmalıdır (11). Eklem hareket açıklıklarının korunması için çocuğa özel egzersiz programları düzenlenmelidir.

Hastalığın aktif olduğu dönemde; pasif egzersizler, izometrik egzersizler, kronik dönemde ise; aktif asistif -aktif egzersizler-germe-güçlendirme egzersizleri önerilmelidir. Kısıtlılık gelişen eklem için ortez uygulaması yapılabilir. Geri dönüşümsüz eklem problemlerinde ortopedist görüşü alınmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kahn P. J. Juvenile Idiopathic Arthritis What the Clinician Needs to Know. *Bulletin of the Hospital for Joint Diseases* 2013;71(3):194-9
2. Glass DN, Giannini EH. Juvenile rheumatoid arthritis as a complex genetic trait. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:2261-2268.
3. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007 Aug; 33(3):441-70.
4. Aslan M, Kasapcopur O, Yasar H, Polat E, Saribas S, Cakan H, et al. Do infections trigger juvenile idiopathic arthritis? *Rheumatol Int* 2011;31:215-20.
5. Gonzalez B, Larrañaga C, León O, Díaz P, Miranda M, Barria M, et al. Parvovirus B19 may have a role in the pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2007;34:1336-40.
6. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet.* 2007 Mar 3;369(9563):767-78.
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.
8. Kasapcopur O. Uveitis and Anti Nuclear antibody Positivity in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Indian Pediatrics* 2004;41:1035-1039.
9. Colebatch-Bourn AN, Edwards CJ, Collado P, D'Agostino MA, Hemke R, Jousse-Joulin S. et al. EULAR-PreS points to consider for the use of imaging in the diagnosis and management of juvenile idiopathic arthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015 Nov;74(11):1946-57.
10. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012;12:56-59.
11. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davi S, Schiappapietra B, Ravelli A. Benedetta Schiappapietra. Angelo Ravelli. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther* (2016) 3:187-207
12. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapcopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J.* 2017 Apr 5;34(2):90-101.
13. Atteritano M, David A, Bagnato G, Beninati C, Frisina A, Laria C. et al. Haemophagocytic syndrome in rheumatic patients. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16:1414-24.
14. Ravelli A, Minoia F, Davi S, Horne A, Bovis F, Pistorio A, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* 2016;75:481-9.
15. Saurenmann RK, Levin AV, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, Silverman ED, et al. Risk factors for development of uveitis differ between girls and boys with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010 Jun;62(6):1824-8.

16. Felici E, Novarini C, Magni-Manzoni S, Pistorio A, Magnani A, Bozzola E, et al. Course of joint disease in patients with antinuclear antibody-positive juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:1805–10.
17. Gurcay E, Eksioğlu E, Yuzer S, Bal A, Cakci A. Articular damage in adults with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol Int* 2009;29:635–40.
18. Kasapçopur O, Altun S, Aslan M, Karaarslan S, Kamburoglu-Göksel A, Saribas S, et al. Diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1687–9.
19. Aggarwal A, Misra DP. Enthesitis-related arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:1839–46
20. Ravelli A, Consolaro A, Schiappapietra B, Martini A. The conundrum of juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:40–3.
21. Ravelli A. The time has come to include assessment of radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis clinical trials. *J Rheumatol*. 2008;35:553–7.
22. Malattia C, Damasio MB, Basso C, Verri A, Magnaguagno F, Viola S, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the assessment of disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:178–85.
23. Albrecht K, Müller-Ladner U, Strunk J. Quantification of the synovial perfusion in rheumatoid arthritis using Doppler ultrasonography. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;25:630–8.
24. Kasapçopur Ö, Barut K. Treatment in juvenile rheumatoid arthritis and new treatment options. *Turk Pediatri Ars*. 2015 Mar 1;50(1):1–10.
25. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ: 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011, 63(4):465–482.
26. Van Rossum MA, Fiselier TJ, Franssen MJ, Zwinderman AH, ten Cate R, van Suijlekom-Smit LW, et al. Sulfasalazine in the treatment of juvenile chronic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Dutch Juvenile Chronic Arthritis Study Group. Arthritis Rheum* 1998, 41(5):808–816.
27. Stoll ML, Cron RQ. Treatment of juvenile idiopathic arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014 Apr 23;12:13.
28. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne P, et al. Lefunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2005;352:1655–66.
29. Scott C, Meiorin S, Filocamo G, Lanni S, Valle M, Martinoli C, et al. A reappraisal of intra-articular corticosteroid therapy in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:774–81.
30. Nielsen S, Ruperto N, Gerloni V, Simonini G, Cortis E, Lepore L, et al. Preliminary evidence that etanercept may reduce radiographic progression in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26:688–92.
31. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Schneider R, Necton J, Stein LD, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000;342:763–9.
32. Katsicas MM, Russo R. Biologic agents in juvenile spondyloarthropathies. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016;14:17.
33. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2008; 359: 810–20.
34. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. 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;70:747–54.
35. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulfraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med* 2012; 367: 2396–406.
36. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Pérez N, Silva CA, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62:1792–802.