

Juvenil İdiopatik Artritli Çocuklarda Komorbid Hastalıkların Analizi ve Hastalık Sürecine Etkisi

Analysis of Comorbid Diseases in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis and Their Effects on the Disease Process

Nihal ŞAHİN¹  Sevda ASADOVA²  Sema Nur TAŞKIN³  Şeyda DOĞANTAN³ 

Sümevra ÖZDEMİR ÇİÇEK⁴  Ayşenur PAÇ KISAARSLAN³  Muammer Hakan POYRAZOĞLU³ 

ÖZ

Amaç: Komorbiditeler bir indeks hastalığın seyrinde var olan ya da sonradan ortaya çıkan durumlar olarak tanımlanır. Kronik hastalıklarda eşlik eden komorbidite varlığı hastalık sürecine etki edebilir. Juvenil idiyopatik artrit (JİA) çocukluk çağıının nedeni belli olmayan kronik artritidir. Bu çalışmada JİA hastalarında eşlik eden komorbiditeleri incelemek ve hastalık seyrine etkilerini araştırmak amaçlandı.

Araçlar ve Yöntem: 2005-2021 yıllarında merkezimizde takip edilen ILAR kriterlerine göre JİA tanısı almış 18 yaş altındaki hastalar dahil edildi. JİA'ya eşlik eden tıbbi dosyalara kaydedilmiş tüm ek hastalıklar komorbidite olarak değerlendirildi. Komorbidite eşlik eden ve etmeyen hastalarda JİA hastalık aktivite (JADAS27, JSPADAS), hasar (JADI-A, JADI-E) ve sağlık değerlendirme anket (CHAQ) skorları ve JİA tedavileri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmada 204 hasta vardı. Hastaların yaş ortanca değeri 13 (4-17.5) yıl, takip süresi ortanca değeri 5 (2-16) yıl idi. Hastaların 99'unda (%48.5) en az bir komorbidite saptandı. Birden fazla komorbidite saptanan hasta sayısı 24 (%11.8) idi. En sık saptanan komorbidite AAA (n=31 (%15.2)) idi. Ardından 23 (%11.3) hastada üveit vardı. JADAS 27, JSPADAS skorları komorbidite varlığına göre farklılık göstermedi (sırasıyla, p=0.55, p=0.63). İki grup arasında JADI-A, JADI-E skorlarında farklılık yoktu (sırasıyla, p=0.45, p=0.11). CHAQ skoru da komorbidite olanlarda farklı değildi (CHAQ disability: p=0.62; CHAQ discomfort: p=0.61; CHAQ pain: p=0.32). Biyolojik ilaç kullanımı komorbidite olanlarda 42 (%42.4), olmayanlarda 43 (%41) idi (p=0.83). Adalimumab kullanımı komorbidite eşlik edenlerde daha fazlaydı (Komorbidite olanlarda: n=22 (%22.2); olmayanlarda: n=11 (%10.5); (p=0.02)).

Sonuç: Komorbidite varlığının hastalık aktivite, hasar ve sağlık değerlendirme anket skorlarına etkisi saptanmamasına rağmen komorbidite varlığına göre JİA tedavi seçimi değişmektedir.

Anahtar Kelimeler: artrit; çocukluk çağı; komorbidite; kronik hastalık

ABSTRACT

Purpose: Comorbidities are conditions that exist or occur during an index disease course. Comorbidities may affect the chronic disease process. Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is a chronic childhood arthritis of unknown etiology. We aimed to evaluate comorbidities associated with JIA and their effects on the course of the disease.

Materials and Methods: We included patients under 18 years of age with JIA in our center between 2005 and 2021. All diseases accompanying JIA and recorded in the medical records were considered as comorbidities. JIA disease activity indexes (JADAS27, JSPADAS), damage index (JADI-A, JADI-E), and health assessment questionnaire index (CHAQ) and JIA treatments were compared according to the presence of comorbidity.

Results: Two hundred and four patients were included in the study. The median age was 13(4-17.5) years, and the median follow-up time was 5(2-16) years. Ninety-nine (48.5%) patients had at least one comorbidity. Twenty-four patients had more than one comorbidity. The most common comorbidity was FMF (n=31 (15.2%)), followed by uveitis in 23 (11.3%). JADAS 27, and JSPADAS were indifferent in patients with comorbidity (p=0.55, p=0.63, respectively). JADI-A, JADI-E, and CHAQ scores were similar in the two groups (JADI-A:p=0.45; JADI-E:p=0.11; CHAQ disability:p=0.62; CHAQ discomfort:p=0.61; CHAQ pain:p=0.32). Forty-two (42.4%) patients with comorbidities and 43 (41%) patients without comorbidity used biological drugs (p=0.83). Adalimumab treatment was higher in those with comorbidity (patients with comorbidity:n=22 (22.2%); without comorbidity:n=11 (10.5%); p=0.02).

Conclusion: Although comorbidity did not affect disease activity, damage score, and Health Assessment Questionnaire index, the JIA treatment varied according to comorbidity.

Keywords: arthritis; juvenile; comorbidity; chronic disease

Gönderilme tarihi: 22.11.2022; Kabul edilme tarihi: 19.04.2023

¹Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye.

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye.

³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Romatoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye.

⁴Kayseri Şehir Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bölümü, Kayseri, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Nihal Şahin, Kocaeli Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Bölümü, Kocaeli, Türkiye.
e-posta: nihal_sahin41@hotmail.com

Makaleye atf için: Şahin N, Asadova S, Taşkın SN, Doğanat Ş, Özdemir Çiçek S, Paç Kısarslan A, Poyrazoğlu MH. Juvenil idiyopatik artritli çocuklarda komorbid hastalıkların analizi ve hastalık sürecine etkisi. Ahi Evran Med J. 2023;7(3):288-295. DOI: 10.46332/aemj.1207568



GİRİŞ

Juvenil idiopatik artrit (JİA) 16 yaşından önce başlayan 6 haftadan uzun süren nedeni belli olmayan artrit olarak tanımlanır. Çocukluk çağının en sık görülen romatolojik hastalığıdır.¹ Farklı popülasyonlara göre insidansı 1-20/100000 olarak değişmektedir.^{2,3} Üveit, makrofaj aktivasyon sendromu (MAS), amiloidozis gibi JİA ile ilişkili ve tedaviye bağlı komplikasyonlar görülmektedir. Ayrıca hastalıktan bağımsız durumlar da hastalık süresince ortaya çıkabilmektedir. Bu durumlar komorbiditeler olarak değerlendirilmektedir. Komorbidite kavramı indeks bir hastalığa ek herhangi bir durumun birlikte ortaya çıkması olarak ifade edilmektedir.⁴ Bu ek durumlar indeks hastalık nedenli bir durum, indeks hastalığa bağlı komplikasyon ya da tesadüfen ortaya çıkan bir durum olarak sınıflandırılır.⁴ Erişkinlerdeki inflamatuvar artritlerde özellikle kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, osteoporoz ve infeksiyonlar komorbidite olarak sık görülmektedir⁵ ve hastalık gidişatı üzerine etkileri araştırılmıştır.⁶ Komorbiditesi olan romatoid artrit (RA) hastalarında olmayanlara göre hastane yatış sürelerinin uzadığı saptanmıştır.⁷ Ayrıca komorbiditeler efektif olarak kontrol edilebilirse RA'da mortalite azalmaktadır.^{8,9} Çocukluk çağında ise JİA ile birlikte görülen komorbiditeler hakkında çok fazla çalışma yoktur. JİA'da yapılan çalışmalar çoğunlukla erişkin döneme geçen JİA hastalarındaki komorbiditelerin değerlendirilmesi şeklindedir.¹⁰ Çalışmalarda otoimmün hastalıkların patogenezinin benzer olması nedeni ile tip 1 diabetes mellitus (DM), otoimmün tirodit, çölyak hastalığı gibi diğer otoimmün hastalıkların JİA ile birliktelikleri araştırılmıştır.¹¹ Bir veya birden fazla komorbiditenin çocukluk çağı romatizmal hastalıkları ile birlikte olması hastalık sürecini, tedavi seçimini, hasta ve ailelerinin karşılaştığı problemleri etkileyebilir.¹² Çalışmamızda JİA'lı hastalarda eşlik eden tüm komorbid hastalıklar değerlendirildi. Birincil amacımız eşlik eden komorbiditelerin JİA gidişatına etkisini incelemek, ikincil amacımız ise JİA ile birlikte görülebilen komorbiditelerin sıklığı ile ilgili literatüre katkı sağlamaktır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Etik Beyan

Tüm hasta ve ebeveynlerinden tıbbi bilgilerinin bilimsel çalışmalarda kullanılabilmesi için yazılı onam alınmıştır. Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı (12.02.2020 tarih ve 2020/104 sayı).

Çalışma Grubu ve Veriler

01 Ocak 2005-01 Ocak 2021 tarihleri arasında JİA tanısı ile üçüncü basamak bir üniversite hastanesinin Çocuk Romatoloji bölümünde takip edilen hastalar kayıtlardan saptandı. JİA tanısı Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi sınıflandırma kriterlerine göre konuldu.¹³ Çalışmanın kapsadığı tarihlerde merkezimizde JİA tanılı 350 hasta vardı. Bunlardan 204'ü çalışmaya alındı. 18 yaş altında olan, takip süresi en az 2 yıl olan ve hala takibe devam eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, hastalık süresi, JİA alt tipi, tedaviler, komorbiditeler, hastalığa veya tedaviye bağlı komplikasyonlar tıbbi kayıtlardan elde edildi. Veriler hem elektronik hem de manuel dosyalardan elde edilmiştir. Merkezimizde her hastanın elektronik kayıtları olmakla birlikte bölümümüzde kronik hastalık nedeni ile takibe alınan hastalara manuel dosya da açılmaktadır. Dosyaları eksik olan, takipten çıkmış, takip süresi 2 yıldan kısa olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar komorbidite varlığına göre komorbidite olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. İki grubun demografik verileri, takip süreleri, JİA alt tipleri, otoantikör sonuçları, hastalığa veya tedaviye bağlı komplikasyonları, hastalık aktivasyon ve hasar skorları karşılaştırıldı. Otoantikör olarak anti nükleer antikör (ANA), romatoid faktör (RF) incelendi. HLA B27 genetik analiz sonuçları değerlendirildi. Hastalık aktivasyon skoru olarak juvenil artrit hastalık aktivite skoru 27 (JADAS 27) oligoartiküler ve poliaritiküler JİA'lılarda, juvenil spondiloartrit hastalık aktivite indeksi (JSPADAS) entezit ilişkili artrit hastalarında değerlendirildi. Juvenil artrit hasar indeksi (JADI) JİA'ya bağlı hasarı değerlendiren ölçek olarak kullanıldı. Eklem hasarı için JADI-A, eklem dışı organ hasarı için JADI-E skorları hesaplandı. Tüm hastalar için yaşam kalite ölçeği olarak çocukluk çağı sağlık değerlendirme anketi (CHAQ) kullanıldı. Tedavi değerlendirmesinde kümülatif olarak hastalık süreci boyunca JİA için kullanılan tüm tedaviler

doz ve süreden bağımsız olarak incelendi. Ailevi Akdeniz ateşi hastalığı tanısı saptanan hastalarda tanı 2009 yılına kadar Tel Hoshemer kriterlerine¹⁴ göre 2009 yılından sonra ise Yalçinkaya-Özen kriterlerine¹⁵ göre konulmuştur. Hastaların üveit açısından göz muayeneleri merkezimizin Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda görevli Göz Hastalıkları uzman doktoru tarafından değerlendirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma ve normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. Kategorik değişkenler ise sıklık (yüzde) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma uymayan nümerik değişkenlerde Mann-Whitney U testi ile, kategorik değişkenler için Ki-kare analizi ile değerlendirildi. Korelasyon analizi normal dağılıma uymayan nümerik değişkenler için Spearman korelasyon analizi ile yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 204 hastayı inceledik. Hastaların 129'u (%63.2) kızdı. Yaş ortanca değeri 13 (4-17.5) yıl, takip süresi ortanca değeri 5 (2-16) yıl idi. Hastaların 99'unda (%48.5) JİA'ya eşlik eden komorbidite saptandı. Bunların 34'ünde (%34.3) komorbidite olarak başka bir otoimmün hastalık eşlik etmekteydi. Bir hastadaki komorbidite sayısı medyan değeri 1 (1-3) idi. 75 hastada (%36.8) sadece bir komorbidite, 18'inde (%8.8) iki, 6'sında (%2.9) üç komorbidite vardı. Juvenil idiopatik artrit takip süresi ile komorbidite sayısı arasında korelasyon saptanmadı ($Rho = -0.69$, $p = 0.49$).

Komorbidite olan grup ile olmayan grup arasında cinsiyet, yaş, tanı yaşı, JİA takip süresi açısından farklılık saptanmadı (sırasıyla $p = 0.69$, $p = 0.57$, $p = 0.18$, $p = 0.11$). Tablo 1'de komorbidite olan ve olmayan hastaların klinik özelliklerinin karşılaştırılması ayrıntılı olarak verilmiştir. JİA alt tip oranları iki grupta da benzerdi ($p = 0.43$). En sık görülen JİA alt tipi her iki grupta da oligoartiküler JİA idi

($n = 44$ (%45.3) vs $n = 38$ (%36.3)). Juvenil idiopatik artrit alt tipine göre komorbidite sayısında anlamlı farklılık yoktu ($p = 0.79$). Komorbidite varlığına göre JADI-A, JADI-E skorlarında farklılık yoktu (sırasıyla, $p = 0.45$, $p = 0.11$) (Tablo 2). Komorbidite olanların 19'unda (%19.2), olmayanların 17'inde (%16.2) JADI-A skoru bir veya üstündeydi. JADI-E skoru ise komorbidite olanların 17'inde (%17.2), olmayanların 13'ünde (%12.4) bir veya üstündeydi. Hasar skorlarına ek olarak hastalık veya tedavi ilişkili komplikasyon sıklığı değerlendirildi. Komorbidite olanların 39'unda (%39.4), olmayanların 30'unda (%28.6) komplikasyon saptandı (Tablo 1). Çocukluk çağı sağlık anketinin alt parametreleri olan CHAQ disability, CHAQ discomfort, CHAQ pain skorlarında iki grup arasında farklılık saptanmadı (sırasıyla, $p = 0.62$, $p = 0.61$, $p = 0.32$). Benzer şekilde hastalık aktivite indeksleri olan JSPADAS, JADAS 27 skorları da komorbidite varlığına göre farklılık göstermedi (sırasıyla, $p = 0.63$, $p = 0.55$) (Tablo 2). Ayrıca ek otoimmünite varlığına göre JSPADAS, JADAS27, JADI-A, JADI-E ve CHAQ skorları karşılaştırıldı ve anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 2).

JİA hastalarında en sık saptanan komorbidite 31 (%15.2) hastada ailevi Akdeniz ateşi (AAA) idi. Üveit ise ikinci sıklıkta 23 (%11.8) hastada görülmüştü. En fazla eşlik eden hastalık grubu 59 (%28.9) hastada romatolojik hastalıklardı. Diğer sistemleri ilgilendiren hastalıklar daha az sıklıkta idi. Tespit edilen komorbiditelerin tümü Tablo 3'te gösterilmiştir.

Komorbidite olarak AAA saptanan hastaların 30'unda (%96.8) klasik AAA atağı vardı ve hepsinde MEFV gen analizinde mutasyon saptandı. Klasik AAA atağı olarak 6-72 saat süren ateş, karın ağrısı, göğüs ağrısı, artritlen 2 veya daha fazlasının tekrarlayan ataklarının olması kabul edilmiştir. MEFV gen analizi olarak 17'sinde (%54.8) exon 10 homozigot ya da bileşik heterozigot, 10'unda (%32.3) exon 10 heterozigot, 4'ünde (%12.9) exon 10 dışı mutasyon vardı (Tablo 4). Sadece bir hastada klasik FMF atağı olmamasına rağmen sebat eden akut faz belirteç yüksekliliği olması nedeni ile kolşisin başlandı. Kolşisine tam yanıt vermesi üzerine hasta AAA kabul edildi. Bu hastadaki MEFV gen analizi sonucu R202Q heterozigot mutasyonuydu. AAA hastalarının klinik özellikleri Ek tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 1. Komorbidite varlığına göre juvenil idiopatik artrit hastalarının klinik ve laboratuvar özellikleri.

Özellikler	Komorbidite olanlar	Komorbidite olmayanlar	p*
	n=99 (%100)	n=105 (%100)	
Kız	64 (%64.6)	65 (%61.9)	0.69
Yaş (yıl)^a	13 (5-17)	13 (4-17.5)	0.57
Tanı yaşı (yıl)^a	7 (1-15)	8 (1-15)	0.18
Juvenil idiopatik artrit takip süresi (yıl)^a	6 (2-14)	5 (2-16)	0.11
Juvenil idiopatik artrit alt tipi			
Oligoartiküler	44 (%45.3)	38 (%36.2)	0.43
Entezit ilişkili artrit	28 (%28.3)	27 (%25.7)	
Poliartiküler	16 (%16.2)	26 (%24.8)	
Juvenil psöriyatik artrit	1 (%1)	4 (%3.8)	
Sistemik artrit	8 (%8.1)	9 (%8.6)	
Undiferansiye	2 (%2)	1 (%1)	
Komorbidite sayısı^a	1 (1-3)		
Ek otoimmün hastalık varlığı	34 (%34.3)		
Hastalık veya tedavi ilişkili komplikasyon varlığı	39 (%39.4)	30 (%28.6)	0.10
Amiloidoz	2 (%2)	1 (%1)	0.61
Makrofaj aktivasyon sendromu	2 (%2)	5 (%4.8)	0.34
Antinükleer antikor pozitif	42 (%42.4)	48 (%45.7)	0.51
HLA B-27 pozitif	14 (%14.1)	18 (%17.1)	0.17
Romatoid faktör pozitif	2 (%2)	2 (%1.9)	1.00

^aMedyan (minimum-maksimum)

*Kategorik değişkenler için p değeri ki kare testi ile, normal dağılıma uymayan numerik değişkenler için Mann-Whitney U testi ile elde edildi.

Tablo 2. Hastalık aktivite, hasar ve sağlık ilişkili yaşam kalitesi indeks skorlarının komorbidite ve ek otoimmünite varlığına göre karşılaştırılması.

İndeks skorları	Komorbidite olanlar	Komorbidite olmayanlar	p*
	n=99	n=105	
JADI-A^a	0 (0-22)	0 (0-24)	0.52
JADI-E^a	0 (0-3)	0 (0-4)	0.33
CHAQ^a			
Disability	0 (0-1.25)	0 (0-1.3)	0.77
Discomfort	0 (0-2.4)	0 (0-2.7)	0.44
Pain	0 (0-1.5)	0 (0-2.7)	0.19
JADAS 27^{a,b}	0 (0-29)	0 (0-21)	0.55
JSPADAS^{a,c}	0 (0-8.5)	0 (0-9)	0.63
	Ek otoimmünite olanlar	Ek otoimmünite olmayanlar	p*
	n=34	n=169	
JADI-A^a	0 (0-22)	0 (0-24)	1.00
JADI-E^a	0 (0-3)	0 (0-4)	0.12
CHAQ^a			
Disability	0 (0-0.75)	0 (0-1.3)	0.14
Discomfort	0 (0-0.6)	0 (0-2.7)	0.15
Pain	0 (0-0.3)	0 (0-2.7)	0.06
JADAS 27^{a,b}	0 (0-4)	0 (0-29)	0.25
JSPADAS^{a,c}	0 (0-0)	0 (0-9)	0.28

^aMedyan (minimum-maksimum)^b yalnızca oligoartiküler ve poliartiküler juvenil idiopatik artrit hastalarında, ^c yalnızca entezit ilişkili artrit hastalarında değerlendirildi

* p değeri Mann-Whitney U testi ile elde edildi.

JADAS27: Juvenil artrit hastalık aktivite skoru 27; JSPADAS: Juvenil spondiloartrit hastalık aktivite indeksi ; JADI-A: Juvenil artrit hasar indeksi – eklem -E: – eklem dışı organlar; CHAQ: Çocukluk çağı sağlık değerlendirme anketi

Her iki gruptaki JİA tedavileri incelendiğinde hastalık süreci boyunca en sık kullanılan ilaç nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAİ), ikinci sıklıktaki ise metotreksat idi (Tablo 5). Sistemik steroid ve metotreksat kullanımı komorbidite olmayan grupta daha sıklıkla (sırasıyla p=0.01, p=0.003). Biyolojik ilaç kullanan hasta sayısı komorbidite olanlarda 42 (%42.4), olmayanlarda 43 (%41) idi (p=0.83). Her iki grupta da en sık kullanılan biyolojik ilaç

etanerceptti ve iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (30 (%30.3) vs 30 (%28.6); p=0.79). Biyolojik ilaçlardan yalnızca adalimumab kullanım sıklığı iki grup arasında farklılık gösterdi. Komorbidite olanların 22'si (%22.2), olmayanların 11'i (%10.5) adalimumab tedavisi almıştı (p=0.02).

Tablo 3. Juvenil idiyopatik artrit hastalarında eşlik eden komorbid hastalıklar.

Komorbiditeler	Hasta sayısı n=99 (%48.5)
Romatolojik hastalıklar	
Ailevi Akdeniz ateşi	31 (% 15.2)
Üveit	23 (% 11.3)
Rekürren aftöz stomatit	4 (% 2)
Primer Raynaud sendromu	1 (%0.5)
Nörolojik hastalıklar	
Epilepsi	5 (%2.5)
İnfarkt	2 (% 1)
Migren	2 (% 1)
Syringomiyeli	1 (%0.5)
Spina bifida	1 (%0.5)
Fasyal paralizi	1 (%0.5)
Nörokutanöz hastalık	1 (%0.5)
Nefrolojik hastalıklar	
Proteinüri	3 (%1.5)
Esansiyel hipertansiyon	2 (% 1)
Enürezis nokturna	2 (% 1)
Vezikoureteral reflü hastalığı	2 (% 1)
Nefrolitiazis	1 (%0.5)
Basit böbrek kisti	1 (%0.5)
Endokrinolojik hastalıklar	
Konjenital hipotiroidi	2 (% 1)
Otoimmün tiroidit	2 (% 1)
Puberte prekoks	2 (% 1)
Konjenital adrenal hiperplazi	1 (%0.5)
Gastrointestinal hastalıklar	
İnflamatuvar barsak hastalığı	4 (%2)
Özofajit	2 (% 1)
Allerjik hastalıklar	
Atopik dermatit	1 (%0.5)
Kontakt dermatit	1 (%0.5)
Allerjik rinit	1 (%0.5)
Astım	1 (%0.5)
Besin alerjisi	2 (% 1)
İmmünolojik hastalıklar	
Castleman hastalığı	1 (%0.5)
Di George sendromu	1 (%0.5)
Disgamaglobulinemi	1 (%0.5)
Kombine immün yetmezlik	1 (%0.5)
Hipereozinofilik sendrom	1 (%0.5)
Psikiyatrik hastalıklar	
Duygu durum bozukluğu	2 (% 1)
Otizim spektrum bozukluğu	1 (%0.5)
Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu	1 (%0.5)
Konuşma geriliği	1 (%0.5)

Tablo 4. Juvenil idiyopatik artritte eşlik eden ailevi Akdeniz ateşi olanların MEFV gen analizi sonuçları.

MEFV gen analizi	Hasta sayısı n=31 (%100)
M694V/M694V	8 (%25.8)
M694V/M680I	5 (%16.1)
M694V/V726A	3 (%9.7)
M680I/M680I	1 (%3.2)
M694V/-	7 (%22.6)
M680I/-	2 (%6.5)
R717H/-	1 (%3.2)
E148Q/P369S	1 (%3.2)
E148Q/-	1 (%3.2)
R202Q/-	2 (%6.5)

Tablo 5. Juvenil idiyopatik artrit tedavisi için kullanılan ilaçların komorbidite varlığına göre değerlendirilmesi.

Tedavi	Komorbidite olanlar n=99 (%100)	Komorbidite olmayanlar n=105 (%100)	p*
Nonsteroid antiinf- lamatuvar ilaçlar	85 (%85.9)	94 (%89.5)	0.43
Eklem içi steroid enjeksiyonu	42 (%42.4)	40 (%38.1)	0.53
Sistemik steroid	42 (%42.4)	63 (%60)	0.01
Metotreksat	80 (%80.8)	99 (%94.3)	0.003
Sulfasalazin	22 (%22.2)	21 (%20)	0.70
Leflunomid	6 (%6.1)	5 (%4.8)	0.68
Etanercept	30 (%30.3)	30 (%28.6)	0.79
Adalimumab	22 (%22.2)	11 (%10.5)	0.02
İnfliksımab	5 (%5.1)	1 (%1)	0.08
Tosilizumab	6 (%6.1)	8 (%7.6)	0.66
Kanakinumab	2 (%2)	4 (%3.8)	0.45
Anakinra	1 (%1)	1 (%1)	0.97

*p değeri ki kare testi ile elde edilmiştir

TARTIŞMA

Çalışmamız çocukluk çağında JİA'lı hastaların yaklaşık yarısında komorbid hastalık eşlik ettiğini göstermiştir. Komorbidite saptanan hastaların da yaklaşık üçte birinde komorbidite olarak otoimmün hastalık vardı. En sık saptanan komorbidite AAA iken en sık görülen otoimmün komorbidite üveitti. Hastaların büyük çoğunluğunda tek komorbidite vardı ve hastalık süresi ile komorbidite sayısı arasında korelasyon yoktu. Lovell D.J. ve ark.¹⁶ 21 yaş altındaki 1333 JİA hastasının %18.5'inde eşlik eden otoimmün hastalık veya ilişkili durum tespit etmişlerdir. Saptadıkları 26 komorbiditeden 14'ünün sıklığının genel popülasyona göre JİA'da artmış olduğunu göstermişlerdir.¹⁴ Geniş hasta verileri içeren BiKeR/JuMBO kayıtları ile yapılan başka bir çalışmada JİA tanılı genç erişkin (Yaş ortalaması 19 yıl olan) hastaların %62'sinde en az bir komorbidite saptanmıştır.¹⁰ Bu iki çalışmada hastaların yaş ortalamasının 18 yaşından çok yüksek olmaması nedeni ile çocukluk çağı çalışmalarına referans olabileceklerini düşünmekteyiz. İki çalışmadaki komorbidite saptanma oranı birbirinden oldukça farklı olup, bizim saptadığımız oran BiKeR/JuMBO kayıtlarından elde edilen sonuç ile daha benzerdir.

Çalışmamızın amaçlarından biri hastalık gidişatına komorbidite varlığının etkisinin incelenmesiydi. Bu nedenle kronik sekelleri ve uzun dönem tedavi yanıtları ve komplikasyonları değerlendirebilmek amacıyla en az 2 yıldır takipli olan hastalar çalışmaya alınmıştır.

Daha önce romatolojik hastalıklarda komorbidite varlığının hastalık sürecine etkisini araştıran birçok çalışma yapılmıştır.^{8,17-20} Ancak çocuklarda ve JİA hastalarında bunu değerlendiren çalışmalar çok azdır.²¹⁻²³ Biz çalışmamızda herhangi bir komorbidite varlığının ya da JİA'ya ek otoimmün hastalık varlığının hastalık prognozu üzerine etkisini hastalık aktivite, hastalık hasar skorları ve sağlık değerlendirme anketi ile değerlendirdik. Komorbidite ya da ek otoimmün hastalık varlığının bu değişkenler üzerine etkisini saptamadık. Raab ve ark¹⁰ BiKeR/JuMBO verilerinde herhangi bir komorbiditesi olan JİA hastalarında, hasta tarafından rapor edilen hastalık aktivite, ağrı, yorgunluk skorlarını daha yüksek ve sağlık değerlendirme anketi (HAQ) skorunu daha düşük bulmuştu. Bizim çalışmamıza göre bu çalışmada JİA takip süresinin 2 kat daha uzun olması bu sonuca neden olmuş olabilir. Ayrıca bu çalışmanın aksine bizim çalışmamızda hastalık aktivitesi ve hasarı hekim tarafından değerlendirilen ölçekler ile değerlendirilmişti. Ayrıca biz HAQ yerine çocuklar için geliştirilmiş CHAQ skorlamasını kullandık. Erişkinlerde ise RA hastalarında komorbiditelerin RA hastalık sürecine etkisi araştırılmıştır.²⁴ Bu araştırmada ağırlıklı olarak kardiyovasküler sistem hastalıkları ve maligniteleri içeren 18 komorbidite esas alınarak hesaplanan Charlson komorbidite indeksi, tüm komorbiditelerin ve majör komorbiditelerin sayısı değerlendirilmiştir. Hastalık sürecinin değerlendirilmesi HAQ skoru, hastalık aktivite skoru, eklem hasarı için ortopedik ameliyat ihtiyacı ve radyolojik inceleme skoru ile yapılmıştır. Herhangi bir komorbidite değerlendirme değişkenininin hastalık sürecini değerlendiren değişkenlere etkisi saptanmamıştır. Komorbiditelerin ilk bir yıl içinde HAQ skoru üzerinde etkisi saptanmamış, ancak 1-10 yıllık süreçte skorda kötüleşme ile ilişkisi gösterilmiştir.²⁴

Guo ve ark.²⁴ entezit ilişkili artrit (EİA) hastalarında eşlik eden atopinin hastalık gidişatına etkisini değerlendirmiş ve hastaların %40'ında atopi, %3'ünde atopi ilişkili hastalık saptanmıştır. Atopisi olanlarda kısıtlı, ağrılı ve şiş eklem sayısı ve hekim-hasta ağrı skorunun daha yüksek ve 24 aylık izlemin sonunda inaktif hastalık oranının daha düşük olduğu tespit edilmiştir.²² Bu çalışma yalnızca EİA hastalarını kapsadığından tüm JİA hastalarını yansıtmamaktadır.²² Bizim çalışmamızda ise atopi ilişkili hastalık tüm

JİA hastalarının %2.5'inde eşlik etmekteydi. Biz hastalarımızda atopi varlığının JİA hastalık seyri üzerine etkilerini araştırmadık.

Ülkemiz JİA verilerini gösteren çok merkezli JUPITER çalışmasında dört merkezden rastgele seçilmiş 500 JİA hastasının 92'sinde (%18) 102 komorbidite bildirilmiştir.²⁵ Komorbidite saptanan hastaların %68.4'ünde AAA saptanmıştır ve en sık görülen komorbidite olmuştur. Üveit sıklığı ise tüm hastalarda değerlendirilmiş ve %6.8'inde görülmüştür. Saptanan diğer komorbiditeler psöriyazis, osteoporoz, gecikmiş puberte, otoimmün tiroitit, inflamatuvar barsak hastalığı, depresyon, hipertansiyon ve amiloidozdur.²⁵ Çalışmamızda AAA'nın komorbidite saptananlardaki sıklığı bu çalışmaya göre çok daha düşük olmasına rağmen benzer şekilde en sık rastlanan komorbiditeydi. AAA'nın tüm JİA hastalarında saptanma sıklığı ise JUPITER çalışmasındakine yakındı. Üveit sıklığı bizim çalışmamızda tüm JİA hasta popülasyonunda değerlendirdiğimizde dahi JUPITER çalışmasına göre belirgin yüksekti. JUPITER çalışmasından 10 yıl önce yine ülkemizde yapılmış çok merkezli başka bir çalışmada JİA'lı hastalarda üveit sıklığı %11.6 ve AAA sıklığı ise %3.3 olarak bildirilmiştir.²⁶ AAA'daki komorbiditeleri inceleyen bir çalışmada da JİA en sık saptanan komorbidite olmuştur.²⁷ AAA'lı hastaların %18.2'sinde komorbidite görülmüştür. Bu hastaların %43'ünde komorbidite olarak JİA bulunmuştur.²⁷

Otoimmün hastalıklar ve otoimmünite ilişkili hastalıkların genel popülasyondaki ve JİA hastalarındaki prevalansı karşılaştırıldığında en az bir otoimmün ya da ilişkili hastalık varlığı JİA'da genel popülasyona göre dört kat daha fazla görülmüştür.¹⁶ Lovell ve ark.'nin¹⁶ JİA hastalarında daha yüksek prevalans saptadıkları hastalıklar kronik ürtiker, tip 1 DM, Addison hastalığı, vitiligo, otoimmün tiroitit, pulmoner fibrozis, miyozit, morfea, episklerit/sklerit, Sjögren sendromu, Raynaud sendromu, lökositoklastik vaskülit ve diğer vaskülitlerdir. Biz ise bu hastalıklardan sadece otoimmün tiroitit ve Raynaud sendromunu hastalarımızda saptadık. Otoimmün tiroititin ve Raynaud sendromunun JİA'daki sıklığını Lovell ve ark.'nin¹⁶ sonuçlarına benzer olarak bulduk.

Komorbidite olan ve olmayan hastalara verilen JİA tedavileri karşılaştırıldığında biyolojik ilaç kullanımında anlamlı bir farklılık saptanmazken, kullanılan biyolojik ilaçlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde adalimumab kullanımı komorbidite olan grupta daha fazlaydı. Bu sonuçların komorbidite olan grupta üveit hastalarının bulunmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. JİA'ya eşlik eden üveit tedavisinde adalimumab ile hastaların %86.8'inde ilk 6 ayda inaktivite sağlandığı bildirilmiştir.²⁸ Bu nedenle JİA'ya eşlik eden üveit tedavisinde adalimumab tedavisi öncelikli olarak kullanılmaktadır.²⁹ Tedavilerin karşılaştırılması ile bulunan bir diğer sonuç ise komorbidite olmayan grupta sistemik steroid ve metotreksat kullanımının daha yüksek olmasıdır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da komorbidite olan grupta oligoartiküler JİA ve EİA daha sıktır. Bu JİA alt tiplerinde ilk ve ikinci basamak tedavi olarak metotreksat dışında diğer hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar tercih edilmektedir.^{30,31} Ayrıca sonuçlarımızda komorbidite olmayan grupta yine istatistiksel olarak anlamlı olmasa da poliartiküler JİA hastaları daha fazlaydı. Poliartiküler JİA hastalarında da sistemik steroid ihtiyacının daha yüksek olduğu bilinmektedir.^{32,33} Bu iki durumun iki grup arasında metotreksat ve sistemik steroid kullanım sıklığındaki farklılığa yol açtığını düşünmekteyiz.

Çalışmalarda komorbidite olarak değerlendirilen durumların tanımı farklılıklar göstermektedir. Yaygın olarak kabul edilen tanım incelenmekte olan bir hastalığı olan hastanın klinik seyri sırasında herhangi bir farklı ek durumunun var olması veya ortaya çıkmasıdır.⁴ Bizim çalışmamızda JİA'ya eşlik eden JİA tanısından önce veya sonra saptanması fark etmeksizin, hastanın tıbbi dosyasına kaydedilmiş her türlü bozukluk komorbidite olarak tanımlandı. Buna bağlı olarak tüm sistemleri ilgilendiren çok çeşitli hastalık veya bozukluk komorbidite olarak saptandı. Saptadığımız komorbiditelerin bazıları toplumda sık görülen tedavisi ve izlemi daha basit hastalıklar iken, bazıları daha nadir görülen tedavisi ve izlemi daha zorlayıcı hastalıklardı. Birlikte görülen komorbiditenin JİA sürecine etkisi komorbiditenin kendisinin tedavi ve takip sürecine göre değişecektir. Ancak biz çalışmamızın dizaynı gereği genel olarak komorbidite varlığının JİA sürecine etkisini değerlendirdik. Bu durum çalışmamızın en önemli kısıtlılığıdır. Diğer bir kısıtlılığımız ise retrospektif bir çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak çalışmamızda JİA'da görülen komorbiditelerin hastalık aktivasyon, sekel ve sağlık kalitesine etkisini tespit etmedik. Ancak komorbidite varlığının tedavi seçiminde etkili olabileceğini gösterdik. JİA hastalarında komorbiditelerin hastalık sürecine etkisini inceleyen daha kapsamlı ve ileriye dönük araştırmaların yapılması bu konuda daha net bilgiler sağlayacaktır.

Çıkar Beyannamesi

Herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını yazarlar beyan etmektedirler.

Bilgilendirme

Çalışmanın daha önce sunulduğu bilimsel toplantı: 6.Çocuk Romatoloji Kongresi, 23 - 26 Mart 2022, Belek, Antalya

Etik Kurul İzni

Bu çalışma için Erciyes Üniversitesi Etik Kurulundan onay alındı (12.02.2020 tarih ve 2020/104 sayı).

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: NŞ, SA, ST, ŞD, SÖÇ, APK, MP. Veri toplama/İşleme: NŞ, SA, SÖÇ. Veri analizi ve yorumlama: NŞ, SA, ST, ŞD, SÖÇ, APK, MP. Literatür taraması: NŞ, SA, SÖÇ. Yazım: NŞ, SA, SÖÇ, APK. Gözden geçirme ve düzeltme: NŞ, SA, ST, ŞD, SÖÇ, APK, MP. Danışmanlık: NŞ, SA, SÖÇ, APK.

KAYNAKÇA

1. Kimura Y, Vastert SJ. Systemic juvenile idiopathic arthritis. In: Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB, Wedderburn LR. Textbook of Pediatric Rheumatology ed. Elsevier. 2021;216-227.
2. Fujikawa S, Okuni M. A nationwide surveillance study of rheumatic diseases among Japanese children. Acta Paediatr Jpn Overseas Ed. 1997;39(2):242-244.
3. Moe N, Rygg M. Epidemiology of juvenile chronic arthritis in northern Norway: a ten-year retrospective study. Clin Experimental Rheumatol. 1998;16(1):99-101.
4. Radner H, Yoshida K, Smolen JS, Solomon DH. Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity. Nat Rev Rheumatol. 2014;10(4):252-256.
5. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). Ann Rheum Dis. 2014;73(1):62-68.

6. Radner H, Yoshida K, Hmamouchi I, Dougados M, Smolen JS, Solomon DH. Treatment Patterns of Multimorbid Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from an International Cross-sectional Study. *J Rheumatol.* 2015;42(7):1099-1104.
7. Han GM, Han XF. Comorbid conditions are associated with healthcare utilization, medical charges and mortality of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(6):1483-1492.
8. Jacobsson LTH, Knowler WC, Pillemer S, et al. Rheumatoid arthritis and mortality. A longitudinal study in pima indians. *Arthritis Rheum.* 1993;36(8):1045-1053.
9. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(10):1309-1313.
10. Raab A, Sengler C, Niewerth M, et al. Comorbidity profiles among adult patients with juvenile idiopathic arthritis: Results of a biologic register. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(5):796-802.
11. Robazzi TC, Adan LF, Pimentel K, et al. Autoimmune endocrine disorders and coeliac disease in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and rheumatic fever. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(2):310-317.
12. Smith EMD, Foster HE, Beresford MW. Adding to complexity: comorbidity in paediatric rheumatic disease. *Rheumatology.* 2013;52(1):22-33.
13. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-392.
14. Livneh A, Langevitz P, Zemer D, et al. Criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1879-1885.
15. Yalçinkaya F, Özen S, Özçakar ZB, et al. A new set of criteria for the diagnosis of familial Mediterranean fever in childhood. *Rheumatology.* 2009;48(4):395-398.
16. Lovell DJ, Huang B, Chen C, Angeles-Han ST, Simon TA, Brunner HI. Prevalence of autoimmune diseases and other associated conditions in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis. *RMD open.* 2021;7(1):e001435.
17. Gabriel SE, Crowson CS, O'Fallon WM. Comorbidity in arthritis. *J Rheumatol.* 1999;26(11):2475-2479.
18. Mease PJ, Menter MA. Quality-of-life issues in psoriasis and psoriatic arthritis: outcome measures and therapies from a dermatological perspective. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(4):685-704.
19. Salaffi F, Carotti M, Gasparini S, Intorcchia M, Grassi W. The health-related quality of life in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis: a comparison with a selected sample of healthy people. *Health Qual Life Outcomes.* 2009;7(1):1-12.
20. Han GM, Han XF. Comorbid conditions are associated with healthcare utilization, medical charges and mortality of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2016;35(6):1483-1492.
21. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Obesity and disease activity in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr. Rheumatol.* 2012;10(1):1-5.
22. Guo R, Cao L, Kong X, Xue H, Li X, Shen L. Atopy in children with the enthesitis-related arthritis (ERA) subtype of juvenile idiopathic arthritis is associated with a worse outcome. *Eur J Pediatr.* 2015;174(11):1441-1450.
23. Mena-Vázquez N, Cabezano-García P, Ortiz-Márquez F, et al. Evaluation of cognitive function in adult patients with juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(1):81-89.
24. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E, Dixey J, Williams P, Young A. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of comorbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):99-110.
25. Sahin S, Acari C, Sonmez HE, et al. Frequency of juvenile idiopathic arthritis and associated uveitis in pediatric rheumatology clinics in Turkey: A retrospective study, JUPITER. *Pediatr Rheumatol.* 2021;19(1):1-10.
26. Demirkaya E, Özen S, Bilginer Y, et al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: Results from the registry of the Turkish paediatric rheumatology association. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(1):111-116.
27. Paç Kısarslan A, Özdemir Çiçek S, Şahin N, et al. Ailevi Akdeniz Ateşi Tanısına Eşlik Eden Hastalıklar: Tek Merkez Deneyimi/Diseases Accompanying Familial Mediterranean Fever: A Single-centre Experience. *Bozok Tıp Derg.* 2020;10(2):105-110.
28. Breitbart M, Tappeiner C, Böhm MRR, et al. Discontinuation of long-term adalimumab treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;255(1):171-177.
29. Sen ES, Ramanan A V. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Immunol.* 2020;211:108322.
30. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2499-2512.
31. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(6):846-863.
32. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(6):717-734.
33. Kip MMA, De Roock S, Currie G, et al. Pharmacological treatment patterns in patients with juvenile idiopathic arthritis in the Netherlands: a real-world data analysis. *Rheumatol.* 2023;62(S12):S1170-S11.