

ESPAAS

Ağustos 2021 Sayı: 07

Romatolojide kısa bir okuma arası

Spondiloartritlerde Tamamlayıcılar

Spondiloartrit Tarihçesi

Dr. Servet Akar

Reaktif Artrit

Dr. Timuçin Kaşifoğlu

Spondiloartritler
ve Üveit

Dr. Sait Burak Erer

İnflamatuvar Bağırsak
Hastalığıyla İlişkili Artrit

Dr. Yavuz Pehlivan

SAPHO Sendromu

Dr. İsmail Sarı

Jüvenil
Spondiloartropatiler

Dr. Özgür Kasapçopur

Dr. Mehmet Yıldız

Novartis tarafından hekimler için hazırlanmıştır.

ROMATOLOJİYE KÜÇÜK BİR ESPAS

Novartis, romatoloji alanındaki yeniliklere ve bilgi kaynaklarına öncülük etmeye devam ediyor. Üç romatoloji hekimiyle ve zaman zaman misafir yazarlarıyla birlikte romatoloji alanındaki yeni gelişmeler ve romatolojik hastalıklardaki önemli anahtar noktalar ESPAS dergisiyle gündeme getiriliyor. ESPAS üç ayda bir yeni sayısıyla masanızdaki yerini alıyor. ESPAS ile bir ara verin, romatolojinin bugününe ve geleceğine birlikte bakalım.

Editör: Doç. Dr. Bünyamin Kısacık

Yayına hazırlayan: FCBHEALTH REAKTÖR

Yayın tarihi: Ağustos 2021

Bu derginin her türlü yayın hakları saklıdır. Telif hakları yasası uyarınca içerik kısmen veya tamamen basılamaz, kopyalanamaz veya başka tekniklerle çoğaltılamaz.

Dergideki bilgilerin uygulanması hastanın tedavisini üstlenen hekimin mesleki sorumluluğuna bırakılmıştır.

Dergide yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (yasal, etik, bilimsel, şekiller, tablolar, vb.) yazarlara aittir.

Dergide T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından kullanım için onaylanmamış veya izin verilmemiş endikasyon verileri bulunabilir. Bu bilgi, ruhsatlı ürün bilgilerinde bulunmayan herhangi bir endikasyon, dozaj veya diğer iddiaların tanıtılmasını veya önerilmesini amaçlamamaktadır.

Herhangi bir ürünü reçete etmeden önce, her zaman onaylı Kısa Ürün Bilgisine (KÜB) bakınız.

Novartis, bireysel hasta tedavi önerileri yapamaz. Tedavi kararı, ilgili fayda ve risklerin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra durum bazında tedavi eden doktor tarafından verilmek zorundadır.



Doç. Dr.
Bünyamin Kısacık

İÇİNDEKİLER:

- 4 Spondiloartrit Tarihçesi
Prof. Dr. Servet Akar
- 14 Reaktif Artrit
Prof. Dr. Timuçin Kaşifoğlu
- 24 Spondiloartritler ve Üveit
Doç. Dr. Sait Burak Erer
- 30 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığıyla İlişkili Artrit (Enteropatik Artrit)
Prof. Dr. Yavuz Pehlivan
- 42 SAPHO Sendromu
Prof. Dr. İsmail SARI
- 58 Jüvenil Spondiloartropatileri
Dr. Mehmet Yıldız
Dr. Fatih Haşlak
Dr. Amra Adrović
Prof. Dr. Özgür Kasapçopur

Editörden

Herkese merhaba

Spondiloartritler ile ilgili eksik kalan konularımızı işlemeye devam ediyoruz. İçeriğini okurken gerçekten çok keyif aldık. Umarım sizler için de faydalı olur. Çok sayıda mail ve telefon ile eski sayılarımızla ilgili talep gelmekteydi. Bunun için ilk 7 sayımızı içeren seti arzu eden meslektaşlarımıza ulaştıracağız. Herkese verecekleri kısa okuma arasında faydalı olması dileklerimizle.

İyi okumalar...



Prof. Dr.
Servet Akar

Spondiloartrit Tarihçesi

Spondiloartritler (SpA) özellikle aksiyal iskelette inflamasyon ile karakterize bir grup kronik romatizmal hastalığa verilen ortak isimlendirmedir. Ortak genetik alt yapı yanında epidemiyolojik ve klinik özellikleri nedeniyle de bu grup hastalık bir çatı altında toplanmaktadır. Ortak klinik özellikleri arasında; sakroiliit ve spondilit yanında özellikle alt ekstremitelerde asimetrik oligoartiküler tutulum, entezit ve daktilit gibi kas iskelet sistemi bulguları ve ayrıca akut anterior üveit, psoriasis ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi kas-iskelet sistemi dışı tutulumlar da sayılabilir. Son iki üç dekatta spondiloartrit tarihine ilişkin çok önemli gelişmeler gerçekleşmiş olup bunların başında hastalığın baskın tutulumuna göre aksiyal veya periferik spondiloartritler olarak ikiye ayrılması sayılabilir.¹⁻³

Bu yazıda ise spondiloartritlerin tarihçesi, bu grubun en iyi bilinen üyesi olan ankilozan

spondilitten (AS) başlayarak özetlenmeye çalışılacaktır. Ancak hatırlanması gereken nokta özellikle hastalıkların tarihçesinde önemli yer tutabilecek “tüm sınıflandırma kriterlerinin” bu yazıda ele alınmasının konunun bütünlüğü açısından mümkün olmadığıdır. Bu nedenle okuyucu özellikle sınıflandırma kriterlerinin geliştirilmesi ve ayrıntıları için uygun bölüme/ lere yönlendirilmelidir. Yine SpA tedavisi konusunda tarihi gelişmeler de bu bölümün kapsamı dışındadır.

Ankilozan spondilitin ilk tanımlanmasının İrlandalı bir klinisyen olan Bernard Connor tarafından 1693 yılında yapıldığına inanılmaktadır.^{4,5} Bernard Connor bir kilise mezarlığında bulunan iskelet kalıntılarından torakal 3. vertebradan itibaren pelvise kadar; sakroiliak eklemler ve kaburgalar dahil füzyon varlığını tanımlamıştır. Yazar bu buluntularda kemiklerin, hiç eklem olmaksızın, bir bütün haline geldiğini belirtmiştir. Bernard Connor’ı takiben “fosil kalıntıları”nda AS varlığına dair bildirimleri okuyucu Bywaters tarafından kaleme alınmış erken dönem yazılarından birinde bulabilir;⁵ ancak bu tip bildirimlerin dikkatle okunması gerektiği son zamanlardaki örneklerinden biriyle gündeme gelmiştir. Nitekim bu tip buluntularda makroskopik ve radyografik inceleme tek başına doğru tanımlama için yeterli olmayabilir.

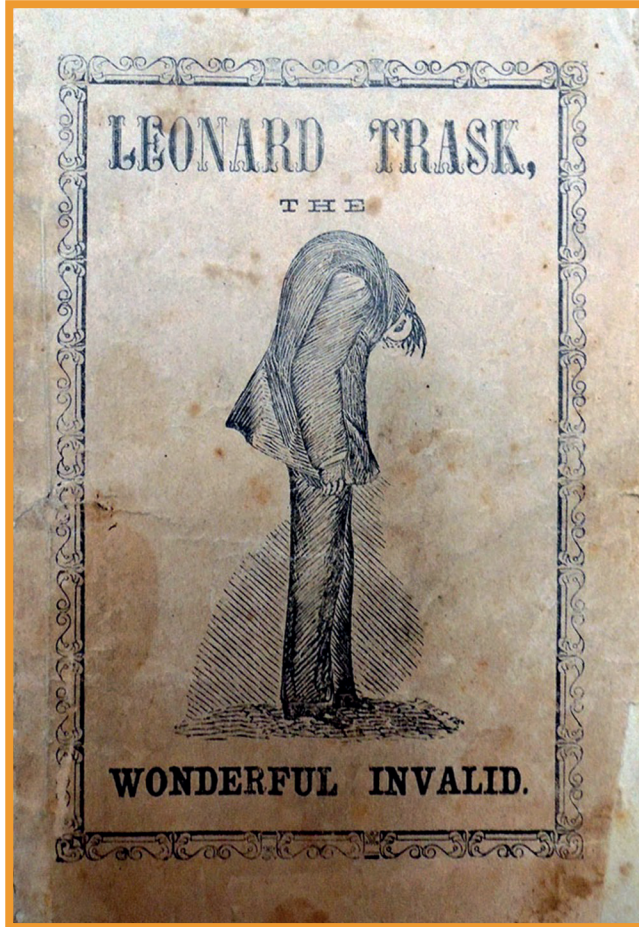
Yakın zamanda Eski Mısır’da 18 ve 19. hanedanlardan II. Amenhotep (Amenofis; İsa’dan önce 1365-1348 yıllarında tahtta kalmış), II. Ramses (İsa’dan önce 1298’den itibaren 20 yıl hüküm sürmüş) ve oğlu Merenptah’ın “Krallar Vadisi’nde” bulunan mumyaları, 1967’de bir Amerikan Heyeti tarafından sistematik

radyografik incelemeleri yapılarak 1980 yılında bir atlas halinde yayınlanmıştır. Söz konusu kralların kabaca bilinen firavunluk öyküleri, mezar odaları ve buluntular ile mumyaları üzerinde yapılan radyolojik incelemelere dayalı olarak AS oldukları ileri sürülmüştür.⁶ Ancak daha sonra 13 kraliyet üyesine yapılan ayrıntılı bilgisayarlı tomografik (BT) inceleme ise bu durumun aleyhine sonuçlanmıştır. Nitekim 11 kraliyet ailesinin sakroiliak eklemlerinin iyi korunmuş olduğu, erozyon ya da ankiloz gibi değişikliklerin izlenmediği saptanmıştır. III. Amenhotep’in her iki sakroiliak eklemine hasarlandığı, Tutankamon’un ise sol hemi-pelvisinin kayıp olduğu bildirilmiştir. Ancak toplamda 12 firavunun mumyasında BT incelemesi ile AS tanısı doğrulanamamış ve 4 kralın (III. Amenhotep, Yuya, II Ramses, Merenptah, ve III Ramses) sağ tarafta anterior longitudinal ligamanın süreklilik gösteren ossifikasyonu, ciddi disk mesafe kaybı veya dejenerasyon ile sakroiliak eklemler veya fasetlerde füzyon gözlenmemesine dayalı olarak diffüz idyopatik iskelet hiperostozu (DISH) olduğu kanaatine varılmıştır.⁷

Bywaters⁵ AS’ye dair İngiliz literatüründeki ilk erken klinik tanımlamaların; 1824’te Benjamin Travers’in bildirdiği 16 yaşından itibaren başlayan ve 19 yaşında boyundan aşağısında “intervertebral cisimciklerin” ankilozuna bağlı hareket kısıtlılığı gelişen bir genç kadın ile 1831 yılında Philip Moyle Lyons tarafından yazılmış 36 yaşında bir erkek hastada 15 ayda tamamlanan periferik eklemler ve omurga ankilozu olduğunu ileri sürmüştür. Yine aynı yazar Sir Benjamin Brodie’nin “Diseases of Joints” kitabında irit, diz artriti ve omurgada ağrılı sertliği olan bir erkek

hastayı tanımladığını ve hastadaki “kasnak şeklindeki” omurga deformitesinin, o dönemlerde sıklıkla rastlanılan ve omurgada “açılı ankiloz” yol açan Pott hastalığı deformitesinden farklı olduğunu vurguladığını da bildirmiştir.

Amerika kıtasında tanımlanmış ilk AS olgusunun ise Bay Leonard Trask olduğu ileri sürülmüştür.^{8,9} 1857 yılında yayınlanmış olan bu monografı hastanın ciddi hareket kısıtlılığına yol açan, progresif kifozun domine ettiği, şiddetli spinal deformite tanımlanmıştır.



Şekil 1. Amerika kıtasından yayınlanmış ilk AS olgusu olduğu ileri sürülen Bay Leonard Trask hakkındaki monograf.
(<https://graphicarts.princeton.edu/wp-content/uploads/sites/158/2019/04/trask-1.jpg>'den alınmıştır)

Söz konusu hastanın ilginç şekilde attan düşme sonrasında başladığını ifade ettiği spinal yakınmalarının sonrasında devam ettiği ve istirahatle ağrı ve katılığının artıp hareketle rahatladığına da vurgu yapılmıştır (Şekil 1). Monografin tümüne <https://archive.org/details/briefhistoricals00port/page/32/mode/2up> adresinden ulaşılabilir.

Ankilozan spondilit tarihçesi ile ilişkili olarak en iyi bilinen hekimler olasılıkla Almanya'dan Adolf Strümpell, St. Petersburg'dan von Bechterew ve Fransa'dan Pierre Marie olmalıdır.^{5,10} Strümpell 1884 yılında ilk defa kendi kitabında omurgada ve periferik eklemlerde ilerleyici katılığı olan 2 olgu yayınlamış ve daha sonra 1897'de bunları klinik olarak bildirmiştir. Her ne kadar von Bechterew'in tanımladığı karmaşık 5 olgunun AS olup olmadığı çok açık olmasa da birisinin AS olabileceği belirtilmiştir.⁵ Son olarak Fransız Marie, 1898'de AS'nin olasılıkla zamanının en ayrıntılı tanımlamasını yapmıştır. Nitekim bir seminerinde bu hastalıktan muzdarip iki erkek olgunun neredeyse tamamen spinal ankiloz (spondiloz) ve proksimal eklemlerde (kalça ve omuz) tutulum (rizomelik) ile karakterize olduğundan bahsetmiştir. Bu nedenle Marie hastalığı “spondiloz rizomelik” olarak adlandırmıştır.¹¹

Olasılıkla daha az farkına varılan ama hastalığın anlaşılmasındaki temel taşlarından biri 1895'de Wilhelm Rontgen tarafından X ışınlarının keşfi ve yaşayan bireylerde kullanılması olmuş olabilir. Bu konuda yani sakroiliitin direkt grafilerle gösterilmesi 1930'lu yıllar olabilir.^{5,12}

Bütün bu tarihi kayıtlar ve klinik tanımlamalara karşın “ankilozan spondilit” teriminin 1900’lu yılların başında kullanılmış olduğu görülmektedir.¹⁰ Ancak AS 20. yüzyıl ortalarından sonra baskın terminoloji haline gelebilmiştir. Bu arada hastalık; romatoid spondilit, spondilitis ankilopoetika, spondiloarthritis ankilopoetika, artropatik spondilit, pelvospondylitis ossificans, spondilitis rizomelik, von Bechterew hastalığı, Marie-Strümpell veya Bechterew-Marie-Strümpell gibi isimlerle anılmıştır. Nitekim bu gruptaki hastalıkların tanımlanması hakkında dönüm noktalarından biri, romatoid faktörün keşfini takiben spondiloartritlerin istikrarlı bir şekilde seronegatif kalmasının da etkisiyle (eski ismiyle) “American Rheumatism Association (ARA)” yani Amerikan Romatoloji Cemiyetinin 1963 yılında AS, psöriatik artrit, Reiter sendromu ve inflamatuvar barsak hastalığıyla ilişkili artritlerin; romatoid artritlen farklı hastalıklar olarak ele alınması gerektiğini ileri sürmesiyle gerçekleşmiştir.¹³ Gerçekten o döneme kadar bir kısım özgün karakteristikleri tanımlanmış olsa da hemen tüm romatizmal hastalıkların “romatoid artrit varyantı” olarak ele alındığı dikkati çekmektedir.

Bu arada AS ve psöriatik artrit dışında da bazı gelişmelerin yaşandığı görülmektedir. Örneğin her ne kadar Hans Reiter, I. Dünya Savaşı sırasında non-gonokokal üretrit, konjunktivit ve artritli bir asker tanımlamış olsa da 1942 yılında 2 Amerikalı Walter Bauer ve Ephraim Engelmann söz konusu triadı “Reiter sendromu” olarak adlandırmış ve yaygınlaşmasını sağlamıştır. Ancak daha sonra 2007 yılında Reiter’in bir Nazi savaş suçlusu

olduğunun anlaşılması üzerine içlerinde Engelman’ın da olduğu romatologlar Reiter ismi yerine reaktif artrit teriminin kullanılmasını önermiştir.^{10,14,15}

Yakın tarihe geldiğimizde ise SpA konusunda çok daha hızlı gelişmelerin yaşandığı dikkatimizi çeker ki bu konudaki diğer önemli gelişme AS ile HLA arasındaki ilişkinin gösterilmesidir. İki ayrı grup eş zamanlı olarak AS’nin HLA-B27 ile güçlü birlikteliği olduğunu göstermiştir.^{16,17} Ancak bu çalışmalara daha yakından bakıldığında keşfedilen güçlü ilişkinin bir miktar tesadüflere dayandığı da anlaşılmaktadır. Nitekim Schlosstein ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya¹⁷ 906 sağlıklı kontrol ile birlikte 119 romatoid artrit, 66 gut ve 40 AS hastasının alındığı dikkat çekmektedir ki bu durum AS hastalarının orijinal çalışma planında hastalıklı kontrol olabileceğine işaret ediyor olabilir. Ancak bu çalışmada normal kontrollerle birlikte romatoid artrit ve sarkoidoz hastalarında %8-9 oranında tespit edilen HLA-B27 antijeni AS hastalarında %88 gözlenmiştir.

1973 yılında Moll ve Wright’ın “tarihi” yazılarıyla psöriatik artrit; romatoid artrit ve psöriazisin tesadüfi birlikteliği değil de spesifik yani kendine mahsus bir hastalık (sui generis) kabul edilmesinin ardındaki epidemiyolojik, klinik, serolojik ve radyolojik kanıtları sundukları yazı yayınlanmıştır.¹⁸ Yazarlar bu yazılarında; ARA’nın yukarıda bahsi geçen ayırmaştırma önerisine dikkat çekerken aslında “artritik psöriazis” teriminin 1860’ta Pierre Bazin tarafından kullanıldığını, ancak bu konuda 1888 tarihli “Psöriazis ve Artropatiler” (Psoriasis et Arthropathies) başlıklı doktora tezinde

detaylı şekilde konuyu ele aldığı için Bourdillon'un da anılması gerektiğini vurgulamışlardır. Yine CASPAR tarafından önerilen güncel sınıflama kriterlerine kadar Moll ve Wright tarafından yapılmış olan psöriatik artrit tanımlamasının (Tablo 1) kullanılan yegâne sınıflama kriteri olduğu da unutulmamalıdır.

Tablo 1. Moll ve Wright tarafından yapılan psöriatik artrit tanımlaması¹⁸

1. İnflamatuvar artrit ile birlikte (inflamatuvar artrit tanımlamasının hem periferik artriti hem de spondiliti kapsayacağı üzerinde durulmuş)
2. Psöriazis varlığı
3. (Genellikle) Romatoid faktör için serolojik testlerin negatif olması (orijinal tanımlamada "genellikle" terimi kullanılmış olup normal bireylerde <%5 oranında RF pozitif olabileceği için klasik klinik ve radyolojik psöriatik artrit bulguları olan bireylerin de "gerçek psöriatik artrit" olabileceği vurgulanmış)

Spondiloartrit tarihinde yine aynı ekip ertesi yıl diğer önemli önermelerini ileri sürmüştür¹⁹ 1974 tarihli bu yazıda Wright ve ekibi (1963'te ARA'nın romatoid artritten ayrılması gerektiğini söylediği grup üyelerinden) idyopatik ankilozan spondilit, psöriatik artrit, Reiter sendromu, ülseratif kolit, Crohn hastalığı, Whipple hastalığı ve Behçet sendromunun; (a) romatoid faktörün ve (b) subkutan nodüllerin yokluğu, (c) inflamatuvar periferik artrit, (d) ankilozan spondilit ile veya tek başına radyografik sakroiliit varlığı yanında (e) ailesel birikim göstermeleri ve (f) ortak başka bazı özellikleri (psöriatik cilt veya tırnak değişikliği, gözde inflamasyon, oral aft, genital ülser, eritema nodozum vb) nedeniyle "seronegatif spondartritler"

başlığı altında incelenebileceğini öne sürmüştür. Bu terminolojide "spond-" ön eki; grup üyelerinin ankilozan spondilit ile güçlü ilişkisinden dolayı önerilmiş olup bu şekilde non-romatoid "ilginç bir grup" bir araya getirilmiştir.

Ankilozan spondilit ve genel olarak spondiloartrit grubu hastalıkların ayrı bir antite olduğunun ortaya konulmasından sonra hem hastalığın tanısına yardımcı olmak hem de klinik çalışmaları standardize etmek için sınıflandırma çalışmaları hız kazanmıştır. Bu çabaların ilk örneklerinden biri Andrei Calin ve arkadaşlarının AS hastalarında görülen "inflamatuvar bel ağrısının" tanımlanmasına yönelik çalışmalarıdır.²⁰ Calin ve arkadaşları; AS, bel ağrısı olan ama AS olmadığı gösterilen hastalar ve kontrolleri alarak yaptıkları bu çalışmada hepimizin çok iyi bildiği inflamatuvar bel ağrısının beş özelliğinden dördüne sahip olmanın AS'yi nonspesifik bel ağrısından ayırt etmede %95 sensitif ve %85 spesifik olduğunu göstermişlerdir.

İnflamatuvar bel ağrısının taranması veya klinik çalışmalarda standardizasyonuna yönelik sınıflama çalışmalarından önce AS sınıflaması için ilk kriter seti 1961 yılında Roma'da düzenlenen bir konferansta geliştirilmiştir.²¹ Bu kriter seti kullanılarak AS olgularını sakroiliak eklemlerin radyolojik incelemesi olmaksızın sınıflamak mümkün olmasına rağmen, daha sonra Pima yerlilerinden oluşan bir kohort çalışmasında bu kriter seti içerisinde bulunan "torasik bölgede ağrı ve katılık" ile "ön üveit (irit) veya sekeli öyküsü" klinik bileşenlerinin duyarlılıklarının oldukça düşük olduğu gösterilmiştir.²² Bu nedenle 1966 yılında,

sınıflama için radyografik olarak sakroiliitin gösterilmesini gerektiren, New York kriterleri geliştirilmiştir.²³ Bu kriter seti içinde yer alan radyografik sakroiliit aşağıdaki gibi derecelendirilmektedir: Evre 0; normal sakroiliak eklem, evre 1; şüpheli değişiklikler, evre 2; minimal sakroiliit, evre 3; orta derecede sakroiliit, evre 4; sakroiliak eklem ankilozu. Unutulmamalıdır ki modifiye New York kriterleri dahil olmak üzere güncel radyografik sakroiliit skorlaması bu kriter setinde ilk kez kullanılmıştır. Bu kriter seti kullanılarak, AS'li hastaların yakınlarında yapılan bir çalışmada, “dorsolomber bileşkede veya lomber omurgada ağrı öyküsü”nün ayırt ettirici özelliği bulunamadığı gibi “göğüs ekspansiyonunun 2,5 cm altında olması”nın duyarlılığının da düşük olduğu (%15) gösterilmiştir.²⁴ Bu bulgular ışığında dorsolomber ağrı kriteri, Roma kriter setindeki ağrı maddesinin hafifçe değiştirilmesi şeklinde New York kriterleri modifiye edilmiştir²⁴ (Tablo 2). Bu kriter seti içindeki en önemli değişikliklerden biri inflamatuvar bel ağrısının klinik özelliklerinden bazılarının (kronik, egzersizle iyileşen, ancak istirahatından faydalanmayan bel ağrısı) ilave edilmesidir. Ayrıca bu kriterlerde, “göğüs ekspansiyonundaki kısıtlanma için yaş ve cinsiyete göre normal değerlerle kıyaslandığında kısıtlanmış olması” şeklinde düzeltme yapılmıştır.

Modifiye New York kriterleriyle AS sınıflama çabalarından kısa süre sonra 1990 ve 1991 yıllarında aynı grup tarafından tüm SpA spektrumu hastalıkları için iyi bilinen iki sınıflama kriterleri; “Amor” ve “Avrupa SpA Çalışma Grubu (European Spondyloarthritis Study Group [ESSG])” kriterleri ileri sürülmüştür.^{25,26}

Tablo 2. Ankilozan Spondilit için modifiye New York (1984) Sınıflandırma Kriterleri²⁴

A. Klinik Kriterler
1. Üç ay veya daha uzun süren, dinlenmeyle geçmeyip, egzersizle düzelen bel ağrısı ve tutukluğu 2. Lomber omurga hareketlerinde, sagittal ve frontal planlarda kısıtlılık 3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş normal değerlere göre kısıtlanması
B. Radyolojik Kriterler
1. Bilateral grade 2-4 sakroiliit 2. Unilateral grade 3-4 sakroiliit
Kesin AS: Bir radyolojik kriter ve klinik kriterlerden biri Olası AS: Tek başına üç klinik kriter veya bir radyolojik kriter

Nitekim ESSG kriter setiyle ilk kez “sınıflandırılmayan SpA” kavramı da klinik yaşantımıza girmiştir. Hatırlanacağı üzere ESSG kriter setinde inflamatuvar spinal ağrı veya sinovit (asimetrik veya alt ekstremitelerde predominant) şeklinde giriş kriterleri bulunmaktadır. Oysa Amor kriterleri 12 klinik ve laboratuvar değişkenin listelenmesiyle elde edilmiştir ama bu özelliklerin farklı şekilde ağırlıklandırıldığı gözlenmektedir. Kısaca bu kriter setlerinin belli başlı farklılıkları; ESSG kriterlerinde (a) steroid dışı antiinflamatuvar ilaçlara (NSAID) iyi yanıt ile (b) HLA-B27 kriterinin yokluğu şeklinde özetlenebilir.²⁷

Son haliyle New York kriterleri, sakroiliak eklem grafilerinin yorumlanmasında gözlemciler arası değişkenliğin yüksek olmasına karşın, günümüze kadar en sık kullanılan AS sınıflama kriterleri olmuştur. Bununla birlikte, radyografik değişikliklerin çoğu hastada yavaş

gelişmesi nedeniyle sakroiliak grafiler pek çok hastada, erken dönemde normal olabilir ve bazı hastalarda yıllarca normal kalabilir. Bu durum hastaların tanısında önemli gecikmelere neden olabilir. Diğer bir önemli nokta ise radyografik sakroiliitin, bu eklemdeki inflamasyonu değil sonuçlarını yansıttığıdır. Son dönemde manyetik rezonans görüntüleme (MR) çalışmalarında, hastalığın seyrinde sakroiliak eklem grafilerinin normal olduğu erken dönemde de ciddi inflamasyonun saptanabileceği gösterilmiştir. Erken tanı, özellikle son dekatlarda tümör nekroz faktörü inhibitörleri gibi etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi nedeniyle daha da fazla önem kazanmıştır.

Özellikle görüntüleme alanında elde edilen hızlı gelişmeler nedeniyle, akademik olarak bu hastalığa ilgi duyan uluslararası romatologlar 1995 yılında “Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti” (Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASAS) adı altında bir çalışma grubu oluşturmuştur. Bu çalışma grubunun temel kuruluş amacı SpA konusunda yapılacak klinik çalışmalar için geçerli sonlanım ölçekleri geliştirmektir. Nitekim o zamana kadar Calin ve arkadaşlarının Bath’te geliştirdiği bir seri ölçek (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi [BASDAI], Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks [BASFI], Bath Ankilozan Spondilit Metroloji İndeksi [BASMI] ve Bath Ankilozan Spondilit Radyoloji İndeksi [BASRI]) dışında sonlanım ölçekleri bulunmamaktaydı.^{27,28} ASAS grubu hızla 1997 yılında öncül çekirdek sonlanım ölçeklerini belirlemiş ve 1999 yılında çekirdek sonlanım ölçeklerini tanımlamıştır. Hatta 2001

yılında kısa süreli ASAS iyileşme (ASAS 20) ve parsiyel remisyon (ASAS PR) tanımlamaları da yapılmıştır. ASAS grubu 2003 yılında AS’de tümör nekroz faktörü inhibitörü kullanımı konusunda önerileri ileri sürmüş ve 2006 yılında EULAR ile iş birliği içinde bu öneriler SpA yönetim ilkelerine genellenmiş ve güncellenmiştir. Zaman içinde ASAS grubu misyonunu; SpA’ler konusunda farkındalık yaratmak, erken tanı, yeni değerlendirme ölçekleri geliştirme ve güncellemeyle birlikte, klinik ve translaşyonel SpA çalışmalarını yapmak ve teşvik etmek şeklinde genişletmiştir.²⁷

21. yüzyılın ilk yıllarında ilk defa “aksiyal spondiloartrit” kavramı SpA sözlüğünde yerini almıştır.1 Orijinal olarak da bu terim “ankilozan spondilit” yanında öncelikle aksiyal iskelete dair belirti ve bulguları olmasına karşın radyografik sakroiliit bulgularının olmadığı bir çeşit “undiferansiye SpA” hastalarını da kapsayacak şekilde kullanılmıştır. Nitekim daha önce sakroiliak eklem MR ile inflamatuvar bel ağrısı olan ama radyografik sakroiliit tespit edilemeyen hastalarda MR ile sakroiliak eklemlerde inflamasyonun gösterilebileceği bildirilmişti.^{1,29}

Takip eden yıllar içinde insan genom projesinin ve Londra merkezli hayırsever bir vakıf olan “Wellcome Trust”un katkılarıyla HLA-B27 dışı genetik yatkınlık faktörlerinin ortaya konulabilmesi amacıyla AS hastalarında ilk tüm genom ilişki çalışması (genome wide association study; GWAS) sonuçları yayınlanmıştır. Bu çalışmada AS için HLA-B27 yanında ERAP-1 ve IL-23R genleri yeni yatkınlık loküsleri olarak bildirilmiştir.³⁰

Bel ağrısının süre ay ve başlangıç yaşı <45 olan hastalarda

Görüntülemelerde sakroiliit + ≥1 SpA bulgusu

veya

HLA-B27 + ≥2 SpA bulgusu

SpA bulgusu

- İnflamatuar bel ağrısı
- Artrit
- Entesit (topuk)
- Üveit
- Daktilit
- Psöriazis
- Crohn/kolit
- NSAİİ'lere iyi yanıt
- SpA için aile öyküsü
- HLA-B27
- CRP yüksekliği

Görüntülemelerde sakroiliit

- MRG'de aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça anlamlı
- Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit

Şekil 2. Uluslararası Spondiloartrit Değerlendirme Cemiyeti (Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASAS) aksiyal spondiloartrit sınıflama kriterleri²

Günümüzde SpA konusunda yapılan yalnızca ilaç çalışmaları için değil, diğer klinik çalışmaların da standardize olması için ASAS grubu 2009 yılında ASAS aksiyal SpA sınıflama kriterlerini (Şekil 2) yayınlamıştır. 2 İlk defa bu kriter setinde SpA klinik özellikleri, HLA-B27 ve radyografik sakroiliit yanında sakroiliak eklem MR'da gösterilen inflamasyon da vaka tanımında yer almıştır ve ASAS grubu bu kriter setiyle eş zamanlı olarak sakroiliak eklem MR pozitifliği tanımını da yayınlamıştır.³¹ Son olarak tarihçede bahsedilmesi gereken nokta, olasılıkla ASAS grubunun hastalığın bütününe kavrayacak şekilde periferik SpA kriterlerini de 2011 yılında yayınlamış olmasıdır.³

Kaynaklar

1. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. Ann Rheum Dis. 2004 May;63(5):535-43
2. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowich WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):777-83
3. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sørensen IJ, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. Ann Rheum Dis. 2011 Jan;70(1):25-31.
4. Blumberg S & Blumberg L. Bernard Connor (1666-98) and his Contribution to the Pathology of Ankylosing Spondylitis J Hist Med 1958;13:349-66
5. Bywaters EGL. Historical aspects of ankylosing spondylitis Rheumatol & Rehabilitation 1979; 18 (4): 197-203

6. Feldtkeller E, Lemmel EM, Russell AS. Ankylosing spondylitis in the pharaohs of ancient Egypt. *Rheumatol Int* 2003;23:1-5.
7. Saleem SN & Hawass Zahi. Ankylosing Spondylitis or Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis in Royal Egyptian Mummies of the 18th-20th Dynasties? *Computed Tomography and Archaeology Studies. Arthritis & Rheumatol* 2016; 66(12):3311-16.
8. Leonard Trask: the wonderful invalid. Portland (ME): David Tucker Printer; 1857.
9. Jayson MIV. Leonard Trask: The wonderful invalid. The first American description of ankylosing spondylitis. *Arthritis & Rheumatol* 2003; 48(3):612-3
10. Ashrafi M, Ermann J, Weisman MH. Spondyloarthritis evolution: what is in your history? *Curr Opin Rheumatol* 2020, 32:321-329
11. Benoist M. Historical perspective Pierre Marie: pioneer investigator in ankylosing spondylitis. *Spine* 1995; 20:849-852.
12. Bachmann A "Ein Beitrag zur Spondylarthritis ankylopoietica". *Fortschr. Roentgen*. 1930; 42:500-9.
13. Blumberg BS, Bunim JJ, Calkins E, et al. ARA Nomenclature and Classification of Arthritis and Rheumatism (Tentative). *Arthritis Rheum* 1964; 7:93-97.
14. Bauer W, Engleman EP. A syndrome of unknown etiology characterized by urethritis, conjunctivitis, and arthritis [so-called Reiter's disease]. *Trans Assoc Am Physicians* 1942; 57:307-313.
15. Panush RS, Wallace DJ, Dorff RE, Engleman EP. Retraction of the suggestion to use the term 'Reiter's syndrome' sixty-five years later: the legacy of Reiter, a war criminal, should not be eponymic honor but rather condemnation. *Arthritis Rheum* 2007; 56:693-694.
16. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973; 1:904-907.
17. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 1973; 288:704-706.
18. Moll JMH & Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973; 3(1):55-78
19. J M Moll, I Haslock, I F Macrae, V Wright. Associations between ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Reiter's disease, the intestinal arthropathies, and Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1974;53(5):343-64.
20. Calin A, Porta J, Fries JF, Schurman DJ. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. *JAMA*. 1977;237(24):2613-4.
21. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. *Bull Rheum Dis*. 1962;13:291-2.
22. Gofton JP, Lawrence JS, Bennett PH, Burch TA. Sacro-iliitis in eight populations. *Ann Rheum Dis*. 1966;25(6):528-33.
23. Bennett P, Wood P. Population studies of the rheumatic diseases. Amsterdam:Excerpta Medica. 1968:305-13.
24. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8.
25. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990; 57:85-89.
26. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1991; 34:1218-1227
27. Zeidler H, Calin A and Amor B. A historical perspective of the spondyloarthritis Current Opinion in Rheumatology 2011;23:327-33
28. Kennedy G. Disease and outcomes indices/instruments for the spondyloarthropathies. In: Calin A, Taurog JD, editors. *The spondylarthritides*. Oxford, New York, Tokyo: Oxford University Press; 1988. pp. 239-250.
29. Braun J, Bollow M, Eggens U, et al. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum* 1994; 37:1039-1045.
30. Wellcome Trust Case Control Consortium; Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium (TASC). Burton PR, Clayton DG, et al. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. *Nat Genet* 2007; 39:1329-1337.
31. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KG, Landewé R, van der Heijde D, Baraliakos X, Marzo-Ortega H, Ostergaard M, Braun J, Sieper J. Defining active sacroiliitis on magnetic resonance imaging (MRI) for classification of axial spondyloarthritis: a consensual approach by the ASAS/OMERACT MRI group. *Ann Rheum Dis*. 2009 Oct;68(10):1520-7.



Prof. Dr.
Timuçin Kaşifoğlu

Reaktif Artrit

Reaktif artrit bir enfeksiyonu takiben ortaya çıkan ancak patojenin etkilenen eklemde üretilmediği artrit ile karakterize klinik tabloyu tanımlar. Spondiloartritlerin (SpA) bir formu olarak kabul edilir.

Reaktif artrit terimi ilk kez 1969 yılında, vücudun başka bir yerinde gelişen enfeksiyonu takiben ortaya çıkan ancak mikroorganizmanın eklemde gösterilemediği durumu tanımlamak için kullanılmıştır.¹ 1999 yılında ise bir uzman grubu olası gastrointestinal ve ürogenital patojen listesini yayınladı. *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Campylobacter* hazırlanan ilk listede bulunuyordu. Sonrasında *Escherichia coli*, *Clostridioides difficile* ve *Chlamydia pneumoniae* listeye eklenen mikroorganizmalar olmuştur.

Reaktif artriti karakterize eden iki klinik özellik vardır. İlki öncesinde var olan enfeksiyonla artrit arasında birkaç gün veya hafta arası

bir aralık olması, diğeri ise genellikle alt ekstremitayı ilgilendiren monooligoartrit, bazen de daktilit ve entezit varlığıdır. Eğer artrit süresi altı ayı geçiyorsa kronik reaktif artrit kabul etmek doğru olacaktır. Postenfeksiyöz artrit, üretrit ve konjoktivit üçlünün olduğu ve Reiter sendromu olarak adlandırılan klinik durum ise reaktif artrit bir alt grubu olarak düşünülmelidir.

Epidemiyoloji

Reaktif artrit daha sık genç kadın ve erkeklerde ortaya çıkan nispeten az görülen bir hastalıktır. Küresel olarak yıllık insidansının 100.000'de 0.6-27, prevalansının ise 100.000 yetişkin başına 30-40 olduğu tahmin edilmektedir. Romatologlar tarafından görülen spondiloartrit grubu hastalıkların küçük bir grubu reaktif artritir. İspanya'da yapılan iki kayıt kütüğünde SPA hastalarının %1.2-1.4'ü reaktif artrit tanılıdır.²

Reaktif artrit yol açan patojenler coğrafi farklılık gösterebilir. Reaktifte yol açan patojenler arasında en yaygın olanı *Chlamydia*'dir. Japonya'da yapılmış bir çalışmada klinik *Chlamydia* enfeksiyonu olan 123 kişiden sadece birinde reaktif artrit geliştiği bildirilmiştir.

Klinik Bulgular

Neden olan enfeksiyonu takip eden 1-4 hafta içinde akut başlangıçlı asimetrik oligoartrit tablosu en sık görülen klinik tutulum şeklidir. Bulgular hastaların en az yarısında altı ay içinde, çoğu hastada ise bir yıl içinde düzelir. Reaktif artrit klinik bulguları içinde şunlar yer alır:

- Geçirilmiş enterik veya genitoürinal enfeksiyon belirtilerinin varlığı

- Aksiyal ve/veya periferik kas iskelet sistemi şikayetleri ve bulguları
- Eklem dışı belirti ve bulgular

Eklem ve eklem dışı bulgular, reaktif artrit etkeninden bağımsız olarak benzerlik gösterir.

Önceki Enfeksiyon: Reaktif artrit neden olabilen enterik ve genitoüriner enfeksiyonların karakteristik bulguları ishal ve üretritir. Enterik bakterilerin etken olduğu artritli hastalarda aseptik üretrit gelişebilir. Önceki enfeksiyonun sessiz olarak geliştiği ve sadece laboratuvar bulguları ile gösterilebildiği birçok hasta vardır. Öncül enfeksiyonun semptomatik ve asemptomatik olmasının klinik üzerinde farklılık yarattığına dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Reaktif artrit nedeni olduğu düşünülen genital patojen *Chlamydia trachomatis*'tir. Enterik patojenler ise çeşitli *Salmonella* tipleri, *Shigella flexneri* başta olmak üzere diğer *Shigella* tipleri, *Yersinia enterocolitica* ve *Yersinia pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni* ve *C. difficile*'dir.

Chlamydia pneumoniae, *Escherichia coli*, *Ureoplasma urealyticum* ve *Mycoplasma genitalium* daha nadir görülen diğer mikrobiyal etkenlerdir. Mesane kanseri için uygulanan *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) tedavisi de nadiren reaktif artrit nadir nedeni olarak bildirilmiştir.

Streptokoklar gibi çeşitli patojenler kas iskelet sistemi ile ilişkili yakınmalara yol açabilirse de reaktif artrit tipik bulguları yok ise reaktif artrit olarak değerlendirilmez.

Hastalar enfeksiyonla artrit arasındaki ilişkiye çok dikkat etmedikleri için öykülerinde geçirilmiş enfeksiyonlardan bahsetmeyebilirler.

Kas-iskelet sistemi bulguları ve yakınmaları: Reaktif artrit kas-iskelet sisteminde artrit, entezit, daktilit ve sırt ağrısı olmak üzere dört ana klinik özellik ile ilişkilidir.

Periferik artrit, diz eklemi başta olmak üzere alt ekstremitelerde görülen akut başlangıçlı asimetrik oligoartrit şeklindedir (Resim 1). Bununla birlikte, hastaların yarısında üst ekstremitelerde, bir kısmında ise simetrik küçük eklem artritisi görülebilir. Altı ay içinde klinik bulguları düzelmeyen küçük bir grup hasta kronik reaktif artrit olarak tanımlanabilir.

Entezit, tendonların, eklem kapsülünün, bağların ve fasyanın kemiğe yapıldığı yerler, entez ve buranın etrafında iltihaplanmanın olduğu alanlar ise entezit veya entesopati olarak adlandırılır. Topuklardaki şişlik en karakteristik bulgusudur. Aşil tendonu ve plantar fasyanın kemiğe yapıldığı yerler topuk bölgesinin ortak tutulum alanlarıdır. Ağrı, şişme ve lokal hassasiyet ile karakterizedir (Resim 2).

Daktilit, bir grup hastada tipik sosis parmak görünümündedir (Resim 3). Chlamydia kaynaklı reaktif artritte %40 gibi oldukça yüksek oranda rapor edilmiştir.

Aksiyal, özellikle alt bel ağrısı, inflamatuvar vasıfta olup çoğu zaman diğer bulgulara eşlik eder. Tek başına bir yakınma olarak bulunması nadirdir. Omurga veya sakroilak eklemlerdeki inflamasyona bağlıdır.



Resim 1. Sol diz ekleminde artrite bağlı şiş görünüm (Romatoloji Atlası, Kaşifoğlu T, Kalyoncu U)



Resim 2. Sol ayakta Aşil tendinitisi (Romatoloji Atlası, Kaşifoğlu T, Kalyoncu U)



Resim 3. Daktilite bağlı sağ ayak 2. Parmakta "sosis parmak" görünümü (Romatoloji Atlası, Kaşifoğlu T, Kalyoncu U)



Resim 4. Ön üveite bağlı gözde kızarıklık ve hipopiyon (Romatoloji Atlası, Kaşifoğlu T, Kalyoncu U)



Resim 5. Keratoderma blenorajikaya bağlı plantar bölgede püstüller lezyonlar (Romatoloji Atlası, Kaşifoğlu T, Kalyoncu U)

Eklem dışı yakınmalar ve bulgular: Oküler semptomlar, konjunktivit, daha az sıklıkla ön üveit (Resim 4), episklerit ve keratit.

Genitoüriner sistem semptomları, dizüri, pelvik ağrı, üretrit, servisit, prostatit veya sistit olabilir. Üretrit, artrit nedeni enterobakter olduğunda bile görülebilir.



Resim 6. Tibia ön yüzde eritema nodosum benzeri lezyonlar (Romatoloji Atlası, Kaşifoğlu T, Kalyoncu U)

İshal gibi gastrointestinal semptomlar ve ağrısız ağız içi ülserler, keratoderma blennorrhagica (Resim 5) ve daha az sıklıkla eritema nodosum (Resim 6) gibi cilt lezyonları, psoriazistekine benzer tırnak değişiklikleri, glans penis veya üretra ağzında ağrısız eritematöz lezyonlar (circinate balanitis), nadir olmakla birlikte kronik hastalığı olanlarda aort yetmezliği gibi kapak lezyonları diğer eklem dışı bulgularıdır.

Laboratuvar ve Görüntüleme

Önceden ya da eşlik eden enfeksiyonun kanıtı, artmış akut faz reaktanları, pozitif HLA-B27 testi, inflamatuvar sinovit, görüntülemelerde sinovit veya entezitle ilişkili anormallikler olabilir.

Laboratuvar bulgular

Geçirilmiş ya da eşlik eden enfeksiyon; dışkı kültürü gibi bazı laboratuvar testleri *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* ve *Yersinia* gibi reaktif artritin klasik nedenleri olan patojenlerden biri ile geçirilen enfeksiyonu doğrulayabilir. Bununla birlikte, çoğu zaman artrit geliştiğinde ishal düzelmiştir ve patojen etken gösterilemeyebilir. İdrar ve genital sürüntü örneklerinde bazen *Chlamydia trachomatis* gösterilebilir. Klinik uygulamada serolojik testlerin çok önemli rolü yoktur. *Yersinia*, *Salmonella*, *Campylobacter* ve *Chlamydia trachomatis* güçlü antikör yanıtlarına neden olur. *Yersinia* ve *Salmonella* ile enfekte bireylerin yarısında serolojik testlerle etken varlığı gösterilebilir.

Akut inflamatuvar yanıt

Eritrosit sedimentasyon hızı ve C reaktif protein gibi akut faz reaktanları çoğu hastada yüksektir.

Genetik yatkınlık

Reaktif artriti de içeren spondiloartrit grubu hastalıklarda HLA-B27 varlığı sağlıklı bireylerden fazladır. Reaktif artrit hastalarının %30-50'de HLA-B27 pozitif beklenir.

İnflamatuvar sinovit

Artrit olan eklemdeki sinovyal sıvı incelendiğinde nötrofil baskın olmak üzere artmış lökosit sayısı vardır. İnflamatuvar karakterde olan sıvının beyaz küre sayısı 2.000-64.000/mm³ arasındadır.

Görüntüleme anormallikleri

Direkt radyografilerde reaktif artrite spesifik bir bulgu yoktur. İnflamatuvar

artrite bağlı eklemde şişlik görülebilir. Topuk ağrısı olan bireylerde kalkaneusta dikenimsi lezyonlar görülebilir. Radyografik sakroiliit bildirilen olgular vardır. Kronik eklem sorunu olan hastalarda entezit, sinovit ve sakroiliit varlığını gösterebilmek için ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntülemekten faydalanılabilir.

Tanı

Reaktif artrit tanısı klinik bulguların iyi değerlendirilmesi ve olası diğer nedenlerin dışlanması ile konulur. Kesin bir tanı ölçütü yoktur. Çoğunlukla aşağıdakilerden üçünü gösteren hastalarda düşünülür:

Karakteristik kas-iskelet sistemi bulguları:

Çoğunlukla alt ekstremitte asimetrik oligoartrit, entezit, daktilit ve inflamatuvar bel ağrısı kombinasyonu şeklindedir.

Öncesinde geçirilmiş eklem dışı

enfeksiyonun kanıtı: Geçirilmiş ishal ya da üretrit öyküsü ile kendini belli eder. Üretrit veya sessiz üretrit varlığında klamidya varlığı nükleik asit amplifikasyonu ile doğrulanabilir. İshali düzelen hastalarda dışkı kültürü gerekli değildir.

Etken patojen tanımlanamasa da reaktif artrit dışlanamaz. İyi planlanmış kontrollü çalışmalarda bile hastaların ancak %50'sinde etken gösterilebilmiştir. Bu durumda tanıda hastanın öyküsü önem kazanır.

Kas iskelet sistemi bulguları için farklı bir nedenin gösterilememesi:

Benzer klinik bulgular diğer SPA formlarının yanı sıra kristal kaynaklı artrit, romatoid artrit, psoriatik artrit ve sistemik lupus eritematozus artrit nedenli olabilir. Alternatif nedenlere yönelik iyi alınmış

bir öykü ve gerekli laboratuvar testlerinin istenmesi gerekebilir.

Reaktif artrit paterninde yeni başlamış artrit olan ve olası diğer nedenlerin dışlandığı hastaların %40'ında neden reaktif artrit olabilir.

Tipik kas iskelet bulgularının olduğu ve diğer nedenlerin dışlandığı hastalarda, enterit tablosu eşlik ediyor ve uygun ajanlar için kültür pozitif ise neden büyük olasılıkla reaktif artrit (%90).

Tipik kas-iskelet bulgularının olduğu ve diğer nedenlerin dışlandığı hastalarda, öncesinde semptomatik *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonu varlığında yine büyük bir olasılıkla neden reaktif artrit. Hastada semptomatik bir *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonu yok ancak idrarda *Chlamydia trachomatis* tespit edilmişse reaktif artrit olasılığı %60 civarındadır.

Tanısal değerlendirme: Reaktif artrit şüphesi olan bir hastada tanısal değerlendirme, ortaya çıkan semptomlara ve olası bulaşıcı etiyolojiye bağlıdır. Çoğu hastada aşağıdakilerin yapılması önerilir:

Kapsamlı bir öykü, fizik muayene. Öykü özellikle reaktif artrit karakteristik kas-iskelet bulgularını olası diğer nedenlerden ayırmaya, bunu yanı sıra ishal ve üretrit varlığını sorgulamaya yönelik olmalıdır.

Fizik muayene, ekstremiteler ve parmakların yanı sıra topuklar ve omurgayı da içermelidir. Cilt ve tırnak bulgularının dikkatli değerlendirilmesi psoriatik artrit gibi olası nedenleri dışlamak açısından önemlidir.

Etkilenen eklem ve entez alanların direkt radyografisi gerekebilir. Gerekirse sakroiliak radyografi de çekilmelidir. Radyografide şüphe varsa sakroiliak eklemlerin MRG incelemesi gerekebilir.

Öykü ve bulgulara dayanarak ilave testler istenebilir: Eklemde efüzyonu olan hastalarda, sıvının beyaz küre içeriği, kristal varlığı, septik artrit dışlamak amacıyla Gram boyama ve kültür için örnek alınabilir. Reaktif artritli hastaların rutin klinik incelemelerinde eklem sıvısında olası patojenler için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılması gerekli değildir.

İshal süren hastalarda *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* ve *Yersinia* için dışkı kültürü yapılabilir. Enterik patojenler için serolojik testler bu testlerin sınırlı özgüllüğü için gerekli değildir.

Gastrointestinal ya da genitoüriner semptomları olmayan ancak *Chlamydia trachomatis* enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda ilk idrar ve vajinal sürüntü örneği alınıp *Chlamydia* için nükleik asit amplifikasyon testleri uygulanabilir.

Tanıda destek olabilecek ek başka testler istenebilir: Akut faz yanıtını gösteren testler ve diğer sistemik hastalıkların dışlanması ve tedavi verilmesinden önce sorun olmadığını görmek için tam kan sayımı, serum kreatinin ve karaciğer enzim testleri görülebilir.

HLA-B27 testi reaktif artrit hastaların %30-50'sinde pozitifdir. Diğer SPA formlarından olmasa bile artrit diğer nedenlerini dışlama açısından faydalı olabilir. Ancak negatif olması tanıyı dışlatmaz.

Eğer romatoid artrit şüphesi varsa romatoid faktör ve anti CCP testleri istenebilir. Reaktif artritte negatif olması beklenir. Romatoid artrit için ise her bir test %80 pozitif beklenir.

Ayırıcı Tanı

Akut başlangıçlı mono veya oligoartrit sebebi pek çok hastalık olabilir. Reaktif artrit yanı sıra kristale bağlı artritler, septik artrit, diğer SPA grubu hastalıklar bunlar arasında yer alır. Artrit ile ilişkili olabilecek önceki enfeksiyonun varlığı ve artrit paterni reaktif artriti tanımamız konusunda yardımcı olur.

Monoartrite yol açabilecek hastalıkları dışlamak için eklem sıvısının incelenmesi faydalı bir girişim olacaktır.

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları veya Behçet hastalığı benzer artrit tablosuna yol açabilir. Öyküde bu hastalıklara ait klinik özellikler sorgulanmalıdır.

Mesane kanseri nedeniyle BCG uygulanan hastaların %1-2'sinde, alt ekstremité ağırlıklı oligoartrit tablosu gelişebilir. Bu nedenle öyküde buna dikkat edilmelidir.

SPA grubu diğer hastalıklar benzer artrit paternine yol açabilir. Psoriasis başta olmak üzere bu grup hastalıklar açısından dikkatli bir sorgulama gerekir.

Tedavi

Genitoüriner enfeksiyonu olanlarda artriti tetikleyen enfeksiyonun tedavisi önemlidir. Bunun yanı sıra semptomatik eklem hastalığı olanlarda artrit ve ilişkili periartiküler durumlar tedavi edilmelidir. Eklem dışı bulguların tedavisi için ek önlemler gerekebilir.

Enfeksiyonun Tedavisi: Artritin tedavisinde antibiyotiklerin yeri yoktur. Nacak devam eden enfeksiyon varlığında veya potansiyel patojen mikroorganizmaların taşınmasına ait kanıt varsa, altta yatan enfeksiyon tedavi edilebilir. Kronik artrit tedavisinde ise antibiyotiklerin rolü belirsizdir.

Enterik enfeksiyonlar- Genel olarak, antibiyotikler komplike olmayan enterik enfeksiyonlar için gerekli değildir, ancak aktif enterik enfeksiyonları olan bazı hastalar, komorbiditelerine ve spesifik organizmaya bağlı olarak tedavi gerektirebilir. Örneğin şiddeti gastrointestinal hastalığı olanlar, yaşlı ve bağışıklık sistemi baskılanmış olanlar için tedavi düşünülebilir. Ancak enterik bakterilerin neden olduğu kronik reaktif artritli hastalarda, mevcut kanıtlar uzun süreli antibiyotik kullanımını desteklemez.

Genitoüriner sistem enfeksiyonları:

Enteritli hastaların çoğunun aksine, genitoüriner sistemin akut Chlamydia trachomatis enfeksiyonu olan hastalar ve cinsel partnerleri, genital sistemin klamidy enfeksiyonu için standart bir antimikrobiyal tedavi almalıdır. Klamidy kaynaklı artrit öyküsü olan hastalar, artrit veya genitoüriner semptomlar tekrarlanırsa, tekrarlayan genitoüriner enfeksiyon açısından değerlendirilmeli ve klamidy enfeksiyonu testi pozitifse yeniden antibiyotiklerle tedavi edilmelidir. Enfeksiyonun antibiyotikle tedavisi, sadece tekrarlayan genitoüriner sistem semptomları olan hastalarda artrit tekrarlarını önleyebilir

Artritin tedavisi: Artritin antiinflamatuvar ajanlar ve immünosupresifler ile tedavisi iki aşamaya ayrılabilir. Akut reaktif artritin

tedavisi ve altı aydan uzun süreli hastalığı olan kronik artrit tedavisi.

Hastaların büyük çoğunluğunda artrit kendini sınırlar ve eklem hasarı nadirdir. Bu nedenle ilk hedef artritin semptomatik olarak rahatlatılmasıdır. Reaktif artrit tedavisi ile ilişkili çalışmaların azlığı göz önüne alındığında, tedavi diğer SPA grubu hastalıklara benzer şekilde planlanabilir. Hastalık aktivitesi, etkilenen eklem sayısı, entezit varlığı gibi faktörler tedaviyi şekillendirir. Tedavi aktivitesini değerlendirmeye yönelik spesifik bir indeks maalesef yoktur.

Akut reaktif artrit: Genel tedavi yaklaşımımız nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİ) ile tedaviye başlamak, NSAİ dirençli hastalarda eklem içi veya sistemik glukokortikoid tedavisi vermek yönündedir.

Başlangıç tedavisi: Gastrointestinal kanama öyküsü, NSAİ alerjisi, kardiyovasküler hastalık ve bozulmuş böbrek fonksiyonları gibi durumlar yoksa, antiinflatuar dozda NSAİ'ler ilk seçenek olmalıdır. Ağrı ve inflamasyonu kontrol etmek için maksimum antiinflatuar dozun en az iki hafta denenmesi gerekir. NSAİ'lere yanıt bireysel farklılık gösterebileceği için birden fazla NSAİ denenmesi gerekebilir.³ NSAİ'ler hastalık seyrini etkilemekten çok semptomatik rahatlama sağlar. Hastalık pek çok hastada kendini sınırlayıcı özellik gösterdiğinden, tedavi başlangıcında hastalık modifiye edici ilaçlar (DMARD) gerekmecektir. NSAİ verilen hastalar olası istenmeyen etkiler açısından uyarılmalı ve izlenmelidir. Bu tedaviler başlanan hastalarda iki ay ve daha sonra altı ayda bir tam kan sayımı, böbrek fonksiyonları ve karaciğer transaminaz testleri bakılmalıdır.

NSAİ'lere yetersiz yanıt olanlarda, eklem içi glukokortikoid uygulaması veya oral glukokortikoidler düşünülebilir. Oligo veya monoartriti olan hastalarda eklem içi glukokortikoid uygulaması faydalı olabilir. Diz gibi büyük bir eklem için 40 mg triamsionolon asetonid veya eşdeğeri diğer glukokortikoidler uygulandığında belirgin klinik fayda sağlarlar. Böylece oral glukokortikoid veya sistemik DMARD uygulamasının istenmeyen etkilerinden de kaçınılmış olur.

NSAİ veya eklem içi glukokortikoid uygulamasına yanıtsız hastalarda veya çok sayıda eklemde artriti olan hastalarda düşük-orta doz glukokortikoidler (prednizolon 20 mg veya eşdeğeri diğer glukokortikoidler) tedaviye eklenebilir. Klinik düzelmeyi takiben kademeli doz azaltımı yapılmalıdır. Glukokortikoidlerin etkili kullanılması DMARD gereksinimini en aza indirmesi açısından önemlidir.

NSAİ ve glukokortikoidlere yetersiz yanıtı olanlar: DMARD tedavisi düşünülmelidir. DMARD tedavisi başlanması hastalık aktivitesi, eşlik eden komorbid hastalıkların varlığı, glukokortikoid tedavinin azaltılmasında yetersizlik gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. NSAİ ve glukokortikoid tedavisinden sonra ne zaman başlanacağı konusunda fikir birliği yoktur. Genel olarak, toplam dört hafta boyunca en az iki farklı NSAİ'ye yeterince yanıt vermeyen ve üç ila altı aydan daha uzun süre 7.5 mg'dan fazla prednizon veya eşdeğeri ile sürekli tedavi gerektiren hastalarda DMARD kullanımı önerilmektedir.

Kronik reaktif artrit, NSAİ veya oral glukokortikoid tedavisine rağmen altı

aydan uzun süreli reaktif artriti olan hastalar olarak tanımlanabilir. Öncelikle sülfosalazin ve metotreksat gibi biyolojik olmayan DMARD'lar düşünülmelidir. Biyolojik olmayan DMARD'a dirençli olan hastalarda TNF inhibitörü bir ajan kullanılabilir.⁴ Bu ajanların reaktif artritte kullanımı için klinik deneyimimiz kanıt oluşturur. Non biyolojik DMARD'ların kullanımına hasta remisyona girdikten sonra 3-6 ay daha devam ettikten sonra kesilebilir. Bir non biyolojik DMARD'a direnci olan hastada ikinci bir non biyolojik DMARD veya TNF inhibitörü ajan verilmesi hekimin tecrübesi ile ilişkilidir. Tekrarlayan reaktif artrit vakasında önceden fayda gördüğü DMARD'ın seçilmesi uygun olur.

Eklem dışı klinik bulguların tedavisi: Göz tutulumu yanı sıra bazen cilt ve mukoza belirtileri için de ek tedavi gerekebilir. Göz ağrısı, görme bozukluğu veya anormal göz bulguları olan hastalar oftalmolojik değerlendirme için yönlendirilmelidir, çünkü üveit olup olmadığını belirlemek için bir yarık lamba muayenesi gerekebilir. Konjonktivit ve ön üveitin ayrımı yapıldıktan sonra buna uygun ajanlarla tedavi edilmelidir.

Cilt ve mukoza belirtileri çok belirgin olmayan hastalarda ek tedavi gerekmebilir. Oral ülseri olanlarda semptomatik tedavi ve bazı hastalarda topikal glukokortikoid tedavinin faydası olabilir. Hafif ve orta dereceli keratoderma blennorrhagica olan hastalarda topikal steroidlerin faydası olacaktır. Daha şiddetli keratoderma blennorrhagica olan ve topikal ilaçlara yanıt vermeyen hastalarda metotreksat veya TNF inhibitörü gibi sistemik DMARD'lar gerekebilir.

Prognoz

Tipik hastalık süresi 3-5 aydır. Çoğu hasta 6-12 ay içinde tamamen iyileşir. Ancak %15-20 hastada kronik kalıcı artrit gelişir. Kronik reaktif artritle hastaların bir kısmı takipte diğer SPA grubu hastalıkların özelliklerini kazanabilir. HLA-B27 pozitifliği kronik spondiloartropati gelişmesi açısından bir risk faktörü olabilir. Postenfeksiyöz artrit, üretrit ve konjonktivit triadlı hastalar da daha kötü prognoza sahip olabilir.⁵

Kaynaklar

1. Arthritis associated with Yersinia enterocolitica infection. Ahvonen P, Sievers K, Aho K. Acta Rheumatol Scand. 1969;15(3):232.
2. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry (REGISPONSER) extended report. Collantes E, Zarco P, Muñoz E et al. Rheumatology (Oxford). 2007;46(8):1309.
3. Reactive arthritis. Hannu T. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011;25(3):347.
4. Treatment of reactive arthritis with biological agents: a review. Zeng H, Luo B, Zhang Y, Xie Z, Ye Z. Biosci Rep. 2020;40(2).
5. The chronicity of symptoms and disability in Reiter's syndrome. An analysis of 131 consecutive patients. Fox R, Calin A, Gerber RC, Gibson D. Ann Intern Med. 1979 Aug;91(2):190-3.
6. Reactive arthritis. David T Yu, Van Tubergen A. Uptodate.



Doç. Dr.
Sait Burak Erer

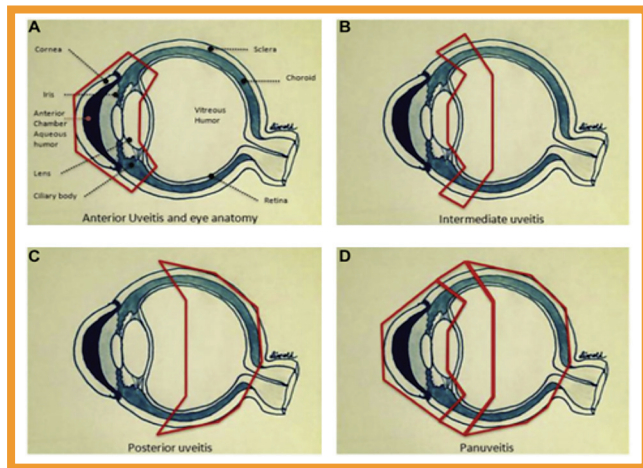
Spondiloartritler ve Üveit

Uvea gözün orta tabakası olup dışta sklera ve iç tarafta retina bölümleri arasında yer almaktadır. Uveanın inflamasyonu “üveit” olarak tanımlanmaktadır. Uvea önde iris, ortada siliyer cisim ve arkada koroidden oluşmaktadır. Standardize edilmiş üveit isimlendirme kriterlerine göre üveit, inflamasyonun geliştiği anatomik lokalizasyona göre; ön (anterior), intermediate, arka (posterior) ya da tüm üvea bölümlerinin tutulması olarak adlandırılan panüveit olarak sınıflandırılmaktadır. Ön üveitte inflamasyon sadece ön kamarada bulunurken (iritis, iridosiklit ve ön siklit), intermediate üveitte vitreusun inflamasyonu (pars planit ve arka siklit) ve arka üveitte ise koroid veya retinanın inflamasyonu (koroidit, korioretinit, retinokoroidit, retinit veya nöroretinit) gözlenir. Panüveitte ise ön kamara, vitreus, koroid ve retinanın tümüyle etkilendiği inflamasyon bulunur (Şekil 1). Ani başlayan ya da üç aydan kısa sürede sonlanan üveit “akut”

olarak tanımlanırken, tedavi altında olmadan üveit aktivitesinin görülmediği ancak 3 aydan uzun periyotlarda ataklar halinde tekrarlayan üveit “rekürren” olarak adlandırılmaktadır. Tedavi sonlandırıldıktan sonra 3 aydan daha kısa sürede nükseden üveitler ise “kronik” olarak tanımlanmaktadır. Ön kamarada hücre saptanmadığında hastalık inaktif kabul edilmektedir.¹

Üveit semptomları

Gözün ön segmentinin inflamasyonunda hastaların başlıca şikayetleri ağrı, ışıktan rahatsız olma (fotofobi), kırmızı göz ve sulanmadır. Akut ön üveitlerde ve kronik üveitlerin seyrinde akut alevlenmeler olduğunda bu semptomlar belirgindir. Ancak sinsi başlangıçlı kronik ön üveitlerde ciddi komplikasyonlar gelişene kadar hasta asemptomatik kalabilir. Ağrı, fotofobi ve sulanma trigeminal sinirin irritasyonundan kaynaklanır. Işık karşısında hastanın ağrısı artar. Ön kamaradaki yoğun lökosit infiltrasyonu hipopyon oluşumuna, yani yer çekimi ile altta birikerek seviye yapmasına yol açabilir (Şekil 2).

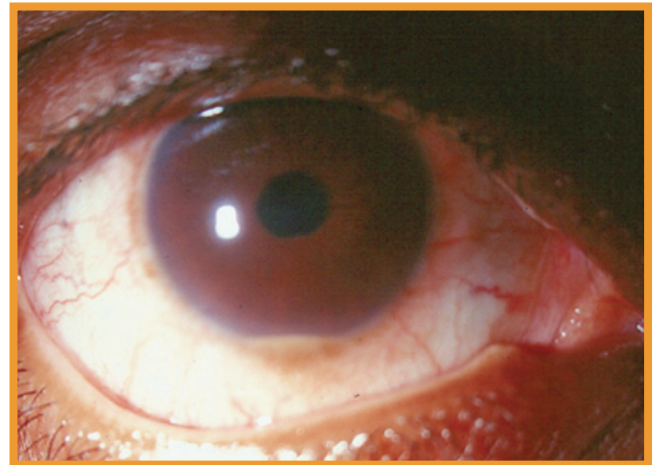


Şekil 1. Üveitin anatomik tutulum şekline göre adlandırılması (Sharma SM, Jackson D, Uveitis and spondyloarthropathies, Best Practice & Research Clinical Rheumatology (2018) makalesinden alınmıştır).

Gözün arka segmentinin inflamasyonunda görme ile ilgili şikayetler ön plandadır. Görme keskinliğinde azalma, sisli görme, uçan cisimler, lekeler gibi şikayetler olur. Görme keskinliğinde azalma, optik diskin iltihabı, arka kutupta yer alan bir retinit/retinokoroidit odağı, makula ödemi ve/veya ortam bulanıklığından kaynaklanabilir. Vitreus içine dökülen iltihap hücreleri ve kondanse fibriller, opasiteler ve bantlar hasta tarafından uçan cisimler veya örümcek ağları şeklinde algılanır.

Spondiloartropatiler ve Üveit

Spondiloartropatiler (SpA) klinik, patolojik, radyolojik, immünolojik ve genetik benzer özellikleri paylaşan inflamatuvar hastalıklar grubudur. Bu hastalık grubu içerisinde ankilozan spondilit (AS) reaktif artrit, psoriatik artrit (PsA), inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) ve farklılaşmamış spondiloartropatiler yer almaktadır. Üveit, SpA'nın en sık görülen eklem dışı tutulum şeklidir² HLA-B27 pozitif ve sakroiliiti olan ve hastalık süresi 10 yıl üzerinde bulunan kişilerde üveit çok daha sık görülebilmektedir.³



Şekil 2. Hipopyonun eşlik ettiği bir akut ön üveit olgusu.

AS ve reaktif artrit gibi spondiloartritler, Kuzey Amerika ve Avrupa'da görülen üveit ile ilişkili en yaygın sistemik immün bozukluklardır.⁴ HLA-B27 ile ilişkili bu bozukluklardan herhangi birine sahip hastaların %20-40'ında ani başlangıçlı anterior üveit gelişir. Üveitin ortaya çıkması, genellikle sistemik hastalığın varlığını düşündüren bir bulgu olarak değerlendirilmektedir. Bir çalışmada, akut anterior üveit nedeniyle oftalmoloji acil servisine başvuran ve daha önceden tanı konulmuş bir hastalığı olmayan hastaların %41.6'sında ASAS kriterlerine göre SpA olduğu ve bu hastaların yaklaşık %90'ında HLA-B27 pozitif saptandığı bildirilmiştir.⁵ SpA ile ilişkili üveit, erkeklerde kadınlara göre iki kat daha yaygındır.

SpA ile ilişkili üveit tipik olarak tek taraflıdır ve başlangıcından itibaren üç ay içinde düzelme eğilimindedir. Nüksler yaygındır ve diğer gözde de tekrarlayabilir. Bu üveit formunun prognozu genellikle mükemmeldir.

Uzun takip içeren çalışmalarda üveit görülme sıklığı daha da artmaktadır. AS'de üveit gelişimi ile eklem aktivite şiddeti ya da alevlenmesi arasında herhangi bir korelasyon gösterilememiştir.

İBH'sı olan hastaların kabaca %2-5'inde⁶⁻¹⁰ ve PsA'lı hastaların yaklaşık %7'sinde üveit görülebilmektedir.^{11,12} Göz tutulumu Crohn hastalığında daha sık görülmekte olup hastaların yaklaşık %4-10'unda üveit gelişebilmektedir.¹³ Üveit, İBH tanısından önce ya da sonra ortaya çıkabileceği gibi, kolit, ileokolit veya ekstraintestinal bulguları olan hastalarda daha sık gözlemlenmektedir.¹⁴ Üveit, İBH'li vakaların yaklaşık %45'inde HLA-B27 ile ilişkilidir.

Özellikle HLA-B27 pozitif olan reaktif artritli hastaların en az % 5'inde akut anterior üveit görülebileceği bildirilmiştir.¹⁵

AS ile ilişkili üveit, erkekleri kadınlara göre biraz daha sık etkilerken,¹⁶ İBH ile ilişkili üveit genellikle kadınlarda daha sık görülür.¹⁷ PsA'da sınırlı sayıdaki deneyime dayanarak yapılan gözlemlere göre, aksiyel tutulumlu hastalarda üveit gelişimi daha çok erkeklerde görülürken, periferik eklem tutulumlu hastalarda gözlenen üveit daha çok kadınlarda ortaya çıkmaktadır.¹⁷ Ancak İBH veya PsA'da görülen üveitin fenotipik özellikleri, sayıların AS'ye nispeten daha az olmasına bağlı olarak daha kısıtlı şekilde tanımlanmıştır. Ancak genel olarak İBH ve PsA'da görülen üveit benzer özellikler göstermektedir.^{17,18} Üveitin fenotipi bimodal bir dağılım göstermektedir. Üveit gelişen hastaların yarısında HLA-B27 pozitif saptanmaktadır.

Hem PsA hem de İBH'de görülen üveit AS ve reaktif artrit ile ilişkili üveitin aksine, sıklıkla bilateraldir, bazen lensin arkasını etkileyen vitrit şeklinde ortaya çıkabilir. Başlangıçta sinsi, süre olarak kroniktir ve kadınlarda erkeklerden daha yaygındır.^{19,20} Üveit ve İBH'li hastaların yaklaşık %75'inde, aksiyel ve/veya periferik artrit gözlenir. Bir seride 17 hastanın 10'unda, üveitin İBH belirtilerinden çok daha önce ortaya çıktığı bildirilmiştir.¹⁹

Bu hastaların bazılarında HLA-B27 pozitif saptanmaktadır ve bu bireylerin hastalıkları çok daha kalıcı olma eğiliminde olup, katarakt veya glokom gibi komplikasyonların görülme sıklığı da çok daha fazladır. Birkaç çalışmada, yatkınlığı etkileyen genetik lokusları tanımlanmıştır. Bu çalışmalarda HLA-B27'ye ek olarak

IL23R'deki polimorfizmler gibi birkaç genetik faktörün AS'de gelişen üveite, artrit gelişiminden bağımsız olarak etki edebileceği bildirilmiştir.^{21,22} Ancak PsA ya da İBH'de bu konuda daha az hasta görülməsi nedeniyle üveit ile ilişkili olabilecek genetik nedenlere ait çalışma henüz gerçekleştirilememiştir.

İnflamatuvar bel ağrısı veya eklem semptomları olmayan ve herhangi bir SpA teşhisi konulmamış, özellikle HLA-B27 pozitif olan tekrarlayan ön üveitli hastalarda inkomplet SpA olabileceği her zaman akılda tutulmalıdır. Nitekim, tekrarlayan ön üveitli olan ancak SpA'ya ait herhangi başka bir klinik semptomu bulunmayan hastalarda eklem ultrasonografisi ile yapılan gözlemsel bir çalışmada, tekrarlayan ön üveit ile tendon ve entez bölgesinde inflamasyon varlığı arasında kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir.²³

İspanya'da romatologlar ve oftalmologlar tarafından yapılan geniş bir ortak çalışmada HLA-B27 pozitif olan akut anterior üveitli hastaların yaklaşık %90'ının, aksiyal veya periferik SpA tanısı koymak için öykü ve incelemede yeterli ek özelliklere sahip olduğunu ortaya koymuştur.²⁴ HLA-B27 negatif olan hastaların yaklaşık %30'una da SpA tanısı konulabilir. Bu nedenle akut üveit tanısı ile yönlendirilen hastaların SpA açısından dikkatli şekilde sorgulanması ve gerekli testlerin istenmesi tanı koyma açısından oldukça önem taşımaktadır.

Üveit tedavisi ve önlenmesi

Üveit tedavisi oldukça karmaşık yaklaşımları gerektirmekle birlikte, anterior üveit genellikle topikal ajanlar ile başarılı şekilde tedavi edilebilmektedir.

Tedavi planlamasında hastalığın anatomik tutulum bölgesi, şiddeti ve hastanın altta yatan tanısı ve eşlik eden diğer hastalıklarının varlığı oldukça önem taşımaktadır.

Bu tedavi kapsamında kortikosteroidler ile birlikte posterior sineşiyi önleyen ve siliyer kas spazmını azaltan sikloplejik ve midriyatik damlalar kullanılmaktadır. Ani gelişen, çok şiddetli ve tek taraflı üveitlerde başlangıç tedavisi olarak lokal kortikosteroid uygulamaları ya da kısa süreli oral steroid kullanımı tercih edilebilir. İki taraflı veya lensin posteriorunu etkileyen bir üveit tablosu ek zorluklar çıkarabilir. Bu durumda oral steroid kullanımı yanında metotreksat gibi bir ajan ile immünosupresyon yapılması ya da nadiren bir TNF inhibitörünün kullanılması gerekli olabilir. Nitekim bir TNF-alfa inhibitörü olan adalimumab, VISUAL I ve II çalışma sonuçları doğrultusunda enfeksiyöz olmayan üveitlerin tedavisinde kullanımı onaylanan ilk biyolojik ilaç olmuştur.^{25,26}

SpA'lı hastalarda üveit gelişimini önlemek amacıyla çok çeşitli stratejiler denenmiştir. AS hastalarında en yoğun uygulanan strateji bir anti TNF ilacının kullanılmasıdır. Etanersept, adalimumab, sertolizumab veya infliksimabın, sıklıkla akut anterior üveit ile ilişkili bir hastalık olan ankilozan spondilitli hastalarda göz iltihabı gelişme riskini azalttığı görülmektedir.²⁷⁻²⁹ TNF inhibisyonu genel olarak etkili kabul edilmekle birlikte, bazı anektodal veriler üveit gelişimini önlemede özellikle monoklonal antikorların reseptör blokörlerine nispeten daha etkili olabileceklerini göstermektedir.³⁰

TNF inhibitörlerinden başka, daha az maliyet ve riski olduğu düşünülen sulfasalazine,^{31,32} metotreksat³³ ve hatta oral steroid dışı antiinflamatuvar ilaçların³⁴ da özellikle HLA-B27 pozitif SpA'lı hastalarda üveit ataklarının sıklığını ya da şiddetini azaltabilecekleri bildirilmiştir.

Sonuç olarak, üveit, SpA'nın klinik spektrumunda önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Üveit SpA'ların sık görülen bir eklem dışı manifestasyonu olup, daha çok anterior üveit olarak ortaya çıkmakla birlikte, bazen klinik tablonun başlangıç bulgusu olarak görülebilir. Tanı ve tedavi sürecinin oftalmolog ve romatologların yakın çalışmasıyla birlikte sürdürülmesi en doğru yaklaşım olacaktır. Biyolojik ajanların tedavide kullanılmaya başlamasıyla çok daha başarılı ve etkin tedavilerin yapılması mümkün olabilmektedir. Bu alanda ortaya konan her gelişmenin tedavi sürecine olumlu katkı sağlaması beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Jabs DA, et al. Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. Am J Ophthalmol 2005;140:509-16.
2. Rosenbaum J, et al. Management of comorbidities in ankylosing spondylitis. Am J Med Sci 2012;343(5):364-366.
3. Zeboulon N, et al. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. Ann Rheum Dis 2008; 67(7):955-959.
4. Rosenbaum JT. Acute anterior uveitis and spondyloarthropathies. Rheum Dis Clin North Am 1992; 18:143.
5. Haroon M, et al. A novel evidence-based detection of undiagnosed spondyloarthritis in patients presenting with acute anterior uveitis: the DUET (Dublin Uveitis Evaluation Tool). Ann Rheum Dis 2015; 74:1990.
6. Wright R, et al. Abnormalities of the sacro-iliac joints and uveitis in ulcerative colitis. Q J Med 1965; 34:229-236
7. Greenstein AJ, et al. The extraintestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. Medicine (Baltimore) 1976; 55(5):401-412.
8. Yilmaz S, et al. The prevalence of ocular involvement in patients with inflammatory bowel disease. Int J Colorectal Dis 2007; 22(9):1027-1030.
9. Lanna CC, et al. A cross-sectional study of 130 Brazilian patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: analysis of articular and ophthalmologic manifestations. Clin Rheumatol 27(4): 503-509.
10. Felekis T, et al. (2009) Spectrum and frequency of ophthalmologic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a prospective single-center study. Inflamm Bowel Dis 15(1):29-34
11. Niccoli L, Nannini C, Cassara E et al (2012) Frequency of iridocyclitis in patients with early psoriatic arthritis: a prospective, follow up study. Int J Rheum Dis 15(4):414-418.
12. Lambert JR, Wright V (1976) Eye inflammation in psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 35:354-356
13. Mintz R, Feller ER, Bahr RL, Shah SA. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2004;10:135-9.
14. Petrelli EA, McKinley M, Troncale FJ. Ocular manifestations of inflammatory bowel disease. Ann Ophthalmol 1982;14:356-60.
15. Bănicioiu-Covei S, Vreju AF, Ciurea PL. Correlations between infection patterns and eye damage in reactive arthritis. Rom J Morphol Embryol 2019;60:601-4.
16. Rosenbaum JT (1989) Characterization of uveitis associated with spondyloarthritis. J Rheumatol 16(6):792-796.
17. Lyons JL, Rosenbaum JT (1997) Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. Arch Ophthalmol 115:61-64.
18. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT (2000) Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 59(1):67-70.
19. Lyons JL, Rosenbaum JT. Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthropathy. Arch Ophthalmol 1997; 115:61.
20. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis 2000; 59:67.

21. Robinson PC, Claushuis TA, Cortes A et al (2015) Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in associations observed with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 67(1):140-151
22. Martin TM, Zhang G, Luo J et al (2005) A locus on chromosome 9p predisposes to a specific disease manifestation, acute anterior uveitis, in ankylosing spondylitis, a genetically complex, multisystem, inflammatory disease. *Arthritis Rheum* 52(1):269-274.
23. Muñoz-Fernández S, de Miguel E, Cobo-Ibáñez T, et al. Enthesis inflammation in recurrent acute anterior uveitis without spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1985.
24. Juanola X, Loza Santamaría E, Cordero-Coma M, SENTINEL Working Group. Description and Prevalence of Spondyloarthritis in Patients with Anterior Uveitis: The SENTINEL Interdisciplinary Collaborative Project. *Ophthalmology* 2016; 123:1632.
25. Nguyen QD, Merrill PT, Jaffe GJ, Dick AD, Kurup SK, Sheppard J, et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): A multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:1183-92.
26. Jaffe GJ, Dick AD, Brézin AP, Nguyen QD, Thorne JE, Kestelyn P, et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med* 2016;375:932-43.
27. Braun J, Baraliakos X, Listing J, Sieper J (2005) Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 52(8):2447-2451.
28. Wendling D, Paccou J, Berthelot JM et al (2011) New onset of uveitis during anti-tumor necrosis factor treatment for rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 41(3):503-510.
29. Rudwaleit M, Rodevand E, Holck P et al (2009) Adalimumab effectively reduces the rate of anterior uveitis flares in patients with active ankylosing spondylitis: results of a prospective open-label study. *Ann Rheum Dis* 68(5):696-701
30. Galor A, Perez V, Hammel J, Lowder C (2006) Differential effectiveness of etanercept and infliximab in the treatment of ocular inflammation. *Ophthalmology* 113(12):2137-2323.
31. Munoz-Fernandez S, Hidalgo V, Fernandez-Melon J et al (2003) Sulfasalazine reduces the number of flares of acute anterior uveitis over a one-year period. *J Rheumatol* 30(6):1277-1279.
32. Benitez-Del-Castillo JM, Garcia-Sanchez J, Iradier T, Bañares A. Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis. *Eye (Lond)* 2000; 14 (Pt 3A):340.
33. Munoz-Fernandez S, Garcia-Aparicio AM, Hidalgo MV et al (2009) Methotrexate: an option for preventing the recurrence of acute anterior uveitis. *Eye (Lond)* 23(5):1130-1133.
34. Levinson RD, Rosenbaum JT (2010) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for prophylaxis of acute anterior uveitis. *Ocul Immunol Inflamm* 18(2):69-71.



Prof. Dr.
Yavuz Pehlivan

İnflamatuvar Bağırsak Hastalığıyla İlişkili Artrit (Enteropatik Artrit)

Özet

Enteropatik artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıklarına sekonder gelişen artrit için kullanılmakta olup inflamatuvar bağırsak hastalıklarının en sık ekstraintestinal bulgusudur. Hastaların yaklaşık 1/4'ünde görülebilmektedir. Hastalığın patogenezinde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Periferik ve aksiyel eklemleri etkileyebilmektedir. Hastaları değerlendirirken ASAS aksiyel ve periferik sınıflama kriterleri kullanılmaktadır. Tedavide NSAİİ'leri kullanırken intestinal aktivasyon yapabileceği unutulmamalıdır. Özellikle periferik eklem tutulumu olan hastalarda konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar ve düşük doz steroidler tercih edilebilir. Klasik tedaviye dirençli ya da yan etki gelişen hastalarda biyolojik tedavi olarak anti TNF ilaçlar tercih edilebilir.

Olgu Sunumu

Elli beş yaşında erkek hasta. Bel-kalça ağrısı, zaman zaman da her iki dizinde ağrısı olan hasta ağrılarının artması nedeniyle romatoloji polikliniğine başvurdu. Yıllardır olan, son 6 ayda artan bel, kalça ağrısı, bilateral ayaklarında, ayak bileklerinde ve dizlerinde ağrı, şişlik şikayetleri mevcuttu. Ağrı sinsi başlamış ve ilerleyici bir şekilde artmış, sürekli tarzda, derinden gelen, rahatsız edici özellikteymiş. Sıklıkla sabaha karşı ağrı ile uyandığını ve özellikle sabahları ağrısının daha fazla olduğunu, ancak hareket edince de ağrılarının azalmadığını aksine daha da arttığını belirtti. Sistem sorgularında ateş ve kilo kaybı olmayan hastanın belirgin halsizlik ve yorgunluk şikayeti vardı. Raynaud fenomeni, ağız-göz kuruluğu, fotosensitivite, malar raş, oral aft, genital ülser, göz bulgusu yoktu. Ancak ayak parmak eklemlerinde ağrı, şişlik, topuk ağrısı ve kanlı dışkılama şikayetleri vardı. Sigara ve alkol kullanmadığını belirtti. Özgeçmişinde; splenektomi (1987), sağ kalça protezi (2005) ve hemoroid/fistül nedeni ile operasyon (2014) mevcuttu. Soy geçmesinde; sedef, inflamatuvar bağırsak hastalığı veya bilinen romatizmal hastalık yoktu. Fizik muayenesinde; genel durumu iyi, şuuru açık, koopere, oryante olduğu belirlendi. Vücut ısı: 36.9°C, kan basıncı 100/60 mmHg, nabız 110/dk, solunum, dolaşım ve abdomen muayenesi doğaldı ve organomegali yoktu. İskelet sistemi muayenesinde; her iki MTP hassas, her iki diz şiş, ayak bileklerinde hassasiyet mevcuttu. Kalça eklem açıklığı normal, iki taraflı FABERE ve FADIR manevraları normaldi. Sakroiliak eklem kompresyon testi negatif olan hastanın sırtta püstüler döküntüsü vardı. Laboratuvar bulguları: Tam kan sayımı; beyaz küre $12.6 \times 10^3/\mu\text{L}$,

hemoglobin 5.5 g/dL, hematokrit %17.7, MCV 63 fL, trombosit $1.100 \times 10^3/\mu\text{L}$. Kan biyokimyası; glukoz 90 mg/dL, üre 37 mg/dL, kreatinin 0.8 mg/dL, aspartat transaminaz 12 U/L, alanin transaminaz 18 U/L, laktat dehidrogenaz 239 U/L, alkalen fosfataz 72 U/L, total protein 6.6 g/dL, albumin 3.2 g/dL, kalsiyum 8.6 mg/dL, sodyum 141 mmol/L, potasyum 4.7 mmol/L, klor 102 mmol/L, eritrosit sedimentasyon hızı 120 mm/saat, C-reaktif protein 6.1 mg/dL, anti-CCP negatif, ANA negatif, HLA-B27 negatif, TSH 0.44, HBsAg negatif, anti-HBs pozitif, anti-HCV negatif, HIV Ag/Ab negatifti. Sakroiliak grafi normaldi. Semptomatik anemisi olan hastaya eritrosit süspansiyonu verildi. Üst gastrointestinal endoskopisinde; atrofik gastritis, alt gastrointestinal endoskopisinde ise; kolonda arada sağlam mukozaların olduğu derinlemesine ülserasyonlar (kaldırım taşı manzarası) tespit edildi. Kolondan alınan biyopsisi; ülserasyon + nonspesifik iltihabi granülasyon dokusu olarak raporlandı. Hasta Crohn olarak kabul edildi. Ayrıca eklem bulguları olan hastada periferik SpA (Enteropatik artrit) düşünüldü. Tedavisinde meselazin, metotreksat, ve steroid tedavileri başlatıldı. Takibinde, 6. ayda tedaviye rağmen dizde şişlik, ayak parmak eklemlerinde ağrısı olan aynı zamanda gastrointestinal şikayetleri devam eden hastaya adalimumab tedavisi başlatıldı. Tedavisinin 3. ayından itibaren hem eklem, hem de gastrointestinal şikayetleri düzelen hastanın takipleri devam etmektedir. Burada eklem ve gastrointestinal şikayetleri hemen hemen eş zamanlı olarak başlayan ve aynı zamanda Crohn + enteropatik artrit tanısı alan konvansiyonel tedavilere dirençli biyolojik tedaviyle remisyona giren bir hasta sunulmuştur.

Giriş

Artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), çölyak hastalığı (glutene duyarlı enteropati), parazitik enfeksiyonlar, psödomembranöz kolit, Whipple hastalığı ve bağırsak bypass operasyonları sonrası ekstraintestinal tutulum olarak görülebilen eklem bulgularından biridir. Enteropatik artrit terimi ise Ülseratif Kolit veya Crohn hastalığı olan ve inflamatuvar artrit gelişen hastalar için kullanılmaktadır. İBH olan bireylerde, en çok görülen ekstraintestinal bulgu artiküler bulgulardır. Hastaların yaklaşık %17-39'unda görülmekte olup, aksiyel eklem tutulumu olabileceği gibi beraberinde ya da tek başına periferik eklemlerde artrit/artralji, entezit, daktilit de görülebilmektedir.¹

Patogenez

Bağırsakta ve eklemden eş zamanlı inflamasyona neden olabilecek birkaç mekanizma üzerinde durulmakla birlikte, kesin patojenik yolların tanımlanmasına ihtiyaç vardır. Bağırsak bariyerindeki bir bozulma, olası mekanizmaların çoğu için ilk süreç olarak kabul edilmektedir. Alternatif bir hipotezde ise bireyi bağırsak veya eklem inflamasyonuna yatkın hale getiren ortak genetik veya çevresel faktörlerin varlığı üzerinde durulmaktadır.² Ayrıca mikrobiyal ajanların artmış translokasyonları (parazitik enfeksiyonlara ikincil gelişen artritte veya Yersinia'ya bağlı reaktif artritte görüldüğü gibi bu patojenlerin translokasyonları) ve bunlara uygulanan antimikrobiyal tedavilerin artriti de iyileştirmesi bu hipotezi desteklemektedir.

Hem insan lökosit antijeninin (HLA) hem de HLA dışı genlerin özellikle spondilit grubu hastalıklarda rolleri bilinmektedir. Spondilit/sakroiliitli hastalarda HLA-B27'de

bir artış ile ilişkilendirilmiştir. Genetik yatkın bireylerin, bağırsak mukozasındaki bakterilerin intestinal immün sistemle anormal etkileşimi neticesinde, efektör ve regülatuar hücrelerin toleransını bozarak intestinal lenfosit ve makrofajların inflame bağırsaktan eklemlere göçmesiyle patolojik süreç tamamlanmış olur. Bu durum bağırsak bypass ameliyatını takiben bağırsak mikroplarına karşı oluşan immün komplekslerin artrit gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Ayrıca bağırsaktan köken alan immünokompetan hücrelerin dolaşımında da görüldüğü yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Bağırsak mukozasıyla ilişkili T hücreleri, Ankilozan Spondilit (AS) hastalarının sinovyum hücrelerinde de gösterilmiştir. Ayrıca, artan Th17 hücrelerinin seksüel farklılık gösterdiği ve bu durumun da AS hastalığının cinsiyete göre farklı sıklıkta görülmesini açıkladığı bildirilmektedir.³

İntegrinlerin, lenfositlerin bağırsak ve eklem dokularına geçişinde aracılık ettiği düşünülmektedir. CD49a+CD10³+β7+CD29+ integrin ekspresyona eden CD8+ T hücrelerinin AS hastalarının eklemlerinde fazla olması bu geçişi düşündürmektedir.⁴ Diğer yandan, SpA'lı hastaların çoğunun subklinik bağırsak inflamasyonu gösterdiği bildirilmekte olup, İBH ve SpA belirtileri arasındaki bağlantının tahmin edilenden daha yakın olduğunu göstermektedir.

Prevalans

Romatolojik bulgular, İBH'nin en sık görülen ekstraintestinal bulguları arasındadır. Türkiye'de bir romatoloji merkezinde yapılan çalışmada, İBH olanlarda AS sıklığı %8.2 iken, SpA sıklığı %28.7 olarak bulunmuştur. Periferik SpA, Crohn hastalarında ve kadınlarda daha

sık görülürken, AS her iki hastalıkta da benzer oranda görülmüştür. Bu veriler, farklı etnik gruplarla yapılan çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.⁵ Ancak 2016 yılında yayınlanan 71 çalışma sonucunun incelendiği bir sistematik derlemede, İBH olan hastalarda periferik artrit sıklığının %13 [%95 CI %12-15] olduğu ve CH'de ÜK'ye göre daha sık görüldüğü belirlenmiştir. Periferik artrit oranının yaşla birlikte azaldığı ve sakroiliit sıklığının %10 olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmalardan sadece ASAS kriterleri baz alınarak yapılan çalışmada, aksiyel tutulum varlığı CH olanlarda %19, ÜK hastalarında %18 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca bu sistematik derlemede, AS sıklığı %3 [%95 CI %2-4] olarak bulunmuştur. AS sıklığı, CH'de hafif oranda daha fazla (%4-2) görülürken, gençlerde yaşlılara (%4-3) göre hafif oranda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Ayrıca, Kuzey Amerika ve Avrupa'da, Güney Amerika ve Asya'ya (%3-2) göre hafif daha yüksek bulunmuştur. Ancak incelenen çalışmalarda sonuçlar oldukça heterojen olup, artrit gelişme sıklığı %6-46 ve spondilit gelişme sıklığı ise %1-26'dır. Bu derlemede, entezit sıklığının %1 ile %54 arasında değiştiği ve Türkiye'den kaynaklı çalışmalarda, entezit oranının diğer ülkelere (Hollanda, İtalya) göre belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır (%20-54 ∞ %1). Ayrıca, daktilit sıklığı düşük bulunmuş olup, CH'de %0 ile %5 arasındayken, ÜK'de %2-4 olduğu belirlenmiştir.⁶

Artrit gelişimi açısından kadın erkek sıklığı benzerdir, ayrıca çocuklarda da erişkinlere benzer sıklıkta görülebilmektedir. Ancak kalın bağırsak tutulumu olan, ekstraenterik tutulumu olan (eritema nodozum, stomatit, üveit ve pyoderma gangrenozum) hastalarda daha sık görülmektedir. Ayrıca CH'de kalın bağırsak

tutulumu olanlarda, izole ince bağırsak tutulumu olanlara göre daha sık artrit görülmektedir.⁷

Klinik Bulgular

Eklem Tutulumu: Eklem tutulumu, spondilit, sakroiliit gibi aksiyel tutulum veya periferik eklemde artrit gibi periferik tutulum veya her ikisi bir arada olacak şekilde görülebilmektedir.

Periferik artrit, daha çok akut ve geçici seyreder, daha az kronikleşip, ara ara ciddi alevlenmeler gösterir. Entezit ve daha az sıklıkla daktilit de meydana gelebilir. İBH ile ilişkili periferik artrit daha önceleri tip I ve tip II olarak kategorize edilmekteydi,⁸ ancak günümüzde bu kavram yerine periferik SpA kavramı daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

Tip I; pauci-artiküler (akut ve kendi kendini sınırlayan) olarak ortaya çıkıp, %90'ı 6 ay içinde düzelmekte olup noninvazivdir. Genelde bağırsak hastalığının erken döneminde ortaya çıkmaktadır ve alevlenmesi de bağırsak aktivasyonu ile paralellik göstermektedir. Diz eklemi en çok etkilenen eklemdir. İBH'de görülme oranı %5 olup, bağırsak bulgularından da önce ortaya çıkabilmektedir.

Tip II; poliartiküler bir seyir göstermektedir ve hastaların %3-4'ünde görülmektedir. En çok etkilenen metakarpofalangeal eklemlerdir, daha az olarak da diz, ayak bileği, proksimal interfalangeal eklemler etkilenir. Hastaların eklem tutulumunun %50'si migratuardır. Aktif sinovit aylar sürebilir ve tekrarlar, ancak genelde nonerozivdir. Remisyon araları alevlenme epizotları aylar, yıllar sürebilir. Eklem bulgularının, bağırsak hastalığından önce ortaya çıkması çok nadirdir ve eklem

alevlenmesiyle bağırsak aktivasyonu paralellik göstermez.

Bazı araştırmacılar, periferik ve aksiyel eklem tutulumunun birlikte olduğu grubu tip III olarak tanımlamaktadır.⁹

Yapılan çalışmalarda, artrit için risk faktörlerinin; aktif bağırsak hastalığı, ailede İBH varlığı, apendektomi hikayesi, sigara kullanma olduğu belirlenmiştir.^{10,11}

Spondilit/Sakroiliit: Genelde İBH aktivitesiyle paralel olarak seyretmez, kendini gece bel ağrısı ve uzun süreli sabah tutukluğuyla gösterir ve sinsi olarak ilerler. İlerleyen hastalarda omurga hareketlerinde kısıtlılığa neden olabilmektedir. Bir çalışmada, asemptomatik hastalarda görüntülemeyle %4-18 oranında spondilit tespit edildiği bildirilmiştir. Ancak erken bulguları gösterebilen MR asemptomatik hastalarda endike değildir. Enteropatik artritli hastalarda, akut anterior üveit (%25), aort yetmezliği (%4-10), kalp iletim bozukluğu (%3-9) görülmekte olup, bu ekstraintestinal tutulumlar hastalık süresiyle, aksiyel tutulumla ve HLA-B27 pozitifliğiyle ilişkili bulunmuştur.^{12,13}

Daktilit ve Entezit: Daktilit ve entezit diğer SpA çeşitlerinde görüldüğü gibi enteropatik artritli hastalarda da görülmektedir. 2016'daki sistematik derlemede, tendinit en çok aşıl, plantar fasiist şeklinde olmaktadır ve sıklığı %1 ile %54 arasında değişkenlik göstermektedir. Daktilit sıklığı entezite göre daha az oranda görülmektedir ve %0 ile %6 arasında değişmektedir.⁶

Laboratuvar Bulguları: Tam kan sayımında; beyaz küre sayısı, serum C reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı

(ESH) intestinal hastalık aktivitesini de yansıttığı için yüksek olmasının artrit ve spondilit tanısında anlamı düşüktür. Hastalarda intestinal kan kaybına bağlı demir eksikliği, kronik intestinal ve eklem inflamasyonu nedeniyle kronik hastalık anemisi görülebilir. Ayrıca, SpA hastasında açıklanamayan demir eksikliği anemisi, intestinal inflamasyonun başladığının göstergesi olabilir. Aksiyel tutulumlu enteropatik artritli hastaların %50-75'inde HLA-B27 pozitifliği görülürken, HLA-B35, DRB1*0103 sıklığı tip I periferik artritli hastalarda artmış olarak bulunmuştur. Tip II periferik artritli hastalarda ise HLA-B44 pozitiflik oranı artmıştır.¹⁴

Radyolojik Bulgular: Aksiyel tutulumlu enteropatik artritli hastalarda, direk grafide sakroiliak eklemde hasar bulguları görülebilir, ancak erken dönem bulguları değerlendirmek için yaygın olarak SİE MR kullanılmaktadır. Periferik eklemlerin direk grafilerinde ise; yumuşak doku şişmesi, jukstaartiküler osteoporoz, hafif periostitis ve genellikle erozyon veya yıkım olmaksızın efüzyon gösterilebilir. Erken dönem bulguları (sinovit, efüzyon) USG/ MR ile daha doğru değerlendirilebilir.

Tanı

İBH olanlarda eklem ağrısı, sertliği veya inflamatuvar bel ağrısı semptomları geliştiğinde enteropatik artritlen şüphelenilmelidir. El veya ayak eklemleri gibi periferik eklem tutulumuna eklem şişliği de eşlik edebilir. İBH olan hastalarda SpA bulguları gelişebilirken, SpA diye takip edilen hastalarda da İBH sonradan oluşabilmektedir. Bu durumda, hastalara daha erken tanı koymak ve konsültasyonları yönlendirmek üzere kullanılacak ortak bir protokol ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Bu amaçla, İtalya'da

Tablo 1. Hastaları konsültasyona yönlendirmede kullanılacak kriterler

Kriter	SpA hastaları için	Kriter	İBH hastaları için
Majör	• SpA hastaları için • Kronik diyare • Rektal kanama • Perianal fistül/apse • Kronik karın ağrısı • Gece semptomları	Majör	• Kronik bel ağrısı • Daktilit • Entezit • Periferik eklem artrit/artralji
Minör	• Oral aft • Ateş • Anemi • Ailede İBH öyküsü • Kilo kaybı	Minör	• Ailede SpA hikayesi • Psöriazis • Ön üveit • Göğüs ağrısı

gastroenterologların ve romatologların takip ettiği hastaları karşı uzmana ne zaman yönlendireceğiyle ilgili bir konsensus oluşturulmuştur. Konsensus kararında; hastayı uzmana gönderirken bir majör veya üç minör kriter olması tavsiye edilmiştir (Tablo 1). Böylelikle hastaların tanısının daha erken konularak, tedavisinin erken başlanması amaçlanmıştır.¹⁵

Romatologlar bu hastalara tanı koyup tedavi başlarken, genel olarak ASAS 2009 ve 2011 aksiyel ve periferik sınıflama kriterlerini kullanmaktadır.^{16,17} Eğer hastanın belirgin bulgusu inflamatuvar bel ağrısı ise; Aksiyel SpA kriterleri kullanılırken (Şekil 1), periferik bulgular ön plandaysa periferik SpA bulguları (Şekil 2) hastaları sınıflayıp tedavi başlamak için kullanılmaktadır.



Şekil 1. 2009 ASAS aksiyel SpA sınıflama kriterleri



Şekil 2. 2011 ASAS periferik SpA sınıflama kriterleri

Tedavi

Aksiyel ve periferik tutulumlu SpA hastalarında tedavi olarak ilk önerilen ilaç NSAİ'dir. Nonselektif NSAİ ve COX-2 selektif NSAİ'lerin, aksiyel tutulumda sabah tutukluğu, ağrı ve bazı çalışmalarda radyolojik progresyonu geriletmediği gösterilmiştir.¹⁸ Ancak bu ilaçlarla ilgili en büyük çekince kullanım esnasında İBH'lerin intestinal aktivitesine yol açabileceği düşüncesidir. Literatürde gerek COX-2 selektif gerekse non selektif NSAİ kullanımı esnasında ortaya çıkan intestinal alevlenmeyle ilgili farklı sonuçlar mevcuttur. Yapılan bir çalışmada, ayda 5'ten fazla herhangi bir NSAİ ve asetaminofen kullanımı CH alevlenmesine yol açarken, ÜK alevlenmesine neden olmamıştır. Ayrıca daha düşük dozda NSAİ'nin, CH ve ÜK alevlenmesine neden olmadığı gösterilmiştir.¹⁹ İBH olan hastalarda NSAİ kullanımının intestinal bulgular üzerine etkilerinin değerlendirildiği 13 çalışmanın incelendiği sistematik derleme ve meta analizde; gerek non-selektif, gerekse COX-2 selektif NSAİ'lerin hem CH hem de ÜK'de intestinal alevlenmeye yol açmadığı gösterilmiştir.²⁰ Amerikan Gastroenteroloji Derneği, İBH olan bireylerde NSAİ kullanımını, intestinal alevlenmelere yol açabileceği için özellikle intestinal hastalığı aktif dönemde önermemektedir. Ancak eklem bulguları aktif olup ve intestinal bulguları remisyonda olan hastalarda kısa süreli ve düşük dozda kullanılması önerilmiştir.²¹

Kortikosteroidler; kısa süreli pulse tedaviler şeklinde şiddetli hastalığı olup tedaviye yanıtız İBH hastalarında kullanılabilmeyle birlikte,²² özellikle aksiyel semptomları baskılamada etkileri yetersizdir.²³ Fakat periferik artrit ve

entezit tedavisinde, lokal ya da düşük doz kortikosteroidler faydalı olabilir.²⁴

Sulfasalazin; ÜK'de kronik ve alevlenme tedavileri esnasında kullanılmakta olup CH'de etkinliği kanıtlanamamıştır.²⁵ Sulfasalazinin aksiyel tutulumda etkinliği gösterilememişken, periferik tutulumlu hastalarda plaseboya göre anlamlı tedavi yanıtları mevcuttur.²⁶ Diğer bir konvansiyonel DMARD olan metotreksat; özellikle CH'de tedavide kullanılabilir,²⁷ ancak ÜK kullanımıyla ilgili tedavi yanıtları yeterli değildir.²⁸ SpA'da ise; metotreksat kullanımı aksiyel tutulumda hastalık aktivitesinde düzelmeye sağlamazken, periferik tutulumda hastalık aktivitesinde gerileme sağlayabilmektedir.²⁹ Diğer cDMARD'lar (siklosporin, azatiopurin ve leflunomid) İBH'nin periferik artrit ve diğer ekstraintestinal tutulumlarında etkili olabilir, ancak aksiyel tutulumda bu ilaçların etkisi yoktur. Bu yorumlar, yapılmış kontrolsüz çalışmalara ve vaka sunumlarına dayanmaktadır.^{30,31}

Anti-TNF ajanların; steroide bağımlı veya klasik tedaviye refrakter olan İBH hastalarının tedavisinde ve ekstraintestinal bulgularda oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır. Enteropatik artritle hastaların gerek aksiyel gerekse periferik eklem tutulumlarında anti-TNF ajanlar etkilidir. Anti-TNF ajanlar arasında etanerseptin CH'nin intestinal tutulumunda etkili olmadığı hatta CH'nin ortaya çıkmasında tetikleyici olabileceği bildirilmiştir.^{32,33} Crohn hastalığında infliksimab, adalimumab ve sertolizumabın remisyon indüksiyonu ve remisyon sürdürme tedavisinde endikasyonu bulunmaktadır.³⁴ Ülseratif kolitte ise; infliksimab, adalimumab ve golimumabın remisyon indüksiyonu ve remisyon

Tablo 2. Hastalardaki tutulumu göre tedavi seçenekleri

Aksiyel tutulum + Aktif İBH	Aksiyel tutulum + Remisyonda İBH	Periferik tutulum + Aktif İBH	Periferik tutulum + Remisyonda İBH
Fiziksel aktivite	Fiziksel aktivite	Lokal/Sistemik steroid	Lokal/Sistemik steroid
	NSAİİ/COXİB	Sulfasalazin	NSAİİ/COXİB
			Sulfasalazin
TNF-α inhibitörleri	TNF-α inhibitörleri	TNF-α inhibitörleri	TNF-α inhibitörleri

sürdürme tedavisinde endikasyonu bulunmaktadır.³⁵ Anti-TNF ilaçlar arasında seçim yapılırken altta yatan inflamatuvar bağırsak hastalığının türünü göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

Üstekinumab IL12/23 sitokin blokeri ilaç standart tedavilere yanıtız CH ve ÜK tedavisinde endikedir.^{36,37} Faz 3 çalışmalarda, aksiyel SpA'da etkili olduğu gösterilememiştir.³⁸ Ancak PsA hastalarının periferik eklem tutulumlarında plaseboya göre etkili bulunmuştur ve klasik tedavilere dirençli hastaların tedavisinde kullanılmaktadır.³⁹

Secukinumab IL-17 sitokinine karşı full insan monoklonal antikorudur. Psöriazis, PsA ve AS'de kullanılmaktadır. Yine IL-17RA bağlanarak etki eden insan monoklonal antikor olan Brodalumab da IL-17 sinyalizasyonunu önlemekte ve bazı ölkelerde psöriazis tedavisinde kullanılmaktadır. Secukinumab ve bradalumab tedavisiyle CH'nin kötüleştii gösterilmiştir. Bu durum, bazı hastalıklarda proinflamatuvar sitokin olarak görev yapan IL-17'nin, bağırsak mukozasında negatif immün düzenleyici olarak görev alması veya bağırsak mikrobiyomları ile ilişkili bir sitokin olmasıyla açıklanmaktadır.^{40,41}

Enteropatik artrit hastalarında tedaviye karar verirken, intestinal bulguların aktivasyonunu da göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Buna göre tedavide bazı ilaçları ön plana çıkarmak gerekmektedir (Tablo 2).

Sonuç

Enteropatik artrit, İBH'da en sık görülen ekstraintestinal bulgudur. Daha nadir olsa da bu hastaların ilk başvuru şekli eklem bulguları da olabilmektedir. Bu nedenle, artriti veya İBH olan hastaların ayrıntılı muayene ve değerlendirilmesinin yapılması oldukça önemlidir. Hastalığın yönetiminde; Romatoloji-Gastroenteroloji uzmanının yakın iş birliğı, hastaların daha erken tanı alıp tedavi olmasını sağlayabilir. Tedavideki kullanılabilecek ortak ilaçlar sayesinde hastaların hem intestinal hem de ekstraintestinal bulgularında iyileşme sağlanarak hastalık kontrol altında tutulabilir.

Kaynaklar

1. Peluso R, Nicola M, Minno DD, Iervolino S, Manguso F, Tramontano G, Ambrosino P, Esposito C, Scalera A, Castiglione F, Scarpa R. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol*. 2013;631408.
2. Said-Nahal R, Miceli-Richard C, Berthelot JM, Duché A, Dernis-Labous E, Le Blévec G, Saraux A, Perdriger A, Guis S, Claudepierre P, Sibilia J, Amor B, Dougados M, Breban M. The familial form of spondylarthropathy: a clinical study of 115 multiplex families. *Groupe Français d'Etude Génétique des Spondylarthropathies. Arthritis Rheum*. 2000;43(6):1356-65.
3. Gracey E, Yao Y, Green B, Qiayum Z, Baglaenko Y, Lin A, Anton A, Ayearst R, Yip P, Inman RD. Sexual Dimorphism in the Th17 Signature of Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):679-89.
4. Qiayum Z, Gracey E, Yao Y, Inman RD. Integrin and transcriptomic profiles identify a distinctive synovial CD8+ T cell subpopulation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1566-1575.
5. Beslek A, Onen F, Birlik M, Akarsu M, Akar S, Sari I, Gurler O, Akpinar H, Manisali M, Akkoc N. Prevalence of spondyloarthritis in Turkish patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int*. 2009 Jun;29(8):955-7.
6. Karreman MC, Luime JJ, W Hazes JM, Angelique E, Weel A M. The Prevalence and Incidence of Axial and Peripheral Spondyloarthritis in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017 May 1;11(5):631-642.
7. Fatemi A, Jazi HH, Emami MH, Kazemizadeh A, Tavakkoli H, Smiley A. Relationship between articular and nonarticular manifestations in inflammatory bowel diseases. *J Res Med Sci*. 2016 Jun 14;21:48.
8. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998 Mar;42(3):387-91.
9. Smale S, Natt R S, Orchard T R, Russell A S, Bjarnason I. Inflammatory bowel disease and spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 2001 Dec;44(12):2728-36.
10. Manguso F, Sanges M, Staiano T, Gargiulo S, Nastro P, Gargano D. et al. Cigarette smoking and appendectomy are risk factors for extraintestinal manifestations in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 2004 99: 327-334.
11. Manguso F, Staiano T, Astarita C, Scarpa R, Peluso R, Gargano D. et al. Consecutive occurrence of rhinoconjunctivitis, seronegative spondyloarthritis and pyoderma gangrenosum in a patient with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2005, 20: 79-80.
12. Peluso R, Iervolino S, Vitiello M, Bruner V, Ambrosino P, Manguso F. et al. Articular and other immune-mediated extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel diseases. *Eur J Inflamm* 2014, 12: 251-259
13. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med* 1997, 127: 621-629.
14. Peluso R, Di Minno MN, Iervolino S, Manguso F, Tramontano G, Ambrosino P, Esposito C, Scalera A, Castiglione F, Scarpa R. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:631408
15. Felice C, Leccese P, Scudeller L, Lubrano E, Cantini F, Castiglione F, Gionchetti P, Orlando A, Salvarani C, Scarpa R, Vecchi M, Olivieri I, Armuzzi A, Italian SpA-IBD Expert Panel Group. Red flags for appropriate referral to the gastroenterologist and the rheumatologist of patients with inflammatory bowel disease and spondyloarthritis. *Clin Exp Immunol*. 2019 Apr;196(1):123-138.
16. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, Braun J, Chou CT, Collantes-Estevez E, Dougados M, Huang F, Gu J, Khan MA, Kirazli Y, Maksymowych WP, Mielants H, Sørensen IJ, Ozgocmen S, Roussou E, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83.
17. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, Dougados M, Huang F, Gu J, Kirazli Y, Van den Bosch F, Olivieri I, Roussou E, Scarpato S, Sørensen IJ, Valle-Oñate R, Weber U, Wei J, Sieper J. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011 Jan;70(1):25-31.
18. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, van der Linden S. and Brandt J. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* (2002) 61(Suppl 3): iii40-iii50.
19. Long MD, Kappelman MD, Martin CF, Chen W, Anton K, Sandler RS. Role of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Exacerbations of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2016 Feb;50(2):152-6.
20. Moninuola O O, Milligan W, Lochhead P, Khalili H. Systematic review with meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's

- disease and ulcerative colitis exacerbation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jun;47(11):1428-1439.
21. Peluso R, Manguso F, Vitiello M, Iervolino S, Nicola M, Minno DD. Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015 Mar;6(2):65-77.
 22. Dignass A, Van Assche G, Lindsay J O, Lémann M, Söderholm J, Colombel J F, Danese S, D'Hoore A, Gassull M, Gomollón F, Hommes D W, Michetti P, O'Morain C, Oresland T, Windsor A, Stange E F, Travis S P L, European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis.* 2010 Feb;4(1):28-62.
 23. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, Boehm H, Burgos-Vargas R, Collantes-Estevez E et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70: 896-904
 24. Ritchlin C, Kavanaugh A, Gladman D, Mease P, Helliwell P, Boehncke W et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68: 1387-1394.
 25. Nikfar S, Rahimi R, Rezaie A and Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction of improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* (2009) 54: 1157-1170.
 26. Clegg D, Reda D and Abdellatif M. (Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999)42: 2325-2329
 27. Van Dieren J, Kuipers E, Samsom J, Nieuwenhuis E and van der Woude C (Revisiting the immunomodulators tacrolimus, methotrexate, and mycophenolate mofetil: their mechanisms of action and role in the treatment of IBD. *Inflamm Bowel Dis* (2006)12: 311-327.
 28. Carbonnel F. Methotrexate: a drug of the future in ulcerative colitis? *Curr Drug Targets* (2011) 12: 1413-1416
 29. Ostendorf B, Specker C and Schneider M. Methotrexate lacks efficacy in the treatment of severe ankylosing spondylitis compared with rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Clin Rheumatol* (1998) 4: 129-136.
 30. De Keyser F, Van Damme N, De Vos M, Mielants H, Veys EM. Opportunities for immune modulation in the spondyloarthropathies with special reference to gut inflammation. *Inflamm Res.* 2000 Feb;49(2):47-54.
 31. Haibel H, Rudwaleit M, Braun J, Sieper J. Six months open label trial of leflunomide in active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jan;64(1):124-6.
 32. Sandborn W, Hanauer S, Katz S, Safdi M, Wolf D, Baerg R et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001; 121: 1088-1094)
 33. Haraoui B and Krenbaum M. Emergence of Crohn's disease during treatment with the antitumor necrosis factor agent etanercept for ankylosing spondylitis: possible mechanisms of action. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39: 176-181
 34. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2018 Dec 1;98(11):661-669.
 35. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* . 2017 Apr 29;389(10080):1756-1770
 36. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2018 Dec 1;98(11):661-669.
 37. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, Adedokun OJ, Li K, Peyrin-Biroulet L, Assche GV, Danese S, Targan S, Abreu MT, Hisamatsu T, Szapary P, Marano C, UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2019 Sep 26;381(13):1201-1214.
 38. Deodhar A, Gensler LS, Sieper J, Clark M, Calderon C, Wang Y, Zhou Y, Leu JH, Campbell K, Sweet K, Harrison DD, Hsia EC, van der Heijde D. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Feb;71(2):258-270.
 39. Ritchlin C, Rahman P, Kavanaugh A, McInnes IB, Puig L, Li S, Wang Y, Shen YK, Doyle MK, Mendelsohn AM, Gottlieb AB, PSUMMIT 2 Study Group. Efficacy and safety of the anti-IL-12/23 p40 monoclonal antibody, ustekinumab, in patients with active psoriatic arthritis despite conventional non-biological and biological anti-tumour necrosis factor therapy: 6-month and 1-year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised PSUMMIT 2 trial. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun;73(6):990-9.
 40. O'Connor Jr W, Kamanaka M, Booth CJ, Town T, Nakae S, Iwakura Y, Kolls JK, Flavell RA. A protective function for interleukin 17A in T cell-mediated intestinal inflammation. *Nat Immunol.* 2009 Jun;10(6):603-9.
 41. Colombel JF, Sendid B, Jouault T, Poulain D. Secukinumab failure in Crohn's disease: the yeast connection? *Gut.* 2013 May;62(5):800-1



Prof. Dr.
İsmail SARI

SAPHO Sendromu

Giriş

SAPHO (sinovit, akne, püstüler lezyonlar, hiperostoz ve osteit) nadir görülen, sıklıkla relapslarla seyreden, kronik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır.¹⁻⁴ Akne ilişkili artrit ve sternoklavikular hiperostoz (SKH), SAPHO için kullanılmış olan diğer adlardır.⁵ Çocukluk çağı hastalığı olan tekrarlayan multifokal osteomyelit (CRMO), çenenin tekrarlayan osteomyeliti ve Köhler hastalığı SAPHO ile benzer bazı özellikler göstermekte olup, SAPHO'nun varyantları olarak düşünülmektedir.^{3,6,7}

Epidemiyoloji

SAPHO nadir görülen hastalıklar kategorisinde olup sıklığı 10.000'de 1 olarak bildirilmiştir.^{1,4,8} SAPHO en sık 30-50 yaş grubunu etkilemekte ve kadınlarda daha sık görülmektedir.⁹⁻¹²

Patogenez

Hemen hemen pek çok kronik hastalıkta olduğu gibi SAPHO hastalığının da patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hastalığın bazı çalışmalarda aile bireylerinde de gösterilmiş olması genetik yatkınlığa işaret etmektedir.^{13,14} Genetik olarak şu ana dek bu hastalığa özgü bir gen tanımlanamamıştır. Bazı çalışmalarda insan doku uyum antijenleri (HLA; Human leukocyte antigen) ile ilişkiden bahsedilmiş olmasına karşın başta HLA-B27 olmak üzere bu genler ile SAPHO arasındaki ilişki doğrulanamamıştır.^{1,3,15,16}

Çevresel faktörlerden en sık üzerinde durulan konu enfeksiyonlardır. SAPHO hastalarındaki kemik ve eklem lezyonlarından alınan örneklerde *Cutibacterium acnes* (C. acnes, önceden *Propionibacterium*) üremesi bu savı desteklemektedir. Bir çalışmada SAPHO olgularından yapılan kemik biyopsilerinin nerdeyse yarıya yakınında (%42) bu mikroorganizmaya rastlanmıştır.^{15,17} Hastalığın otoimmün veya otoinflamatuvar kategoride yer alıp almadığı başka bir tartışma konusu olmuş ve güncel bilgilerin eşliğinde SAPHO'nun otoinflamatuvar grupta yer aldığı görüşüne varılmıştır.^{3,15,16,18,19} Hastalığın enfeksiyon ile ilişkisine bir başka önemli kanıt da azitromisin gibi makrolid antibiyotiklerin özellikle cilt bulgularına ve kısmen de osteoartiküler (OA) semptomlara iyi gelmesidir.^{20,21} Buna karşın, ilacın bırakılmasını takiben kısa süre sonra çoğu olguda relaps ortaya çıkması enfeksiyöz sürecin hastalığın gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir; ancak etkenin ortadan kalkmasına rağmen hastalığın devam etmesi de sürece dâhil olan başka mekanizmaların varlığını akla getirmektedir.^{20,21}

Klinik bulgular

SAPHO hastalığında akronimi meydana getiren isminden de anlaşılacağı üzere (sinovit, akne, püstüler lezyonlar, hiperostoz ve osteit) başlıca hedef organlar kemik, eklem ve cilttir. SAPHO hastaları tüm bu klinik bulguları gösterebileceği gibi bazılarını göstermeyebilir. Öte yandan, klinik bulgular herkeste aynı şiddette seyretmeyebilir. Kimi hastalar hafif seyirli semptomlara sahip iken kimilerinde hastalık oldukça şiddetli olabilir. Klinik semptomlar süreklilik gösterebileceği gibi dönemsel (epizodik) yani alevlenmeler ve yatışmalar şeklinde de gözlenebilir. Bunun yanı sıra bulgular tek veya birden fazla bölgede ortaya çıkabilir. Sonuç olarak, tutulum yeri, yaygınlığı ve hastalık aktivitesi klinik semptomların şiddetini belirler.^{1-4,16}

Osteoartiküler (OA) tutulum: Kemik ve eklem yakınmaları SAPHO hastalığının ana klinik özelliği olup dermatolojik bulgular olsun veya olmasın SAPHO tanısı almış bütün hastalarda bulunur. OA bulgular osteit, hiperostoz, sinovit veya bunların kombinasyonları şeklinde karşımıza gelebilir. Son yıllarda entezit olarak tabir edilen tendon veya bağların kemiğe yapışma noktalarındaki inflamasyonun da SAPHO hastalarındaki önemli klinik bulgulardan biri olduğu öne sürülmüştür. Osteit kemiğin yangısal hastalığına verilen ad olup korteks, medulla veya her ikisinde meydana gelen inflamatuvar değişiklikler sonucu tutulan bölgede hassasiyet ve bazen şişlikle karakterizedir. Hiperostoz ise kemiğin aşırı büyümesi şeklinde tanımlanır ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde endosteal veya periosteal reaksiyon sonucu meydana

gelir. Patolojik olarak kemikteki sklerotik değişiklikler trabeküler ve kortikal kemikteki kalınlaşma ve medüller kanalın daralması ile karakterizedir. Sinovit (periferik veya aksiyal) ise daha çok osteit veya hiperostoz olan bölgelerden ekleme yayılım şeklinde olur. Hastalığın kronik seyri nedeniyle kemik ve tutulan eklemlerde deformite, kemiklerde fraktür ve vertebralarda çökme gibi komplikasyonlara da rastlanabilir. OA tutulum sıklık sırasına göre ön göğüs duvarı, aksiyal iskelet (omurga ve sakroiliak eklemler [SİE]), periferik eklemler, mandibula, ekstremiteler uzun kemikleri ve pelvistir. Ön göğüs duvarı yaklaşık %65-90 olguda etkilenir ve bu tutulum SAPHO için karakteristiktir. Bu bölgede sternokostal, sternoklavikular ve osteoklavikular ligamanlar tutulur. Ön göğüs duvarının tutulumunda üç aşama olduğu; bunlardan ilkinde kostaklavikuler ligamana sınırlı bir entesopati varlığı, ikinci aşamada sternoklavikular eklemden osteolitik ve osteosklerotik değişikliklerin gelişimi ve çevre yapıların etkilenmesi (sternum, 1. kosta ve kosta kartilajı) ve son aşamada da daha yaygın tutulum olan osteoskleroz ve hiperostoz gelişiminin olduğu öne sürülmektedir.

Klinik olarak tutulan bölgede ağrı, şişlik ve kızarıklık olabilir. Fizik muayenede bu bölgelerde hassasiyet tespit edilebilir. Aksiyal tutulum hastaların yaklaşık yarısında tanımlanmış olup omurga ya da SİE tutulumu şeklindedir. Omurgada en sık toraka-lumbar bölge tutulumu gözlenir, ağrı ve tutukluk ana semptomlardır. Sakroiliit omurga tutulumundan daha sık ortaya çıkar ve olguların yaklaşık üçte biri kadarına eşlik eder. Klinik olarak bel ya da gluteal bölgede inflamatuvar

tipde ağrıya neden olabilir. SİE tutulumu osteit nedeniyle oluşur, zamanla sinovit gelişebilir ve tutulum genellikle tek taraflıdır. Sinovitteki ana bulgu eklem inflamasyonu olup diz, kalça veya ayak bileği eklemlerini tutan artrit ile karşımıza çıkar. Genellikle oligoartiküler tutulum paterni gözlenir. Eklem tutulumu nonerozif olmasına karşın bazı olgularda periartiküler osteopeni, erozyon ve eklem aralığında daralma ortaya çıkabilir. Mandibula tutulumu yaklaşık %10 olguda ortaya çıkar ve genellikle gövde kısmı tutulur. Tekrarlayan steril osteomyelit şeklinde klinik bulgu verir. Uzun kemiklerden en sık tibia ve femur tutulumu gözlenir ve bunların sıklığı yaklaşık %5 olarak bildirilmiştir. Bunun yanı sıra pelvis ve simfizis pubis tutulumu da (yaklaşık %3) OA tutulum bulguları arasında yer alır.^{1-4,7,9,10,12,14,16,22-27}

Cilt tutulumu: SAPHO olgularının %60-90 kadarına cilt tutulumu eşlik eder. Cilt bulguları olguların yaklaşık yarısında OA bulgularından önce, yaklaşık %20 'sinde OA ile eş zamanlı ve %30'unda ise OA bulgularından sonra ortaya çıkmaktadır. Genel olarak cilt bulgularının OA bulgularına göre daha şiddetli ve tedaviye daha dirençli olduğu öne sürülmektedir. Öte yandan gerek cilt gerek OA bulgularının alevlenmelerinin birbirlerinden bağımsız olduğu bildirilmiştir. Bulgular genellikle psöriazis ve akne formunda olup nadiren foliküler cilt hastalığı olan hidradenitis süpurativa ve nötrofilik dermatozlar sınıfında yer alan Sneddon-Wilkinson (subkorneal püstüller dermatoz), piyoderma gangrenosum ve Sweet sendromu şeklinde karşımıza gelebilir. Bir kişide iki ya da üç farklı cilt tutulumu birlikte

gözlenebilir. Yapılan bir çalışmada en sık palmoplantar püstüloz (PPP) ve psöriazis vulgarisin birlikte görüldüğü rapor edilmiştir. SAPHO, psöriazis ile olan güçlü birlikteliği nedeniyle bir dönem psöriatik artrit (PsA) alt grubu bir hastalık olarak düşünülmüştür. Çeşitli serilerde PsA hastalarının yaklaşık %3 kadarına eşlik ettiği bildirilmiştir. En sık görülen cilt lezyonu bir nötrofilik dermatoz olan PPP olup, cilt tutulumu olan olguların yaklaşık %90'ında tek başına veya diğer cilt bulgularıyla beraber ortaya çıkar. Bunu şiddetli akne (%15) ve psöriazis vulgaris (%14) takip etmektedir (Şekil 1). Akne genellikle erkeklerde, daha çok yüz, göğüs ve sırtı tutmakta; nodülökistik yapıda ve skarlaşma eğilimi göstermektedir.^{1-3,4,7,9,12,16}



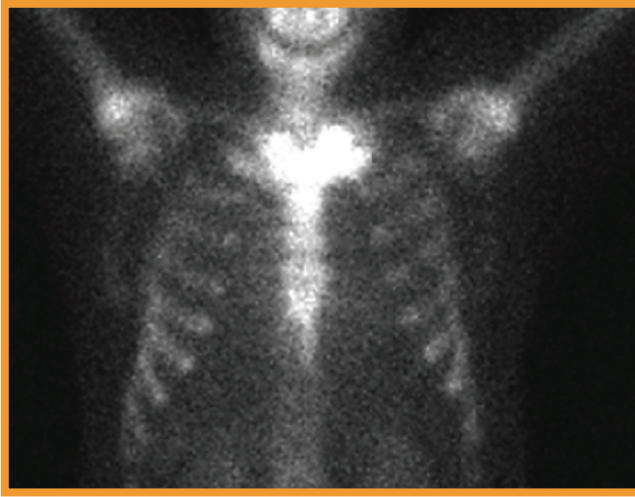
Şekil 1. SAPHO sendromlu hastanın sırt bölgesindeki nodülökistik lezyonlar²⁸

Diğer klinik bulgular: Sistemik inflamasyon bulguları olan ateş, kilo kaybı ve bitkinlik (düşkünlük) nadir görülmekle birlikte bazı vakalarda rapor edilmiştir. Önemli bir eklem dışı bulgu inflamatuvar barsak hastalığının (daha çok Crohn hastalığı) SAPHO ile olan ilişkisidir ve yaklaşık %10 hastaya eşlik edebilir. Venöz tromboz hastalık seyri esnasında bildirilen bir başka klinik bulgu olup bir vaka serisinde yaklaşık %2 oranında rapor edilmiştir. Bu durumun başlıca nedeni mekanik kökenli olup hiperostozun damarlara bası uygulaması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. En sık subklavyen vende ortaya çıkmakta, tek veya çift taraflı olabilmektedir. Bununla birlikte alt ekstremitelerde iliak ve posterior tibial vende de vakalar bildirilmiştir. Hiperostoz, tromboza yol açmadan da bası semptomlarına neden olabilir. Akciğer bulgularının değerlendirildiği bir tomografi çalışmasında pulmoner opasitelerin sağlıklı gruba göre daha fazla görüldüğü öne sürülmüştür. Bunun dışında nadir de olsa sklerit, üveit gibi göz bulguları, hipertrofik pakimenejit ve AA amiloidoz da bildirilmiştir.^{4,9,12,24,29-33}

Radyografik bulgular

Şu an için SAPHO'da görüntülemeye konvansiyonel X ray yani direkt grafiler, bilgisayarlı tomografi (BT), kemik sintigrafisi, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) kullanılmaktadır. Bunların içerisinde uygulama kolaylığı ve maliyet açısından en çok kullanılanı direkt grafilerdir. Buna karşın erken dönemde direkt grafilerde herhangi bir bulgunun tespit edilememesi ve düşük çözünürlük nedeniyle anatomik yapıların yeterli değerlendirilememesi bu incelemenin başlıca kısıtlılıklarıdır. Düşük duyarlılığına

karşın direkt grafi incelemeleri ile özellikle omurgada çeşitli lezyonlar tespit edilebilir. Vertebra cisimlerinde köşe lezyonları (erozyon ve skleroz gibi), nonspesifik spondilodiskit, osteodestruktif lezyonlar, osteosklerotik lezyonlar, paravertebral ossifikasyon (genellikle nonmarjinal ve asimetrik sindesmofit formasyonları), sakroiliit (genellikle tek taraflı), simfizis pubis tutulumu ve vertebra cisimlerinde osteolitik lezyonlara bağlı çökme bunlara örnek olarak verilebilir. BT ile anatomik yapılar daha iyi değerlendirilmekte olup özellikle tutulumun en sık gözleendiği sternoklavikular, üst kostasternal ve manibrosteral eklem gibi ön göğüs duvarı yapıları, uzun kemikler ve omurga tutulumuna ilişkin detaylı bilgi edinilebilir. Bu açıdan nispeten erken dönemde kostaklavikular ligamanın yapıştığı bölgedeki kemik hipertrofinin tespiti tanı için önemli bir ipucu sağlar. MRG yapısal değişikliklerin yanı sıra yumuşak doku lezyonlarının varlığı gibi bulguları gösterebilmesi açısından önemlidir. Bu yöntem sinovit ve ödem gibi erken dönem değişikliklerini tespit etmede



Şekil 2. Pozitron emisyon tomografisi uygulamasında boğa başı görünümü²⁸

ve lezyonların aktivitesini belirlemede de faydalıdır. Radyasyon riski olmaması nedeniyle tedavi ya da lezyon takibinde kullanılabilmesi MRG'nin bir diğer avantajıdır. SAPHO hastalığında kullanılan en önemli tanısal testlerden birisi sintigrafi olup, en büyük avantajı lezyonların yaygınlığının değerlendirilmesidir. SAPHO lezyonları sintigrafide artmış uptake ile karakterizedir. Bu durum hem aktif hem de kronik lezyonlar için benzer olup bu nedenle sintigrafide lezyonların aktivitesi konusunda bilgi edinilememektedir. Özellikle "boğa başı" olarak da tabir edilen sternoklaviküler eklem bölgesindeki simetrik vasıflı tutulum SAPHO için karakteristik kabul edilmektedir ve SAPHO olgularının yaklaşık olarak %10'unda gözlenebilir. Bu görünüm özellikle kliniği atipik seyreden hastalarda tanı koymada çok yardımcıdır (Şekil 2). PET uygulaması metastatik lezyonların değerlendirilmesi ve lezyonların aktivitesi konusunda bilgi verebilir.^{1,3,4,7,11,14-16,23,26,34,35}

Laboratuvar bulguları

SAPHO'ya özgü spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Aktif hastalık döneminde pozitif akut faz belirteçlerinde artış gözlenebilir. Vaka serilerinde hastaların yaklaşık yarısında eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) düzeylerinde artış bildirilmiştir. Kompleman seviyelerinde artma, hafif lökositoz ve trombositozun hastalığın seyri esnasında ortaya çıkabildiği öne sürülmüştür. HLA-B27 sıklığında herhangi bir artış mevcut değildir. Öte yandan romatoid faktör ve antinükleer antikor normal popülasyona göre benzer oranlarda olup SAPHO'ya özgü bir otoantikör da tespit edilememiştir.

Tanı

SAPHO için patognomik tanı koydurucu bir bulgu mevcut değildir. Tanıda en önemli basamak klinik bulguların mevcudiyetidir. Öyküde inflamatuvar artrit sorgulaması (yarım saatten uzun süren tutukluk, hareketle iyileşme istirahatle kötüleşme gibi), aksiyal bulguların mevcudiyeti, osteiti düşündüren fokal kemik ağrısı, cilt lezyonlarının varlığı, diğer inflamatuvar bulgular (göz ve barsak gibi) ve aile öyküsü sorgulanmalıdır. Fizik bakıda lokal kemik hassasiyeti aranmalı özellikle sternoklavikular ve kostokondral bölgeler ağrı veya şişlik açısından dikkatle muayene edilmelidir. Ciltte döküntü varlığı (püstüler lezyonlar, inflamatuvar nodül veya plak) aranmalıdır. SAPHO için çeşitli tanı setleri önerilmiş olup şu an için Kahn ve arkadaşlarına ait kriterler kullanılmaktadır (Tablo 1). Tanıda osteit, hiperostoz ve sinovit gibi OA semptomlarının varlığı olmazsa olmaz bulgulardır. Özellikle ön göğüs duvarı tutulumu olan veya tekrarlayan steril osteomiyelit olgularında SAPHO akla gelmelidir. Cilt bulguları daha önceden bahsedildiği üzere herkeste

gözlenmeyebilir. Bununla birlikte nötrofilik dermatozlar (özellikle PPP), şiddetli nodüler akne ve psöriazis varlığı OA bulgularının varlığında tanıya oldukça yardımcı olmaktadır. Bir başka klinik bulgu inflamatuvar barsak hastalığının (İBH) mevcudiyeti olup bu da tanı için ek ipucu sağlamaktadır. Radyografik incelemeler tanıya ulaşmada oldukça yararlıdır. İlk planda etkilenen bölgeler direkt grafi ile değerlendirilmelidir. Burada herhangi bir tutulum yoksa ve klinik şüphe devam ediyor ise tüm vücut kemik sintigrafisi gerek lezyonları gerekse hastalık yaygınlığını göstermede oldukça yararlıdır. Tanının halen net olmadığı genç hastalarda tüm vücut MRG incelemeleri faydalı olabilir. Malignite açısından klinik şüphe halinde PET uygulaması ek fayda sağlayabilir. Radyografik olarak omurgada yeni kemik oluşumlarının mevcudiyeti (nonmarjinal sindesmofitler gibi), ön göğüs duvarının tutulumuna ilişkin bulgular (özellikle sintigrafideki boğa başı görünümü), osteit ve osteomiyelit ile ilişkili kemik lezyonlarının varlığı ve sakroiliit tanı için önemlidir.^{1-4,7,8,16}

Tablo 1. 2003 Kahn ve Khan SAPHO kriterleri³

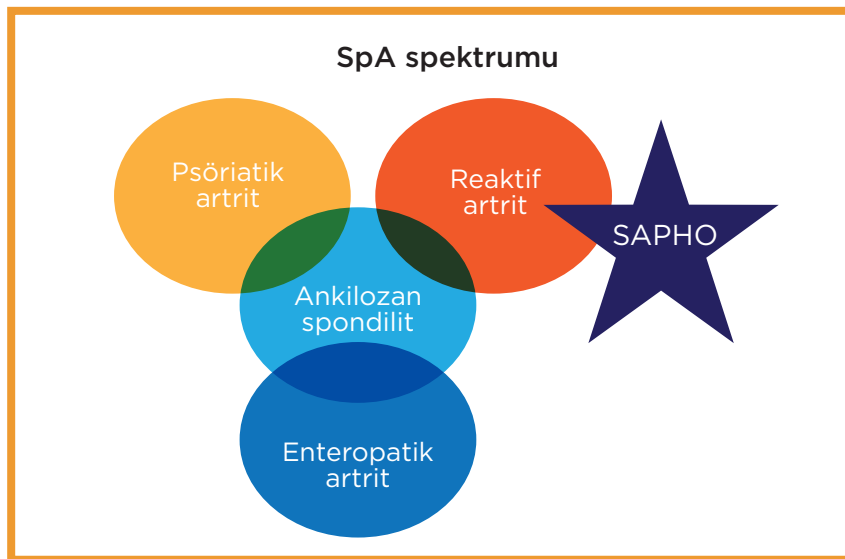
Alım (Hastalık lehine)	Dışlama (Hastalık düşünülmez)
Palmo plantar püstülozis ve psöriazis vulgarisli olgularda osteoartiküler bulguların varlığı	İnfeksiyöz osteit
Şiddetli aknesi olan olgularda osteoartiküler bulguların varlığı	Tümör
Erişkinlerde izole hiperostoz (C. acnes üremesi olabilir; ancak başka bir mikroorganizma beklenmez)	Kemiğin noninflamatuvar lezyonları
Çocuklarda kronik, tekrarlayıcı multifokal osteomiyelit (CRMO)	
Osteoartiküler tutulumlu olgularda kronik barsak hastalığı	

Ayırıcı tanı

En önemli ayırıcı tanılar enfeksiyon ve malignitedir. Enfeksiyonlardan özellikle osteomyelit ayırıcı tanıda yer almalıdır. Osteomyelit olguları SAPHO lezyonlarının tersine soliter olma eğilimindedir ve ateş gibi sistemik yakınmalar klinik tabloya eşlik edebilir. Malignitelerden osteosarkom ve kemiğe metastaz yapmış tümörler ayırıcı tanıya girerler. Lokalize kemik ağrısı, ısı, şişlik, duyarlılık ve sistemik semptomların genellikle olmaması SAPHO ile osteosarkomun benzerlikleridir. Buna karşın, osteosarkom genellikle tek bir kemikte yerleşme eğiliminde olup, radyografik olarak kendine özgü değişikliklerle karakterizedir. Öte yandan, vertebra, pelvis, sakrum ve femur kemik metastazlarının sık olduğu bölgeler olup ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır. Bu nedenle tedaviye yanıt vermeyen, ek komorbid hastalıkları olan (endokardit, intravenöz [IV] ilaç kullanıcısı gibi) veya sistemik bulgular eşlik eden hastalarda bu olasılıklar akla gelmeli ve gerekirse biyopsi, kültür ve PET gibi daha ileri radyografik değerlendirmeler yapılmalıdır.

SAPHO ve spondiloartrit ilişkisi

SAPHO hastalığı son yıllarda SpA grubu hastalıklar içinde irdelenmektedir. Bunun en büyük nedeni hastalığın gerek klinik gerek radyografik gerekse patogenetik olarak SpA ile çeşitli benzerlikler göstermesidir. Daha önceden tanımlandığı üzere omurga ve SiE tutulumunun varlığı, periferik artrit karakteristiği, entezit gelişimi ve bazı eklem dışı bulgular (psöriazis ve İBH gibi) bu benzerliklerden sadece bir kısmıdır. Bir diğer önemli özellik de patojenle olan ilişkisi ve antibiyotik tedavisinin kesilmesini takiben hastalığın alevlenmesi olup bunlar reaktif artrit ile aynı spektrumda bulunabileceğini düşündürmektedir (Şekil 3). Radyografik olarak sakroiliit, omurgada sindesmofit gelişimi ve patogenetik olarak da yeni kemik oluşumları SpA ile ilişkili olabilecek başka önemli hususlardır. Öte yandan, SpA grubu hastalıklarda bildirilenin tersine SAPHO olgularında HLA-B27 sıklığının normal popülasyona kıyasla artmadığı rapor edilmiştir (Tablo 2).^{1-4,7,8,16,20}



Şekil 3. SAPHO ve SpA spektrumu hastalıkları ilişkisi

SpA: Spondiloartrit, SAPHO: Sinovit, akne, püstüler lezyonlar, hiperostoz ve osteit.

Tablo 2. SpA ve SAPHO benzerlikleri

Benzerlikler	Açıklamaları
Benzer artrit paterni	Alt ekstremitte, büyük eklemler, nonerozif
Omurga tutulumu	
Sakroiliak eklemlerin etkilenmesi	Sakroiliit genellikle tek taraflı
Entezit varlığı	Göğüs ön duvarı, omurga, symphysis pubis
Patogeneizde yeni kemik oluşumu	Sindesmofit veya köprüleşen sindesmofitler, non-marjinal özellikte*
Benzer cilt bulguları	PPP, psöriazis vulgaris
İnflamatuvar barsak hastalığı eşlik etmesi	Genellikle Crohn hastalığı
Öncül enfeksiyon hipotezi	C. acnes
HLA-B27 pozitifliği	Bu doğrulanmamış olup SAPHO'da HLA-B27 sıklığının artmadığı görüşü hâkimdir
Benzer radyografik bulgular	Vertebra cisimlerinde skleroz, sindesmofit ve köprüleşen sindesmofitler. Pelviste entesopatik değişiklikler

*Sindesmofitlerin vertebra köşelerinde, intervertebral diskle komşu kısımlarında gelişmesi durumuna marjinal sindesmofit adı verilir. Genellikle AS ve enteropatik artrit marjinal sindesmofitlerle karakterizedir. Non-marjinal sindesmofitler ise köşelerde değil daha çok gövde kısımlarından kaynaklanan sindesmofitlerdir. Bunlara örnek psöriatik artrit ve reaktif artrit verilebilir.

Prognoz

SAPHO hastalığında kür mevcut değildir. Buna karşın genel anlamda hastalık iyi seyirli olup uzun süreli remisyonlar gözlenebilir. Prognozu öngörebilecek bir belirteç henüz mevcut değildir. Vertebrada veya klavikulada patolojik fraktür olan olgularda prognozun daha kötü olduğu rapor edilmiştir.^{1,4,12,16,25}

Tedavi

Tedavinin amacı klinik bulguları iyileştirmek, yaşam kalitesini arttırmak ve hastalığın ilerlemesini durdurmaaktır. Hastalığın oldukça nadir görülmesi nedeniyle bu hastalık grubunda kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Yine bu nedenden dolayı yerleşik bir tedavi algoritması yoktur. Eldeki veriler vaka serileri veya açık çalışmalardaki tecrübelerle dayanmaktadır. SAPHO'da kullanılan ilaç grupları nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kortikosteroidler, konvansiyonel ve sentetik hastalık modifiye edici ajanlar (sırasıyla cDMARD ve sDMARD), biyolojik tedaviler, bifosfanatlar ve antibiyotikler olarak sayılabilir. Tedavi hastalığın ana tutulum bölgesi (OA veya cilt), aktivitesi, yaygınlığı ve eşlik eden hastalıklara göre yönlendirilir.^{3,16,36-39}

NSAİİ grubu tedaviler: OA bulguları olan hastalarda tedavide birinci basamaktır. Ancak sıklıkla hastalığı kontrol altına

almakta yetersiz kalırlar. Bu grup ilaçların birbirlerine üstünlüğü yoktur. NSAİİ yanıtızlığı diyebilmek için ilacın tam doz kullanılması; en az 1 ay ve tercihen 2 farklı NSAİİ denenmesi önerilmektedir. Genellikle yaygın tutulumu olan olgularda etkisiz kalmaktadırlar.^{1,3,4,16,38,39}

Kortikosteroidler: NSAİİ yanıt vermeyen hastalarda kısa vadede artrit gibi çeşitli OA bulguların tedavisinde kullanılırlar. Uzun vadede kullanımları önerilmemektedir. Gerek sistemik gerekse intraartiküler (İA) uygulama şeklinde verilebilir.^{3,4,16,38,39}

Konvansiyonel DMARD'lar: Metotreksat (MTX) bu sınıfta en sık denenmiş olan DMARD'dır. Özellikle periferik eklem tutulumu ön plandaki olgularda kullanılmıştır. Bazı vakalarda plevral efüzyon üzerine etkin olduğu rapor edilmiştir. Öte yandan, osteomyelit, osteit ve entezite etkisi çok bilinmemektedir. Sulfasalazin (SSZ), hidroksiklorokin, leflunomid, siklosporin ve kolşisin tedavileri artritli olgularda kullanılmış olmakla birlikte, etkinliklerine yönelik net bir veri şu an için mevcut değildir. Aksiyal hastalık varlığında ve entezitte de yerleşik bir tedavi algoritması yoktur. Bununla birlikte aksiyal SpA tedavisinden elde edilen tecrübelerle dayanılarak konvansiyonel DMARD'ların etkin olmadığı düşünülebilir. Çoğu ülkedeki geri ödeme politikası nedeniyle NSAİİ kullanımını (±sistemik veya intraartiküler [İA] kortikosteroidler) takiben MTX veya SSZ gibi DMARD'ların daha ileri bir tedaviye (örneğin biyolojik) başlanmadan önce kullanılması önerilmektedir.^{1,3,4,16,38,39}

Biyolojik tedaviler: Bu grup içinde başta TNF-α inhibitörleri (anti-TNF)

olmak üzere IL-1, IL-6, IL-12/23 ve IL-17 sitokinlerine karşı geliştirilmiş çeşitli tedaviler mevcuttur. Bunlar içerisinde diğerlerine göre daha uzun kullanım tecrübesine sahip olduğumuz anti-TNF tedavileri ilk sırada yer alır. Anti-TNF'ler gerek OA bulguları ve gerekse cilt tutulumu üzerine etkin olup bu açıdan herhangi bir anti-TNF molekülünün bir diğerine üstünlüğü yoktur. Bununla birlikte eşlik eden İBH veya üveit gibi olgularda monoklonal yapıdaki moleküllerin tercih edilmesi önerilmektedir. Hastalığın otoinflamatuar doğası düşünüldüğünde, anti-İL-1'in iyi klinik seyre yol açabileceği öngörülmektedir. Vaka serilerinden elde edilen tecrübeye göre anti-İL-1 tedavisi OA semptomlarında düzelmeye yol açmasına karşın cilt bulguları üzerine yeterli etkinlikte bulunmamıştır. Patogenezdaki bir diğer önemli sitokin olan T hücresi kökenli İL-17'ye yönelik tedavilerin gerek cilt gerekse OA bulguları üzerine etkin olduğu bildirilmiştir. Secukinumab bu yolda en çok çalışılan moleküldür. Tosilizumabın SAPHO'da kullanımı ile çok sınırlı bir deneyim mevcut olup 2 hastalık bir seride bu tedavinin etkin olmadığı bildirilmiştir. Şu ana dek rituksimab ile tedavi edilmiş bir olgu henüz mevcut değildir. Sonuç olarak, başta anti-TNF olmak üzere gerek İL-17 gerekse İL-12/23 hedefleyici tedaviler OA ve cilt bulgularına; İL-1 inhibitörleri de başlıca OA bulgularına etkili görünmektedir.^{36,37,40-42}

Bifosfanatlar: Bifosfanatlar bilindiği üzere osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu engellemektedir. Bunun yanı sıra İL-1, TNF-α ve İL-6 gibi sitokinlerin salınımını azaltarak antiinflamatuar etkinlik gösterdiği öne sürülmüştür. Bifosfanatların özellikle intravenöz (IV)

pamidronat uygulamasının vaka serilerinde OA semptomlarına ve kısmen de cilt tutulumuna etkin olduğuna ilişkin çeşitli veriler mevcuttur.^{3,38,43-45}

Antibiyotikler: Antibiyotik tedavisi ile SAPHO semptomlarında, özellikle akneiform lezyonlarda iyileşme olduğu kısmen de OA bulgularına etkili olabileceği öne sürülmüştür. Bu açıdan çeşitli vaka serilerinde tetrasiklin, klindamisin, minosiklin ve azitromisin gibi antibiyotikleri içeren tedaviler uygulanmıştır. Mevcut verilere göre cilt tutulumu ön planda olan orta-şiddetli akne vulgarisli hastalarda antibiyotiklerin kullanımı uygun olabilir. Bunun dışındaki tutulumlarda daha başka tedavilerin gündeme gelmesi düşünülmelidir.^{3,4,16,20,21,39}

Sonuç

SAPHO, klinik olarak az tanınan, bu nedenle nadir görülen hastalıklar kategorisinde yer alan otoinflamatuvar kökenli romatizma hastalığıdır. SpA grubu hastalıklarla çeşitli benzerlikler göstermekte olup bu grup içerisinde yer aldığı görüşü hâkimdir. Heterojen kliniği ve az teşhis edilmesi nedeniyle başta enfeksiyonlar olmak üzere çeşitli hastalıkların ayırıcı tanısında yer alır. Klinik seyir genellikle relaps ve remisyonlar şeklindedir. İnflamatuvar romatizma hastalıklarının tedavisinde kullanılan birçok ilaca iyi yanıt vermektedir. İleriki dönemlerde yapılacak olan çalışmalar, hastalığın patogenezi, kliniği ve tedavisi ile ilgili çeşitli sorulara yanıt bulmamızı kolaylaştıracaktır.

Kaynaklar

1. Carneiro S, et al. SAPHO syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2013;39:401-18.
2. Chamot AM, et al. [SAPHO syndrome]. Z Rheumatol 1994;53:234-42.
3. Liu S, et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: review and update. Ther Adv Musculoskelet Dis 2020;12:1759720X20912865.
4. Nguyen MT, et al. The SAPHO syndrome. Semin Arthritis Rheum 2012;42:254-65.
5. Chamot AM, et al. [Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases]. Rev Rhum Mal Osteoartic 1987;54:187-96.
6. Hedrich CM, et al. New Insights into Adult and Paediatric Chronic Non-bacterial Osteomyelitis CNO. Curr Rheumatol Rep 2020;22:52.
7. Kahn MF, et al. The SAPHO syndrome. Baillieres Clin Rheumatol 1994;8:333-62.
8. Van Doornum S, et al. SAPHO: rare or just not recognized? Semin Arthritis Rheum 2000;30:70-7.
9. Aljuhani F, et al. The SAPHO syndrome: a single-center study of 41 adult patients. J Rheumatol 2015;42:329-34.
10. Cao Y, et al. Spinal and sacroiliac involvement in SAPHO syndrome: A single center study of a cohort of 354 patients. Semin Arthritis Rheum 2019;48:990-6.
11. Colina M, et al. Clinical and radiologic evolution of synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a single center study of a cohort of 71 subjects. Arthritis Rheum 2009;61:813-21.
12. Hayem G, et al. SAPHO syndrome: a long-term follow-up study of 120 cases. Semin Arthritis Rheum 1999;29:159-71.
13. Ferguson PJ, et al. Neutrophil dysfunction in a family with a SAPHO syndrome-like phenotype. Arthritis Rheum 2008;58:3264-9.
14. Gao S, et al. The comparison analysis of clinical and radiological features in SAPHO syndrome. Clin Rheumatol 2020;
15. Berthelot JM, et al. SAPHO, autophagy, IL-1, FoxO1, and Propionibacterium (Cutibacterium) acnes. Joint Bone Spine 2018;85:171-6.
16. Rukavina I. SAPHO syndrome: a review. J Child Orthop 2015;9:19-27.
17. Assmann G, et al. Single-nucleotide polymorphisms p53 G72C and Mdm2 T309G in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and SAPHO syndrome. Rheumatol Int 2010;30:1273-6.

18. Zhang S, et al. Serum levels of proinflammatory, anti-inflammatory cytokines, and RANKL/OPG in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis (SAPHO) syndrome. *Mod Rheumatol* 2019;29:523-30.
19. Hurtado-Nedelec M, et al. Characterization of the immune response in the synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1160-7.
20. Assmann G, et al. Efficacy of antibiotic therapy for SAPHO syndrome is lost after its discontinuation: an interventional study. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R140.
21. Colina M, et al. Antibiotics may be useful in the treatment of SAPHO syndrome. *Mod Rheumatol* 2014;24:697-8.
22. Li C, et al. Axial skeletal lesions and disease duration in SAPHO syndrome: A retrospective review of computed tomography findings in 81 patients. *Int J Rheum Dis* 2020;
23. Cao Y, et al. Three patterns of osteoarticular involvement in SAPHO syndrome: a cluster analysis based on whole body bone scintigraphy of 157 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:1047-55.
24. Kikuchi T, et al. Mandibular Osteitis Leading to the Diagnosis of SAPHO Syndrome. *Case Rep Radiol* 2018;2018:9142362.
25. Li Y, et al. SAPHO syndrome with pathological fractures of vertebral bodies: a case report. *BMC Musculoskelet Disord* 2019;20:27.
26. Colina M, et al. Clinical and radiological characteristics of SAPHO syndrome. *Curr Rheumatol Rev* 2013;9:22-7.
27. Swei Y, et al. Diagnostic points and possible origin of osteomyelitis in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO) syndrome: a radiographic study of 77 mandibular osteomyelitis cases. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:1398-403.
28. Kaşifoğlu T, et al. Romatoloji Atlası. 2020; Available from: <https://www.romatolojiatlasi.com/>.
29. Ferreira-Vilaca C, et al. Orofacial manifestations of SAPHO syndrome: a systematic review of case reports. *Clin Rheumatol* 2020;
30. Godot A, et al. SAPHO syndrome and subclavian thrombosis: Simple fortuitous association? *Eur J Intern Med* 2020;72:103-5.
31. Li C, et al. Pulmonary high-resolution computed tomography findings in patients with synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis syndrome. *PLoS One* 2018;13:e0206858.
32. Valentin R, et al. Renal amyloidosis and renal failure--a novel complication of the SAPHO syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2420-3.
33. Naves JE, et al. A systematic review of SAPHO syndrome and inflammatory bowel disease association. *Dig Dis Sci* 2013;58:2138-47.
34. Okuno H, et al. Clinical features and radiological findings of 67 patients with SAPHO syndrome. *Mod Rheumatol* 2018;28:703-8.
35. Fu Z, et al. Is the bullhead sign on bone scintigraphy really common in the patient with SAPHO syndrome? A single-center study of a 16-year experience. *Nucl Med Commun* 2016;37:387-92.
36. Daoussis D, et al. Biologics in SAPHO syndrome: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2019;48:618-25.
37. Figueiredo ASB, et al. SAPHO: has the time come for tailored therapy? *Clin Rheumatol* 2020;39:177-87.
38. Firinu D, et al. SAPHO Syndrome: Current Developments and Approaches to Clinical Treatment. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:35.
39. Gil F, et al. SAPHO syndrome: the value of classic drugs in the era of biologics. *Dermatol Online J* 2020;26:
40. Firinu D, et al. Biological treatments for SAPHO syndrome: an update. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2014;13:199-205.
41. Wendling D, et al. IL-23/Th17 targeted therapies in SAPHO syndrome. A case series. *Joint Bone Spine* 2017;84:733-5.
42. Sun XC, et al. Failure of tocilizumab in treating two patients with refractory SAPHO syndrome: a case report. *J Int Med Res* 2018;46:5309-15.
43. Li C, et al. Efficacy of bisphosphonates in patients with synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: a prospective open study. *Clin Exp Rheumatol* 2019;37:663-9.
44. Wu N, et al. A single cohort, open-label study of the efficacy of pamidronate for palmoplantar pustulosis in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO) syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2020; PMID: 32573425
45. Wang CR, et al. Zoledronic acid monotherapy improves osteoarticular involvement in SAPHO syndrome. *Scand J Rheumatol* 2020;1-3.

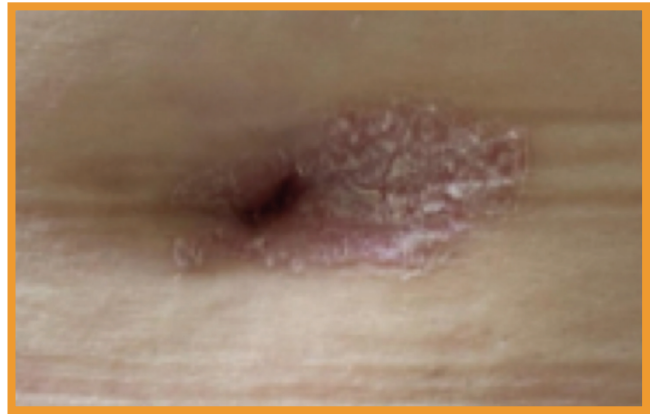
Vaka sunumu

45 yaşındaki erkek hasta açıklanamayan göğüs ön duvarı ağrısı nedeniyle kardioloji kliniğinden romatoloji polikliniğine sevk edildi. Hastanın sorgulamasında ağrının yaklaşık 1 yıldır devam ettiği, sürekli vasıfta ve künt karakterde olduğu, hareketle arttığı ve göğüs duvarı orta kesimine yerleştiği öğrenildi. Hastanın kardioloji kliniği değerlendirmesinde ekokardiyografi, koroner anjiyografi gibi detaylı incelemelere karşın herhangi bir kardiyolojik anormalliğe rastlanmadığı görüldü. Hastanın özgeçmiş sorgusunda herhangi bir kronik rahatsızlığı olmadığı, düzenli bir ilaç kullanmadığı ancak ara sıra ağrı nedeniyle naproksen kullanma ihtiyacı duyduğu ve bu tedavinin de ağrısını yaklaşık %60-70 azalttığı öğrenildi. Soygeçmiş sorgusunda herhangi bir özellik bulunmadığı not edildi. Hasta romatolojik sorgusunda yaklaşık 10 yıldır dönem dönem artış gösteren bel ağrısının olduğunu, bunun daha çok sabahları kalkınca rahatsızlık verdiğini ve yaklaşık 1 saat içerisinde geçtiğini, bazen uzun süreli araba kullanımında da benzer rahatsızlığı

yaşadığını belirtti. Bunun dışında yaklaşık 3 aydır sağ köprücük kemiğinin göğüs duvarı ile birleştiği bölgede ağrı ve kızarıklık olduğunu ifade etti. Yapılan fizik muayene incelemesinde hastanın vitallerinde, kardiyak ve pulmoner değerlendirmesinde herhangi bir anormalliğe rastlanmadı. Göğüs ön duvarında sağ sternoklaviküler eklem (SE) hassas ve kırmızı olarak saptandı (Şekil 1). Diğer kostakondral bileşkelerde özellikle orta sternal bölgede de hassasiyet mevcuttu. Omurga incelemesinde herhangi bir kısıtlılık ya da deformite tespit edilmedi. Sakroiliak eklem (SİE) bası testlerinden FABERE (fleksiyon, abduksiyon, eksternal rotasyon ve ekstansiyon) sağda pozitif olarak bulundu. Hastanın dermatolojik incelemesinde göbek çevresinde pullanma gösteren lezyonlara rastlandı (Şekil 2). Yapılan laboratuvar incelemesinde C-reaktif protein (15 mg/L, normal aralık 0-5 mg/L) ve eritrosit sedimentasyon hızı (34 mm/s, normal aralık 0-20 mm/s) yüksek bulundu. Bunun dışındaki incelemelerde anormalliğe rastlanmadı. Yapılan HLA-B27 gen testi negatif bulundu. Radyolojik değerlendirmede direkt grafilerde herhangi bir anormallik tespit edilmedi;



Şekil 1. Sağ sternoklaviküler eklemde şişlikle uyumlu görünüm



Şekil 2. Periumblikal bölgede psöriazis ile uyumlu döküntüler¹³

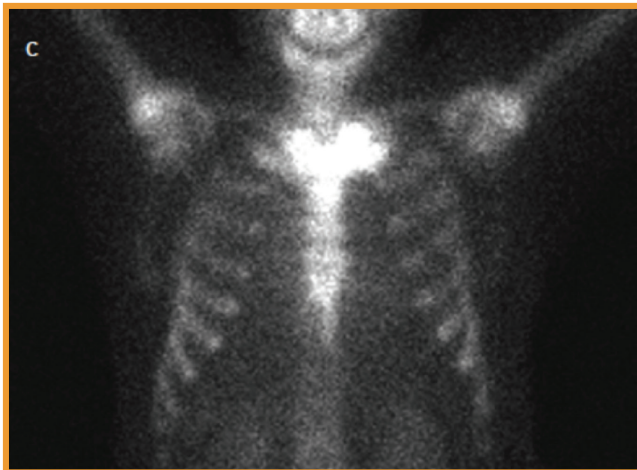
ancak yapılan tomografik incelemede sağ SE'de hiperostoz ve destrüksiyon tespit edildi. Daha sonra yapılan sintigrafik incelemede boğa başı görünümüne rastlandı (Şekil 3). SİE manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) bilateral aktif sakroiliit ile uyumlu bulgu tespit edildi (Şekil 4). Dermatoloji değerlendirmesinde lezyonların psöriazis ile uyumlu olduğu bildirildi. Hastaya klinik, laboratuvar ve görüntüleme sonuçlarına göre SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteit) sendromu tanısı konularak ilk olarak nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ) tedavisi asemetasin başlandı. Hastanın bu ilacı ağrısı oldukça düzenli olarak tam dozda alması (120 mg/gün), ağrısı geçince ihtiyaç halinde kullanması önerildi. Yaklaşık 2 hafta düzenli ve tam dozda kullanmasına karşın şikâyetleri devam ederse selekoksib tedavisine geçmesi onunla da 2 hafta tam doz (400 mg/gün) kullanıma karşın rahatlama olmazsa poliklinik kontrolüne gelmesi tavsiye edildi. Bunun yanında hastaya düzenli ev egzersizleri içeren bir

kitapçık verilerek bunu ağırlı olsun olmasının haftada 3 gün düzenli olarak uygulaması gerektiği ve dermatoloji hekimince önerilen topikal tedavilerin devamı önerildi.

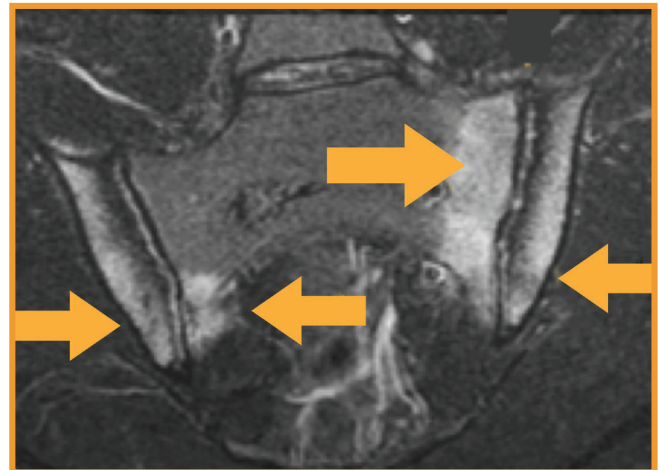
Olgu tartışması

Hastadaki romatolojik bulgu ve anormallikler

1. Hastayı romatoloğa yönlendiren başlıca semptom herhangi bir etiyolojinin tespit edilemediği ön göğüs duvarı ağrısıdır. Bu durum spondiloartrit (SpA) grubu hastalıklarda entezit nedeniyle karşımıza çıkabilmektedir. Yapılan vaka serilerinde SpA hastalarının yaklaşık %20'sinde radyografik olarak göğüs duvarı tutulumuna ait bulgular tanımlanmaktadır. Öte yandan SAPHO hastalığının en önemli osteoartiküler bulgusu ön göğüs duvarı tutulumudur ve hastaların %65-90'ında tanımlanmıştır. Klinik olarak tutulan bölgede ağrı, şişlik ve kızarıklık



Şekil 3. Kemik sintigrafisinde boğa başı görünümü¹³



Şekil 4. Sakroiliak eklem manyetik rezonans görüntülemesinde bilateral aktif sakroiliit¹³

Yağ baskılı STIR (Short tau inversion recovery) sekansında gözlenen aktif sakroiliit ile uyumlu görünümüne sarı oklarla gösterilmiştir.

olabilir. Fizik muayenede bu bölgelerde hassasiyet tespit edilebilir.

2. İnflamatuar karakterde bel ağrısının varlığı bu hastadaki bir diğer önemli bulgudur. Bu bulgu SpA grubu hastalıklardaki omurga tutulumunun klinik yansıması şeklinde karşımıza çıkabildiği gibi bazen izole olarak da görülebilir. Bu tarzdaki ağrının karakteristikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Omurga tutulumu SAPHO hastalığında da karşımıza çıkabilmekte ve aksiyal SpA ile benzer özellikler göstermektedir. Yeni kemik oluşumları omurgada sindesmofit olarak adlandırılır ve bazen bunlar köprüleşme özelliği gösterebilmektedir. Sakroiliit direkt grafide görüntülenebilmekte ve genellikle tek taraflı tutulum yapma eğilimindedir. Bununla birlikte yapısal hasar olmadan aktif kemik iliği ödemi

Tablo 1. İnflamatuar Bel Ağrısını sınıflamada kullanılan kriterler^{1,2}

Calin kriterleri	ASAS kriterleri
40 yaş altı başlangıç	40 yaş altı başlangıç
Bel ağrısının >3 ay sürmesi	Sinsi başlangıç
Sinsi başlangıç	Egzersizle düzelme
Sabah katılığına varlığı	İstirahatle düzelme
Egzersizle düzelme	Gece ağrısının varlığı (kalkmakla iyileşen)
5 özellikten 4'ünün varlığı gereklidir. Duyarlılık ve özgünlük sırasıyla %95 ve %76'dır.	Bel ağrısı 3 aydan uzun süreli olan hastalarda kullanılır, 5 özellikten 4'ünün varlığı gereklidir. Duyarlılık ve özgünlük sırasıyla %80 ve %72'dir.

ASAS: ASessment in Ankylosing Spondylitis

ile uyumlu bulgular da ortaya çıkabilir. SAPHO, SpA grubu hastalıklarla çeşitli benzerlikler göstermekte bu açıdan bu grup içerisinde yer aldığı öne sürülmektedir (Tablo 2).¹⁻⁶

3. Psöriazis döküntüleri hastadaki bir diğer önemli bulgudur. Toplumdaki psöriazis sıklığı 100'de 1 ile 8 arasında değişmektedir. Psöriazis başta SpA olmak üzere pek çok inflammatuar hastalıkla birlikte görülebilmektedir.

Tablo 2. Spondiloartropati ve SAPHO benzerlikleri

Benzerlikler	Açıklamaları
Benzer artrit paterni	Alt ekstremitte, büyük eklemler, nonerozif
Omurga tutulumu	
Sakroiliak eklemlerin etkilenmesi	Sakroiliit genellikle tek taraflı
Entezit varlığı	Göğüs ön duvarı, omurga, symphysis pubis
Patogeneizde yeni kemik oluşumu	Sindesmofit veya köprüleşen sindesmofitler, nonmarjinal özellikte
Benzer cilt bulguları	PPP, psöriazis vulgaris
İnflamatuar barsak hastalığı eşlik etmesi	Genellikle Crohn hastalığı
Öncül enfeksiyon hipotezi	C. acnes
HLA-B27 pozitifliği	Bu doğrulanamamış olup SAPHO'da HLA-B27 sıklığının artmadığı görüşü hâkimdir
Benzer radyografik bulgular	Vertebra cisimlerinde skleroz, sindesmofit ve köprüleşen sindesmofitler. Pelviste entesopatik değişiklikler

Öte yandan SAPHO ile olan birlikteliği de iyi bilinmekte olup SAPHO olgularının %60-90 kadarına cilt tutulumu eşlik eder. Bu konuda önemli bir nokta, SAPHO'da cilt bulgularının eşlik etmesi tanıya yardımcı olabilmektedir; ancak tanı için osteoartiküler bulgular gibi mutlak bulunma zorunluluğu yoktur.³⁻⁹

4. SAPHO için patognomik tanı koydurucu bir bulgu mevcut değildir. Özellikle ön göğüs duvarı tutulumu olan veya tekrarlayan steril osteomyelit olgularında SAPHO akla gelmelidir. Fizik bakıda lokal kemik hassasiyeti aranmalı özellikle sternoklavikular ve kostokondral bölgeler ağrı veya şişlik açısından dikkatle muayene edilmelidir. Ciltte döküntü varlığı (püstüller lezyonlar, inflamatuvar nodül veya plak) aranmalıdır. Laboratuvarında akut fazlar yüksek bulunabilir ancak normal olması tanıyı dışlatmaz. HLA-B27 sıklığında bir artış mevcut değildir. Görüntülemede direkt grafiler erken evrede lezyonları atlayabilir. Bu durumda şüphe varlığında kemik sintigrafisi önerilir. Bu uygulama ile “boğa başı” görünümü denilen hastalık için karakteristik bir

görünüm tespit edilebilir. Öte yandan sintigrafi ile tutulum yaygınlığı da değerlendirilir. Bahsedilen hasta klinik (SE hiperostozu, inflamatuvar bel ağrısı ve psöriazis) ve görüntüleme bulguları (sintigrafide boğa başı görünümü ve MRG de aktif sakroiliit) ile SAPHO tanısı almıştır (Tablo 3).³⁻⁹

5. SAPHO tedavisi için yerleşik bir algoritma mevcut değildir. Bununla birlikte ortak görüş ilk seçenek tedavinin NSAİİ olduğu yönündedir. SpA grubu hastalıklarla olan benzerlikleri göz önüne alınarak tedavi alanında da benzer uygulamalar yapılmaktadır. Bu açıdan aksiyal ağırlıklı olgular aksiyal SpA; periferik ağırlıklı olgular da periferik SpA şeklinde tedavi edilebilmektedirler. Konvansiyonel hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların (DMARD) yanı sıra bisfosfanatların ve antibiyotik tedavisinin hastalık seyrine olumlu etki ettiği bildirilmiştir. Gerek tümör nekrozis faktör alfa inhibitörleri, gerekse interlökin 17 yolağını hedefleyen tedaviler (secukinumab) gerekse IL-12/23 bloke edici ilaçlar (ustekinumab)

Tablo 3. 2003 Kahn ve Khan SAPHO kriterleri³

Kabul edilme (Hastalık lehine)	Dışlama (Hastalık düşünülmez)
Palmo plantar püstülozis ve psöriazis vulgarisli olgularda osteoartiküler bulguların varlığı	İnfeksiyöz osteit
Şiddetli aknesi olan olgularda osteoartiküler bulguların varlığı	Tümör
Erişkinlerde izole hiperostoz (C. acnes üremesi olabilir; ancak başka bir mikroorganizma beklenmez)	Kemiğin noninflamatuvar lezyonları
Çocuklarda kronik, tekrarlayıcı multifokal osteomyelit (CRMO)	
Osteoartiküler tutulumlu olgularda kronik barsak hastalığı	

dirençli olgularda kullanılmış ve etkin bulunmuştur. Nispeten yeni tedavilerden apremilast ve tofasitinibin de SAPHO'daki etkinliğine ilişkin çeşitli vaka serileri mevcuttur. Bahsedilen hastada ilk önce NSAİİ grubu ilaçlar başlanmış ve hastalık seyrine göre gerekli düzenlemeler yapılması planlanmıştır.¹⁰⁻¹²

Kaynaklar

1. Calin A, et al. Clinical history as a screening test for ankylosing spondylitis. JAMA 1977;237:2613-4.
2. Sieper J, et al. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). Ann Rheum Dis 2009;68:784-8.
3. Liu S, et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis syndrome: review and update. Ther Adv Musculoskelet Dis 2020;12:1759720X20912865.
4. Rukavina I. SAPHO syndrome: a review. J Child Orthop 2015;9:19-27.
5. Carneiro S, et al. SAPHO syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2013;39:401-18.
6. Nguyen MT, et al. The SAPHO syndrome. Semin Arthritis Rheum 2012;42:254-65.
7. Himuro H, et al. Imaging features in patients with SAPHO/CRMO: a pictorial review. Jpn J Radiol 2020;38:622-9.
8. Cao Y, et al. Three patterns of osteoarticular involvement in SAPHO syndrome: a cluster analysis based on whole body bone scintigraphy of 157 patients. Rheumatology (Oxford) 2019;58:1047-55.
9. Colina M, et al. Clinical and radiological characteristics of SAPHO syndrome. Curr Rheumatol Rev 2013;9:22-7.
10. Figueiredo ASB, et al. SAPHO: has the time come for tailored therapy? Clin Rheumatol 2020;39:177-87.
11. Daoussis D, et al. Biologics in SAPHO syndrome: A systematic review. Semin Arthritis Rheum 2019;48:618-25.
12. Wendling D, et al. IL-23/Th17 targeted therapies in SAPHO syndrome. A case series. Joint Bone Spine 2017;84:733-5.
13. Kaşifoğlu T, et al. Romatoloji Atlası. 2020; Available from: <https://www.romatolojiatlası.com/>.

Özet

SAPHO (sinovit, akne, püstüler lezyonlar, hiperostoz ve osteit) nadir görülen, sıklıkla relapslarla seyreden, kronik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır. Kemik ve eklem yakınmaları SAPHO hastalığının ana klinik özelliği olup dermatolojik bulgular olsun veya olmasın SAPHO tanısı almış bütün hastalarda bulunur. SAPHO günümüzde otoinflamatuvar hastalık grubunda kabul edilmektedir. Öte yandan olup spondiloartropati grubu hastalıklarla da çeşitli benzerlikler gösterir. Yerleşik bir tedavi şeması olmamasına karşın SpA ve otoinflamatuvar hastalıklarda kullanılan çeşitli tedaviler hastalık semptom ve bulgularına etkili olmaktadır. Bu derlemede SAPHO hastalığının çeşitli yönleri güncel literatür verileri ışığında özetlenmiştir.

Anahtar kelimeler: SAPHO sendromu; Spondiloartrit; Biyolojik tedavi; Tanısal görüntüleme



Dr. **Mehmet Yıldız**, Dr. **Fatih Haşlak**,
Dr. **Amra Adrovic**, Dr. **Özgür Kasapçopur**

Jüvenil Spondiloartropatileri

Giriş

Jüvenil spondiloartropati (JSpA) ifadesi; 16 yaş öncesinde başlayan ve periferik (özellikle alt ekstremité büyük eklemleri) eklem ve aksiyel (omurga ve sakroiliak eklem) iskelet tutulumu, entezit varlığı ve insan lökosit antijeni (HLA) B27 pozitifliği ile ilişkili heterojen bir hastalık grubunu tanımlamaktadır.¹ Erişkin hastalarda görülenin aksine JSpA'da hastalığın erken dönemlerinde aksiyel eklem tutumu nadir olarak görülmektedir ve hastalık çocuklarda genellikle asimetrik oligoartrit olarak başlamakta, süreç içerisinde entezit gelişimi görülebilmekte ve nihayetinde aksiyel iskelet tutulumu ortaya çıkmaktadır.² Erişkin hastalarda SpA grubu çok iyi tanımlanmış olmasına rağmen JSpA terminolojisi ve sınıflandırması çocukluk çağı vakalarında hâlâ önemli bir tartışma konusudur.³ JSpA, çocukluk çağındaki diğer kronik artrit nedenlerinden, seronegatif olmaları, omurgayı ve sakroiliak eklemi tutmaları, psöriatik cilt döküntüleri ve

inflamatuar barsak hastalığı semptomları gibi eklem dışı bulguların varlığı gibi temel özelliklerle ayrılırsalar da juvenil idiyopatik artrit (JIA) altında sınıflandırılmaktadır.⁴

Bu derlemede güncel bilgiler ışığında hastalığın tanımı, etiyopatogenezi, genetik zemini, sınıflama ölçütleri, klinik bulguları ve tedavi seçenekleri ayrıntılı olarak tartışılacaktır.

Tanım ve Erişkin Spondilit Hastalarından Temel Farklar

Spondiloartropati ifadesi, HLA B27 ile ilişkili, aksiyel iskelet ile sakroiliak eklem tutulumlarının görülebildiği heterojen inflammatuar hastalıkları kapsayan bir üst tanımdır.⁵ Spondiloartropatilerle ilişkili semptomlar; entezit, inflammatuar karakterde bel ağrısı, daktilit, tırnak değişiklikleri, psöriasis, akut ön üveit ve inflammatuar barsak hastalığı ile ilişkili semptomlardır.⁵ Spondiloartropatilerin en iyi tanımlanmış olanı ve en iyi bilineni inflammatuar karakterde bel ağrısı ve aksiyel iskeletin ilerleyici tutulumu ile karakterize ankilozan spondilit (AS). Ankilozan spondilit tanısı alan hastaların %10-20'sinin başlangıç semptomlarının

16 yaş öncesinde geliştiği bildirilmektedir.⁵ Juvenil spondiloartropatiler, 16 yaş öncesi başlayan, erkek cinsiyette daha sık görülen, HLA B27 ilişkili seronegatif bir grup hastalığı kapsayan çatı tanımdır. Hastalığın farklılaşmamış (undiferansiye) ve farklılaşmış (diferansiye) formları vardır. Farklılaşmış formlar; juvenil ankilozan spondilit (JAS), psöriatik artrit, reaktif artrit, inflammatuar barsak hastalığı ile ilişkili artrit iken farklılaşmamış tipler seronegatif entezopati ve artropati sendromu ve entezit ile ilişkili artritir.⁶ Spondilit ile ilişkili bulgu ve semptomlar ile JSpA'nın formları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Juvenil spondiloartropatiler, erişkin hastalarda tanımlanmış spondiloartropatilerden sadece erken yaşta başlamasıyla değil, hastalığın başlangıç bulguları, klinik bulgularının dağılımı ve seyri gibi birçok konuda da ayrılmaktadır.⁷ Hastalığın erken dönemlerinde erişkin hastalardakinin aksine inflammatuar karakterde bel ağrısı, aksiyel iskelet ve sakroiliak eklem tutulumu oldukça nadirken kalça ve/veya periferik eklem tutulumu ve entezit erişkin hastalarda görüldüğünden çok daha sık saptanmaktadır. Bunlara ek

Tablo 1. Juvenil spondiloartropatinin klinik formları ve spondilit ile ilişkili klinik bulgular

Juvenil Spondiloartropati Formları	Klinik Bulgular
• Juvenil ankilozan spondilit • Juvenil psöriatik artrit • Reaktif artrit • İnflamatuar barsak hastalığı ile ilişkili artrit • Entezit ilişkili artrit • Seronegatif entezopati ve artropati sendromu • Sınıflandırılmayan juvenil spondiloartropatiler	• Entezit • İnflamatuar karakterde bel ağrısı • Psöriatik döküntü • İnflamatuar barsak hastalığı • Daktilit • Tırnak değişiklikleri • Akut ön üveit

olarak, pediatrik olgularda semptomların ifade edilmesinde zorluk yaşanabilmekte ve bu durum tanı koymakta zorluğa neden olabilmektedir. Ayrıca, Weiss ve arkadaşları⁸ yaptıkları çalışmada, pediatrik olgularda hiçbir fizik muayene manevrasının sakroiliiti saptamada etkin olmadığını göstermişlerdir. Her ne kadar manyetik rezonans görüntülemenin sakroiliiti saptamada etkin olduğu gösterilmiş olsa da özellikle bu konudaki tecrübesi az olan hekimlerce pediatrik olgulardaki fizyolojik kemik iliği değişiklikleri yanlışlıkla sakroiliit gibi değerlendirilebilmektedir.⁹ Bu durum pediatrik olgularda sakroiliitin saptanmasında ve tanımlanmasında zorluğa neden olmaktadır. Ayrıca erişkin hastalarda sıklıkla bildirilen kardiyak ve valvüler bulgular juvenil olgularda çok daha nadir bildirilmektedir. Yeni yayınlanmış bir çalışmada ileri kardiyolojik yöntemlerle, JSpA tanılı hastalarda subklinik artmış aort katılığı (stiffness) bildirilmiştir.^{5,10-12}

Epidemiyoloji

Hastalık sıklığının coğrafi bölgeler arasında değişiklik göstermesi ve çalışmalar arasında kullanılan sınıflama ölçütleri açısından heterojenite olması nedeniyle, epidemiyolojik veriler net değildir. 2013 yılında yapılan bir sistemik derlemede Avrupa'da JSpA (psöriatik form hariç) insidansı ve prevalansı sırasıyla 2 (1.8-2.1)/100.000 ve 4.9 (4.4-5.6)/100.000 olarak bildirilmiştir.¹³ Bir başka çalışmada dünya genelinde tahmini juvenil spondilit (entezit ilişkili artrit ve psöriatik artrit birlikte) prevalansını 0.28-88/100.000 olarak bildirilmiştir.⁵ Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da en sık JİA alt tipi oligoartiküler JİA iken, bazı Asya ülkelerinde en sık

JİA alt tipinin entezit ilişkili artrit olduğu bildirilmektedir.¹⁴⁻¹⁶ Juvenil idiyopatik artrit tanılı hastalar arasında ERA sıklığı; Kanada'da ve Polonya'da %13.4, Türkiye'de %18.9-21.7, Tayland'da %24.8 ve Tayvan'da %37.4 olarak belirtilmektedir.^{17,18} Bu bildirimler hastalığın gelişmekte olan ülkelerde daha sık görüldüğünü düşündürmektedir.

Erişkin AS hastalarının %10-20'sinin juvenil başlangıçlı olduğu gösterilmiştir.^{5,19} Saurenmann ve arkadaşlarının çalışmasında ortalama başlangıç yaşı ERA için 11.7 yaş, psöriatik artrit için 8.9 yaş olarak bildirilmiştir.^{20,21} Benzer şekilde, Adrović ve arkadaşları JSpA kohortarında ortalama hastalık başlangıç yaşını 11.4 yıl, ortalama tanı yaşını 12.4 yıl olarak raporlamışlardır.¹

Etiyopatogenez ve Genetik Zemin

Spondiloartropatilerin etiyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış olsa da günümüzdeki bilgi birikimi ile hastalığın genetik yatkınlık yaratan faktörlerin varlığında bazı çevresel değişkenlerin katılımının hastalığın gelişimine neden olduğu düşünülmektedir.

Hastalık ile ilişkilendirilmiş olan en önemli çevresel faktör enfeksiyonlardır. HLA B27 pozitif transgenik farelerde, barsak bakterilerinin yokluğunda spondilit bulgularının gelişmemesine rağmen, intestinal bakterilerin varlığında spondilit geliştiğinin gösterilmesi mikrobiyal çevrenin hastalık gelişimindeki rolünü işaret etmektedir.²¹⁻²³ Ayrıca HLA B27 pozitif hastaların hücre içi mikroorganizmaları temizlemede kusurlarının olabileceği

bildirilmektedir^{24,25} Ekman ve arkadaşları,²⁴ HLA B27 pozitif bireylerde salmonella türlerinin öldürülmesinin daha az efektif olduğunu bildirmişlerdir. Entezit ile ilişkili artrit tanılı hastalarda etkilenmiş fekal bakteriyel mikrobiyota ve azalmış bakteriyel çeşitlilik gösterilmiştir.^{21,26,27} Entezit ile ilişkili artrit tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada fekal mikrobiyotada antiinflamatuvar etkinliği olan *Faecalibacterium prausnitzii*'nin ve *Bacteriodes Fragilis*'in azalmış olduğu saptanmıştır.²⁸

Spondilit ile ilişkilendirilmiş en önemli genetik faktör HLA I sınıfının üyelerinden olan HLA B27 pozitifliği. Jüvenil spondiloartropatilerde HLA B27 pozitifliği %60-90 arasında değişmekte olup, spondilit formuna göre değişiklik göstermektedir.^{10,29} Jüvenil ankilozan spondilitte %90, SEA'da %72, psöriatik artritte %15, spondiloartropatiler hariç diğer JİA'larda %15 pozitiflik bildirilmiştir.^{10,30} Sağlıklı toplumda HLA B27 pozitifliği %5-10 oranında bildirilmektedir. Türkiye'de yapılmış bir çalışmada sağlıklı bireylerde HLA B 27 pozitifliği %7 olarak saptanmıştır.¹ HLA B27 pozitif sağlıklı bireylerin yalnızca küçük bir kısmının (yaklaşık %5) ankilozan spondilit geliştiriyor olması hastalığın gelişiminde farklı genlerin de rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir.³¹ Ankilozan spondilit tanılı erişkin hastalarda genom boy ilişki çalışmalarında (GWAS) spondiloartropatiler ile ilişkili olabileceği gösterilen birçok gen tanımlanmıştır. ERAP-1, IL23R, TNFRSF1A, IL1A, CARD ve ANTXR2 bu genlerden en sık araştırılanlarıdır.³¹ ERAP-1'in MHC I alleleri tarafından T hücrelerine sunulacak antijenlerin düzenlenmesi ve kırılmasında rolü olduğu bilinmektedir. ERAP-1 ile HLA B27 arasında epistatik bir etkileşim

olduğu gösterilmiştir ve HLA B27'de yanlış katlanmanın peroksizomlarda strese neden olarak hastalık patogeneğinde rol alan IL23/IL17 düzeylerinde artışa yol açtığı gösterilmiştir.³² IL23R geninin aynı zamanda psöriasis ve inflamatuvar barsak hastalığı için de risk oluşturması spondiloartropati grubu altındaki hastalıkların ortak genetik zeminine işaret etmektedir.³¹

Sınıflama Kriterleri

1984 yılında ankilozan spondilit için Modifiye New York ölçütleri önerilmiş olup, erişkin hastaların bu ölçütlere göre ankilozan spondilit olarak sınıflandırılabilmesi için radyolojik olarak sakroiliitin gösterilmesi ve buna aksiyel iskelet tutulumu ile ilişkili klinik bulgulardan inflamatuvar bel ağrısı, lomber hareket kısıtlılığı veya göğüs genişlemesinde kısıtlılıktan en az birisinin eşlik etmesi gerekmektedir.³³ Pediatrik spondilit olgularının büyük çoğunluğunda hastalığın erken evrelerinde sakroiliak eklem tutulumlarının olmaması ve inflamatuvar karakterde bel ağrısının nadir bulunması nedeniyle modifiye New York ölçütlerinin çocuklar için uygulanabilirliğini sınırlandırmıştır.

Tablo 1'de özetlenen spondilit ilişkili semptomlara sahip erişkin hastaların birçoğunun, aksiyel iskelet tutulumlarının veya sakroiliak eklem tutulumlarının olmaması nedeniyle modifiye New York ölçütlerine göre spondilit olarak sınıflandırılmaması "undiferansiye spondilit" kavramını gündeme getirmiştir. Sonraki yıllarda undiferansiye olguları da kapsayacak şekilde, Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (ESSG) ölçütleri ve Amor ölçütleri önerilmiştir.^{34,35} Bu ölçütlerin ikisinde de herhangi bir alt yaş sınırının olmaması ve aksiyel eklem

tutulumu ile ilişkili ölçütlerin zorunlu tutulmamış olması bu ölçütlerin pediatrik olgular için de kullanılabilmesine olanak sağlamıştır. Kasapçopur ve arkadaşlarının³⁶ yaptıkları bir çalışmada ESSG ölçütlerinin pediatrik olgulardaki duyarlılığı %83.9 ve özgüllüğü %87.5 ve Amor ölçütlerinin pediatrik olgulardaki duyarlılığı %82.3 ve özgüllüğü %95.3 olarak bildirilmiştir.

Sonraki yıllarda erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda, tümör nekroz alfa karışıklarının, hastaların modifiye Newyork ölçütlerini sağlamalarının ardından başlanmasının radyolojik ilerlemeyi engelleyemeyebileceğinin gösterilmesi ve ESSG veya Amor ölçütlerine göre sınıflandırılmış “undiferansiye SpA” olgularının büyük çoğunluğunun uzun yıllar sonra bile AS için tanı ölçütlerini sağlayamamasından yola çıkarak, “undiferansiye SpA” olgularının AS için kesin bir erken form olmadığına gösterilmesi, erken radyolojik aksiyel hastalığın saptanmasını sağlayacak yeni ölçütlere ihtiyacı ortaya koymuştur.⁵ Bu noktadan hareketle 2009 yılında ASAS (Assesment of SpondyloArthritis International Society) tarafından aksiyel SpA ve periferik SpA olmak üzere iki yeni ölçüt seti önerilmiştir.^{37,38} Bu ölçütlerin hastalığın preradyolojik dönemde saptanması için önerdiği en önemli bulguların inflamatuvar bel ağrısı ve manyetik rezonans görüntüleme ile sakroiliitin saptanması olduğu için bu ölçütlerin de çocuklarda kullanımı kısıtlı görünmektedir.³⁹

Jüvenil spondiloartropatilerin sınıflandırması ile ilgili tartışmalar, hastalık fenotipinin heterojen olması ve hastalığın özgün olmayan başlangıç bulguları nedeniyle süregelmektedir. Yıllar

içerisinde, jüvenil spondiloartropatilerin sınıflandırması için hem erişkin ankilozan spondilit hastalarının sınıflandırılmasında kullanılan ölçütler bu hasta grubunda denenmiş, hem de jüvenil başlangıçlı vakalar için özgün nadir klasifikasyon ölçütleri önerilmiştir.

JSpA için önerilmiş sınıflandırma ölçütleri Tablo 2’de özetlenmiştir.^{4,40-44} Bu ölçütlerin değerlendirildiği bir çalışmada; seronegatif entezopati ve artropati (SEA) ölçütlerinin duyarlılığı %62.9, özgüllüğü %92.2; Garmisch-Partenkirchen ölçütlerinin duyarlılığı %95.2, özgüllüğü %78.1; atipik spondiloartropati ölçütlerinin duyarlılığı %61.3, özgüllüğü %98.4 olarak bildirilmiştir.^{6,36,40,41} Pediatrik ölçütlerden günümüzde en sık kullanılan Uluslararası Romatizma Dernekleri Ligi (ILAR) JİA sınıflama ölçütleridir.⁴ Bu sınıflandırma ölçütlerinde JSpA tanılı hastalar entezit ile ilişkili artrit veya psöriatik artrit olarak sınıflandırılmaktadır. Her ne kadar bu ölçütler çocuk romatologları tarafından en sık kullanılan sınıflama ölçütleri olsalar da jüvenil spondilit olgularının sınıflandırmasında yeterlilikleri halen önemli bir tartışma konusudur. Bu ölçütlerle ilgili en önemli eleştiri; bu sınıflama sisteminde JSpA’nın iyi tanımlanmış formları olan inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit, jüvenil ankilozan spondilit ve Reiter sendromunun yer almamasıdır. Bir diğer önemli eleştiri ise entezit ile ilişkili artrit dışlama ölçütleri (örneğin 1. derece akraba psöriasis olması) nedeniyle veya hastanın birden fazla JİA alt grubunun da sınıflama ölçütlerini sağlaması nedeniyle sınıflandırılmayan artrit alt grubuna dahil edilmek zorunda kalan jüvenil spondilit olgularının varlığıdır.⁴⁵

Tablo 2. Jüvenil Spondiloartropatiler için önerilmiş olan sınıflandırma ölçütleri^{6,46}

Seronegatif entezopati ve artropati (SEA) ölçütleri⁴⁰			
• 17 yaşından önce kas-iskelet sistemi bulgularının başlaması • Romatoid faktör ve antinükleer antikor negatifliği	• Entezopatik bulgular • Artralji veya artrit		
Garmisch-Partenkirchen ölçütleri⁴¹			
Majör: Kalça, diz, ayak bileğinin tutulduğu asimetrik oligoartrit; entezopati, lomber omurga veya sakroiliak bölge ağrısı; akut iridosiklit Minör: ≥5 periferik eklem tutulumu; erkek cinsiyet, hastalık belirtilerinin 6 yaşından sonra başlaması; HLA-B27 pozitifliği, aile öyküsünde spondiloartropati (şüphesi) olması Tanı için 2 majör veya 1 majör + 2 minör ölçüt gerekmektedir.			
Çocuklarda Atipik Spondiloartropati ölçütleri⁴²			
Majör: Spondilit için aile öyküsü, entezopati, parmak eklemlerinde artrit, sakroiliit, HLA-B27 pozitifliği, artrit veya artraljinin sık gelişmesi Minör: Hastalığın 10 yaşından sonra başlaması, erkek cinsiyet, alt ekstremite tutulumu, akut iridosiklit veya konjunktivit, kalça eklemi tutulumu, enterit öyküsü sonrası gelişmesi Tanı 4 majör veya 3 majör + 3 minör ölçüt ile konur.			
Uluslararası Romatizma Dernekleri Ligi (ILAR) sınıflama ölçütleri⁴			
<i>Etiyolojisi bilinmeyen artrit</i> <i>16 yaş öncesi hastalık başlangıcı</i> <i>≥6 haftadan semptomların devam etmesi</i> <table><tr><td>Entezit ile ilişkili Artrit • Artrit ve entezit veya • Artrit veya entezit ile aşağıdakilerden en az ikisi: • Sakroiliak eklem hassasiyeti ve/veya inflamatuvar spinal ağrı • HLA B27 pozitifliği • 1. derece akrabalarda HLA B27 ilişkili hastalık • ≥6 yaşındaki erkekte artrit; üveit <i>(Dışlama ölçütleri: 1. derece akrabada psoriasis, RF pozitifliği, sistemik artrit varlığı, JIA'nın diğer alt tiplerine uyan artrit)</i> </td><td>Psöriatik Artrit • Artrit ve psöriasis • Artrit ile en az ikisi: • Daktilit, • Yüksük tırnak veya onikoliz, • 1. derece akrabada psoriasis varlığı <i>(Dışlama ölçütleri: 6 yaş sonrası erkekte HLA-B27 pozitif artrit, 1. derece akrabada ankilozan spondilit, entezit ile ilişkili artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile sakroiliit, reaktif artrit veya akut anterior üveit varlığı veya anamnezi, romatoid faktör pozitifliği, sistemik artrit varlığı, JIA'nın diğer alt tiplerine uyan artrit)</i> </td></tr></table>		Entezit ile ilişkili Artrit • Artrit ve entezit veya • Artrit veya entezit ile aşağıdakilerden en az ikisi: • Sakroiliak eklem hassasiyeti ve/veya inflamatuvar spinal ağrı • HLA B27 pozitifliği • 1. derece akrabalarda HLA B27 ilişkili hastalık • ≥6 yaşındaki erkekte artrit; üveit <i>(Dışlama ölçütleri: 1. derece akrabada psoriasis, RF pozitifliği, sistemik artrit varlığı, JIA'nın diğer alt tiplerine uyan artrit)</i>	Psöriatik Artrit • Artrit ve psöriasis • Artrit ile en az ikisi: • Daktilit, • Yüksük tırnak veya onikoliz, • 1. derece akrabada psoriasis varlığı <i>(Dışlama ölçütleri: 6 yaş sonrası erkekte HLA-B27 pozitif artrit, 1. derece akrabada ankilozan spondilit, entezit ile ilişkili artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile sakroiliit, reaktif artrit veya akut anterior üveit varlığı veya anamnezi, romatoid faktör pozitifliği, sistemik artrit varlığı, JIA'nın diğer alt tiplerine uyan artrit)</i>
Entezit ile ilişkili Artrit • Artrit ve entezit veya • Artrit veya entezit ile aşağıdakilerden en az ikisi: • Sakroiliak eklem hassasiyeti ve/veya inflamatuvar spinal ağrı • HLA B27 pozitifliği • 1. derece akrabalarda HLA B27 ilişkili hastalık • ≥6 yaşındaki erkekte artrit; üveit <i>(Dışlama ölçütleri: 1. derece akrabada psoriasis, RF pozitifliği, sistemik artrit varlığı, JIA'nın diğer alt tiplerine uyan artrit)</i>	Psöriatik Artrit • Artrit ve psöriasis • Artrit ile en az ikisi: • Daktilit, • Yüksük tırnak veya onikoliz, • 1. derece akrabada psoriasis varlığı <i>(Dışlama ölçütleri: 6 yaş sonrası erkekte HLA-B27 pozitif artrit, 1. derece akrabada ankilozan spondilit, entezit ile ilişkili artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile sakroiliit, reaktif artrit veya akut anterior üveit varlığı veya anamnezi, romatoid faktör pozitifliği, sistemik artrit varlığı, JIA'nın diğer alt tiplerine uyan artrit)</i>		
Cerrahpaşa 2016 ölçütleri⁴³			
Majör: Oligoartrit, entezopati, sakroiliit (MRG veya radyografi), HLA-B27 pozitifliği, ailede SpA öyküsü, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç yanıtı Minör: Hastalığın 6 yaşından sonra başlaması, erkek hasta, yangısal bel ağrısı, daktilit, psöriasis veya EBH, kalça artrit, Schober testinin <4 cm olması, metatarsal eklem artrit Tanı için 3 majör + 2 minör veya 4 minör ölçütün bulunması gerekmektedir.			
PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) Ölçütleri (Birinci Basamak)⁴⁴			
<i>Etiyolojisi bilinmeyen artrit</i> <i>18 yaş öncesi hastalık başlangıcı</i> <i>≥6 haftadan semptomların devam etmesi</i> <table><tr><td> • Periferik Artrit ve Entezit veya • Artrit veya Entezit ile 3 aydan uzun süren inflamatuvar bel ağrısı ve görüntülemeye saptanan sakroiliit veya </td><td> • Artrit veya Entezit ile aşağıdakilerden ikisi: • 1. Sakroiliyak eklem hassasiyeti • 2. İnflamatuvar bel ağrısı • 3. HLA-B27 pozitifliği • 4. Akut ön üveit • 5. Birinci derece akrabada spondiloartropati öyküsü </td></tr></table>		• Periferik Artrit ve Entezit veya • Artrit veya Entezit ile 3 aydan uzun süren inflamatuvar bel ağrısı ve görüntülemeye saptanan sakroiliit veya	• Artrit veya Entezit ile aşağıdakilerden ikisi: • 1. Sakroiliyak eklem hassasiyeti • 2. İnflamatuvar bel ağrısı • 3. HLA-B27 pozitifliği • 4. Akut ön üveit • 5. Birinci derece akrabada spondiloartropati öyküsü
• Periferik Artrit ve Entezit veya • Artrit veya Entezit ile 3 aydan uzun süren inflamatuvar bel ağrısı ve görüntülemeye saptanan sakroiliit veya	• Artrit veya Entezit ile aşağıdakilerden ikisi: • 1. Sakroiliyak eklem hassasiyeti • 2. İnflamatuvar bel ağrısı • 3. HLA-B27 pozitifliği • 4. Akut ön üveit • 5. Birinci derece akrabada spondiloartropati öyküsü		

2019 yılında PRINTO (Pediatric Rheumatology International Trials Organization) Jüvenil İdiyopatik Artrit sınıflaması için yeni sınıflama ölçütleri önermiştir. Bu ölçütlerde, önemli bazı noktalarda ILAR sınıflamasından ayrılmaktadır. Önemli farklılıklardan birisi, ILAR sınıflamasında 16 yaş olan JIA üst yaş sınırının, PRINTO sınıflamasında 18 yaşa çekilmesidir. Ek olarak, PRINTO sınıflamasında psöriatik artrit ayrı bir grup olarak yer almamaktadır. Ayrıca ILAR sınıflamasında entezit ile ilişkili artrit (ERA) olarak adlandırılan grup, PRINTO sınıflamasında entezit / spondilit ile ilişkili artrit (ESRA) olarak değiştirilmiştir ve daha önceki sınıflamada olmayan, görüntüleme ile saptanmış olan sakroiliit de bir ölçüt olarak kabul edilmiştir.⁴⁴ PRINTO'nun bu konudaki çalışmaları devam etmekte olup, henüz bu ölçütler geliştirilme aşamasındadır.

Klinik Bulgular

Jüvenil spondiloartropatiler genellikle sinsi başlangıçlıdır ve Tablo 1'de özetlenen klinik bulguların çeşitli kombinasyonu ile karşımıza gelmektedir. Spondiloartropatilerden özellikle adölesan yaştaki erkek bir çocukta alt ekstremitte artrit ve entezit veya inflamatuvar karakterde bel ağrısı varlığında şüphelenilmelidir.²¹ Ancak inflamatuvar bel ağrısının çocuklarda erişkinlerden daha nadir olarak saptandığı akıldan tutulmalıdır.^{21,47} Çeşitli klinik ve laboratuvar bulguların jüvenil spondiloartropatiler için duyarlılık ve özgüllüğünün araştırıldığı özgün bir çalışmada duyarlılığı en yüksek klinik bulguların sırasıyla; asimetrik artrit veya alt ekstremitte artrit, entezit, HLA B27 pozitifliği ve steroid olmayan ilaçlara (NSAID) hızlı yanıt alınması bulunmuştur.

Yine aynı çalışmada erişkin spondilit hastaları için en duyarlı klinik bulgu olan inflamatuvar lumbosakral ağrının, çocuklarda çok daha düşük duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Bir diğer önemli nokta ise psöriatik döküntülerin veya inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili bulguların, artrit saptanmasından daha sonra gelişebilmesidir. Bu durum hastalığın erken döneminde özellikle çocuklarda klinik sınıflamanın mümkün olamayabileceğini işaret etmesi açısından oldukça önemlidir.

Eklemler Bulguları

Erişkin hastaların aksine JSpA en sık alt ekstremitte eklemlerinin asimetrik tutulumu ile karakterizedir. Periferik eklemlerden tibiotalar eklem, metatarsal eklem ve subtalar eklemlerin tutulumu sıktır.²¹ İntertarsal eklemlerin, çevre ligamentlerin ve yumuşak dokunun inflamasyonu ile karakterize tarsit JSpA için özgün bir bulgudur (Resim 1A).^{6,48} Periferik alt ekstremitte eklemlerinin haricinde kalça eklemi JSpA'lı olgularda sık tutulan bir diğer eklemdir. Adroviç ve arkadaşları, JSpA tanılı hastalarında başvuru anında %77,6'sında alt ekstremitte artrit, %58,9'unda kalça artrit saptandığını bildirmişlerdir.¹ Jüvenil spondilitlerin bir diğer özgün bulgusu ise daktilittir (Resim 1B). Tüm parmağın inflamasyonu ile karakterize olan daktilit, psöriatik artrit düşündürülen önemli klinik bulgulardandır.¹ Jüvenil spondiloartropatilerde aksiyel iskelet tutulumu %28- 48,6 oranında bildirilmektedir.^{1,21} İnflamatuvar karakterde kronik sırt ve bel ağrısı, sabah tutukluğu, kalça ve kalça eklemi ağrısı, HLA B27 pozitifliği ile birlikte olan CRP yüksekliği, palpasyonda sakroiliak eklemlerde hassasiyet olması ve pozitif fleksiyon,

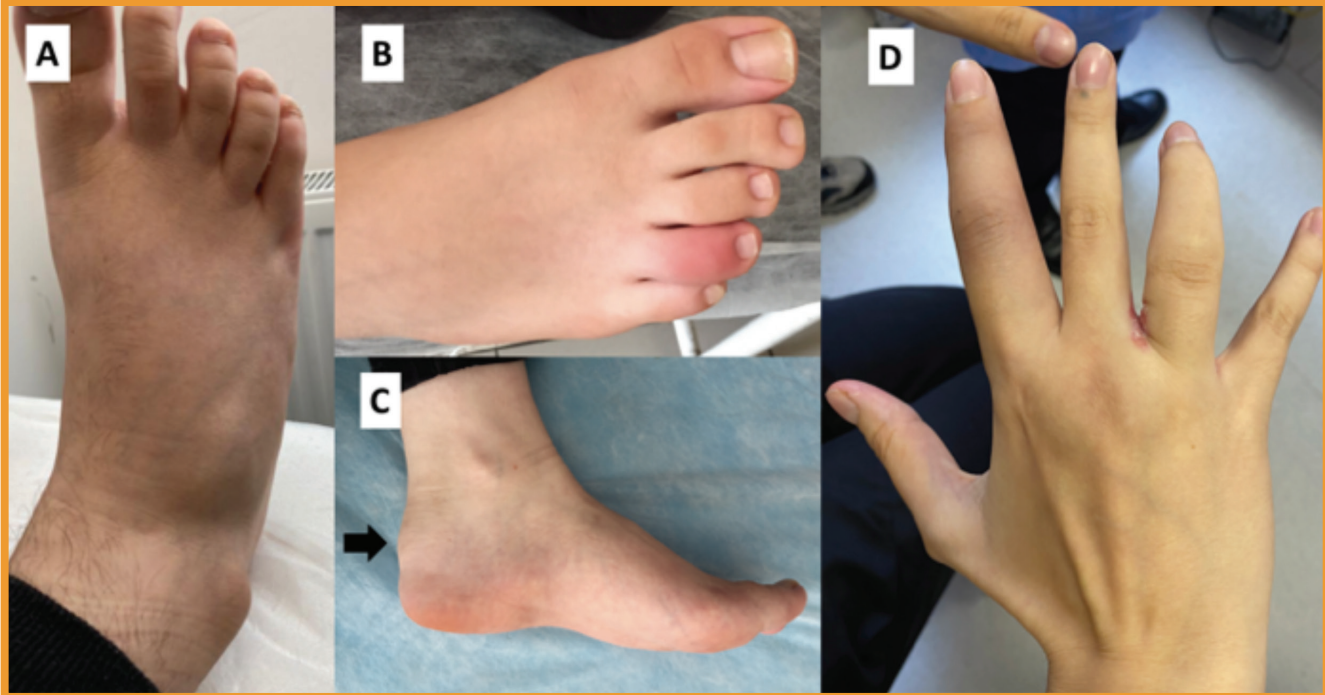
abduksiyon ve eksternal rotasyon (FABER) testi saptanan hastalarda sakroiliak eklem tutulumu düşünülmelidir.²¹ Entezit, tendonların ve ligamanların kemiklere tutunma bölgelerinin inflamasyonudur (Resim 1C). Her ne kadar tüm JİA alt tiplerinde görülebilse de JSpA'da diğer JİA alt tiplerinden çok daha sık olarak saptanır ve JSpA'nın en önemli bulgularından birisi olarak kabul edilir. Juvenil spondiloartropatilerde entezit simetrik, persistant ve birden fazla bölgede olma eğilimindedir.²¹ Rumsey ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada JİA tanılı hastalarının %16'sında entezit saptadıklarını ve bunların sadece 2/3'ünün ERA ölçütlerini sağladığını bildirmiştir.⁴⁹ Juvenil spondilit tanılı hastalarda entezit sıklığı %66-75 oranında bildirilmektedir.^{1,21,49,50} Hastalığın seyri sırasında en sık tutulan bölgeler; quadriceps kasının patellar

yapışma bölgesi, Aşil, plantar fasya ve humerus lateral epikondil bölgesidir.^{6,21}

Eklem Dışı Bulgular

Juvenil spondiloartropatilerin eklem dışı bulguları temel olarak üveit, cilt bulguları, gastrointestinal ve kardiyovasküler sistem bulguları başlıkları altında toparlanabilir.

Üveit, JSpA'nın en önemli eklem dışı bulgularındandır. Diğer JİA alt tiplerinde saptanan üveitten ayrı olarak, JSpA'da üveit akut başlangıçlı ve semptomatiktir. JSpA'da üveit sıklığı %4,5-10,1 olarak bildirilmektedir.^{1,50} Cilt bulguları, hastalığın diğer bir önemli eklem dışı bulgusudur. Eritemli, plak tarzında ve pullanma eğiliminde olan psöriatik döküntü, psöriatik artrit tanılı hastaların en belirgin cilt bulgusudur (Resim 1D). Ayrıca psöriasis tanılı hastalarda



Resim 1. A) HLA B27 pozitif hastada saptanan tarsit. B) Psöriatik artrit tanılı hastada daktilit. C) Aşil tendonunun kalkanusa yapışma bölgesinde entezit ile uyumlu şişlik ve ödem (siyah ok) D) Psöriatik döküntü ve daktilit birlikteliği.

onikolizis ve tırnakta noktasal çöküntüler (pitting) saptanabilmektedir.¹ Juvenil spondiloartropatilerde inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit ile ilintili olarak eritema nodosum ve daha nadiren pyoderma gangrenosum görülebilmektedir.²¹

Gastrointestinal sistem tutulumu, belirgin inflamatuvar barsak kliniği ile birlikte olabileceği gibi sadece histolojik olarak gösterilebilecek subklinik inflamasyon şeklinde de olabilir.⁶ Barsak inflamasyonu düşündüren klinik bulgular kilo kaybı, büyüme geriliği, karın ağrısı, persistan ishal ve kanlı dışkılamadır.²¹

Erişkin spondilit hastalarında bildirilen valvüler hastalıklar JSpA beklenen bulgular değildir. Juvenil spondilitte subklinik artmış aort katılığı (stiffness) bildiren nadir çalışmalar mevcuttur.¹²

Tedavi

Juvenil spondiloartropatiler uzun dönemde ciddi fonksiyon kaybına ve sekellere neden olabildiği için tedavide ana amaç inflamasyonun mümkün olabildiğince erken dönemde baskılanması ve sekellerin önlenmesi olmalıdır. Juvenil idiyopatik artrit tüm diğer formların olduğu gibi JSpA da pediatrik romatolog, fizyoterapist, göz hekimi, ortopedist, çocuk psikiyatristi ve hastanın ailesi aktif katılımı ile multidisipliner yaklaşımla yönetilmelidir.

Juvenil spondiloartropatilerin tedavisinde ilk basamak steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlardır (NSAİ).⁵¹ NSAİ'ler inflamasyonun baskılanmasında ve semptomların hafifletilmesinde yararlıdır. Pediatrik olgular için en

çok tercih edilen NSAİ'ler ibuprofen, indometazin ve naproksin sodyumdur.¹ 2019 yılında yayınlanan Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) JİA tedavi kılavuzunda enteziti veya sakroileti olan hastalarda tedaviye tek başına NSAİ'ler ile başlanması önerilmektedir.⁵¹ Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların semptomların hafifletilmesinde oldukça etkin olmasına rağmen hastalığın uzun dönem hasarını engellemeyeceği kaygısı nedeniyle uzun dönem monoterapi olarak kullanılmasındansa köprü tedavisi veya tamamlayıcı tedavi olarak kullanılmasını öneren yazarlar da vardır.⁵² Kortikosteroidler, çok güçlü antiinflamatuvar etkinliğe sahip ilaçlar olsa da ciddi yan etki profilleri nedeniyle sistemik ve uzun süreli kullanımlarından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Sistemik steroid tedavisi hastalık modifiye edici ilaçların (DMARD) etkinliğinin ortaya çıkmasına kadar geçen sürede köprü tedavisi olarak kullanılması önerilmektedir. İntraartiküler steroid enjeksiyonları özellikle az sayıda eklem etkilendiği hastalarda tamamlayıcı tedavi olarak önerilmektedir. ACR JİA tedavi kılavuzunda intraartiküler enjeksiyonlar için triamsinolon hekzasetonid kullanımını önerilmektedir.⁵¹

Juvenil spondiloartropatilerin yönetiminde kullanılan konvansiyonel DMARD'lar metotreksat ve sülfosalazindir.¹ Metotreksat JİA tedavisinde en sık kullanılan ajan olmasına rağmen aksiyel SpA'da etkinliği tartışmalıdır.^{52,53} Ankilozan spondilitte metotreksatın etkinliğini araştıran bir Cochrane analizinde AS'de metotreksat etkinliğine dair bir kanıt olmadığı bildirilmiştir.⁵⁴ Bu nedenle JSpA'da metotreksat aksiyel eklem tutulumu olmayıp periferik eklem

tutulumu olan hastalarda önerilmektedir.⁵³ ACR JİA tedavi kılavuzunda sakroiliiti olan hastalarda monoterapi olarak metotreksat kullanımına karşı tutum bildirilmiştir.⁵¹ Sülfasalazin JSpA tedavisinde kullanılabilecek bir diğer konvasiyonel DMARD'tır.⁵³ Periferik artirti olan JSpA'lı olgularda metoreksata alternatif olarak kullanılabilir.⁵² Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar kullanımına rağmen sakroileti olan JSpA'lı olgularda tümör nekroz faktörü (TNF) karşıtlarına kontrendike bir durum varlığında veya birden fazla TNF karşıtı ilaca direnç durumunda önerilmektedir.⁵¹ Ayrıca steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanımına rağmen hafif enteziti ve aktif periferik poliartriti olan JSpA'lı olgularda metotreksata alternatif olarak denebileceği bildirilmektedir.⁵¹

Tümör nekroz faktörü karşıtı ajanlar kronik artrit tedavisinin en önemli parçalarından birisi haline gelmiştir. Çocuklarda en sık kullanılan TNF karşıtı ajanlar etanersept (TNF reseptör p75 füzyon proteini), adalimumab ve infliksumabtır (monoklonal antikor).⁵² Tümör nekroz faktörü karşıtı ajanların JSpA tedavisinde hem periferik artrit, hem entezit hem de aksiyel iskelet tutulumunda etkin olduğu gösterilmiştir.^{53,55} Erişkin çalışmalarında bu üç ajanın eklem bulguları açısından birbirlerine üstünlüğü yokken monoklonal antikorların üveit ve inflamatuvar barsak hastalığı açısından daha üstün olduğu gösterilmiştir.⁵² Tümör nekroz faktör karşıtı ilaçların NSAID'lere ve konvasiyonel DMARD'lara rağmen dirençli periferik eklem tutulumu olan veya NSAID kullanımına rağmen sakroiliiti ve/veya enteziti olan JİA tanılı hastalarda kullanımı önerilmektedir.⁵¹ Tümör nekroz faktörü karşıtı ajanların beraberinde metotreksat

tedavisine devam edilmesinin ek bir yarar sağlamadığını bildiren erişkin çalışmaları olmakla beraber bu konuda pediatrik veri yoktur.⁵⁶ Ayrıca TNF karşıtları ile metotreksatın birlikte kullanımının ilaç karşıtı antikor gelişimini azalttığı bildirilmiştir.⁵²

Son yıllarda TNF karşıtlarına dirençli spondilitli hastalarda IL17 ve IL23 blokajının tedavide etkin olabileceği gösterilmiştir. Sekukinumab, IL 17 karşıtı bir ajandır ve erişkin psöriatik artritli hastaların tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir.⁵² Sekukinumabın TNF karşıtlarına dirençli periferik veya aksiyel spondilitli çocuklarda kullanılabileceği belirtilmektedir.⁵² IL 17 barsak duvar bütünlüğü için İBH tanısı hastalarda kullanımında kaçınılması önerilmektedir. Ustekinumab, IL12/23 insan monoklonal antikorudur ve psöriatik artrit tanılı erişkin hastalarda etkinliği gösterilmiştir.⁵² Ustekinumab tedavisinin özellikle inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili periferik JSpA'da denenebileceği belirtilmiştir.⁵²

Abatasept, apremilast, tofasitinib gibi ajanlar erişkin spondilit hastalarında denenmiş olsa da JSpA tanılı çocuklarda kullanımıyla ilgili yeterli tecrübe ve veri şu an için yoktur.

Vaka sunumu

On yaşında erkek hasta, tarafımıza kalça ağrısı ve yürüyememe şikayetleri nedeniyle başvurdu. Yakınmasının üç hafta önce başladığı öğrenildi. Mevcut şikâyetleriyle çocuk hekimine başvuran hastanın laboratuvar tetkiklerinde nötrofilik lökositoz, sedimantasyon ve C reaktif protein yüksekliği saptanması üzerine romatolojik hastalık ön

tanısıyla tarafımıza yönlendirilmiş. Tıbbi öyküsünden yaklaşık bir yıl önce sol dizinde şişlik meydana geldiği, bu şikâyetle başvurduğu çocuk hekimi tarafından akut romatizmal ateş ön tanısıyla hastaya asetil salisilik asit ve benzetin penisilin tedavisi başlandığı, dizdeki şişliğinin 2 ay içerisinde kademeli olarak geçtiği öğrenildi. Hastanın ailesinde romatolojik hastalık öyküsü yoktu. Ağrısının egzersizle hafiflediği ve sabahları ağrılarının daha belirgin olduğu öğrenildi. Şikâyetlerinin haftanın her günü olduğunu ifade eden hasta boyun, bel ve sırt ağrısının olmadığı ifade etti.

Fizik muayene: TA:110/60 mmHg, solunum sesleri doğal, kardiyovasküler sistem normal, batın normal, ele gelen lenfadenopati yok, aktif eklem bulgusu yok. Sol kalçada FABER testi pozitif, sol sakroiliak eklemde palpasyonla hassasiyet mevcut, sol aşil tendonunda palpasyonla ağrı ve hassasiyet mevcut.

Laboratuvar: Sedimentasyon: 25 mm/h, C reaktif protein: 11 mg/l, lökosit: 10.400/mm³, hemoglobin: 12,3 g/dl, trombosit: 356.000, HLA B27 pozitif.

Görüntüleme: Pelvik Manyetik Rezonans görüntülemesinde (MRG) bilateral sakroiliak eklemde (sağda daha belirgin olmak üzere) kemik iliği ödemi ile uyumlu görünüm. Bilateral aktif sakroiliit ile uyumlu olarak değerlendirildi. Ayrıca sol kalça eklemine efüzyon saptandı.

Romatoloji Yorumu: Yavaş başlangıçlı kalça ağrısı ve yürüyememe şikâyetiyle tarafımıza yönlendirilen 10 yaşındaki erkek hastanın sabah tutukluğu tariflemesi ve inflamatuvar karakterde ağrı ifade etmesi hastada romatolojik

bir hastalık olabileceğinin ipuçları idi. Fizik muayenesinde kalça eklemine artrit saptanması ve entezitinin fark edilmesi, hastada ön planda juvenil spondiloartropati (entezitle ilişkili artrit) düşünmemize neden oldu. Juvenil spondiloartropati çocuklarda genellikle alt ekstremitenin oligoartiküler tutulumuyla başlar. Bir diğer sık tutulan eklem ise kalça eklemidir. Ayrıca entezit spondiloartropatilerin en önemli klinik ipuçlarındandır. Hastanın muayenesinde sakroiliak eklemde hassasiyetinin olması nedeniyle istenilen pelvik MRG'de sakroiliit saptanması ve hastanın HLA B27 pozitif olması da tanıyı destekleyen önemli bulgulardır. Hastada üç ay süreyle steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlarla tedavi denendi. Hastanın sakroiliak bölge hassasiyetinde gerileme saptanmasına rağmen periferik eklem şikâyetlerinin devam etmesi nedeniyle metotreksat tedavisi eklendi. Hasta metotreksat tedavisi altında remisyonda izlenmektedir.

Özet

Juvenil spondiloartropati (JSpA) ifadesi; 16 yaş öncesinde başlayan ve periferik (özellikle alt ekstremitte büyük eklemleri) eklem ve aksiyal (omurga ve sakroiliak eklem) iskelet tutulumu, entezit varlığı ve HLA B27 pozitifliği ile ilişkili heterojen bir hastalık grubunu tanımlamaktadır. Juvenil ankilozan spondilit, psöriatik artrit, reaktif artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit, seronegatif entezopati ve artropati sendromu ve entezit ilişkili artrit JSpA çatısı altında değerlendirilmektedir. Entezit, inflamatuvar karakterde bel ağrısı, daktilit, tırnak değişiklikleri, psöriasis, akut anterior üveit ve inflamatuvar barsak

hastalığı ile ilişkili semptomlar JSpA ile ilişkili en sık bulgu ve semptomlardır. Ankilozan spondilitin aksine JSpA'da hastalığın erken dönemlerinde aksiyel eklem tutumu nadir olarak görülmektedir ve hastalık çocuklarda genellikle asimetrik oligoartrit olarak başlamakta, süreç içerisinde entezit gelişimi görülebilmekte ve nihayetinde aksiyel iskelet tutulumu ortaya çıkmaktadır. Hastalık fenotipinin heterojen olması ve özgün olmayan başlangıç bulguları nedeniyle JSpA terminolojisi ve hastalığın sınıflandırması hâlâ önemli bir tartışma konusudur. Pediatrik ölçütlerden günümüzde en sık kullanılanı Uluslararası Romatizma Dernekleri Ligi sınıflama ölçütleridir. Bu sınıflama ölçütlerinde JSpA tanılı hastalar entezit ile ilişkili artritis veya psöriatik artritis olarak sınıflandırılmaktadır. Bu kriterlerin yaygın kullanımlarına rağmen JSpA sınıflandırmasında yeterlilikleri halen tartışmalıdır. Hastalığın tedavisinde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, metotreksat, sülfasalazin, tümör nekroz faktör karşıtları en sık kullanılan ajanlardır.

Kaynaklar

1. Adrovic A, Barut K, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile Spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(8):55.
2. Maniscalco V, Marrani E, Lamot L, Lionetti P, Simonini G. The conundrum of juvenile spondyloarthritis classification: Many names for a single disease? Lesson learned from an instructive clinical case. *Int J Rheum Dis.* 2020.
3. Yildiz M, Haslak F, Adrovic A, Sahin S, Barut K, Kasapcopur O. Comment on: The conundrum of juvenile spondyloarthritis classification: Many names for a single disease? Lesson learned from an instructive clinical case. *Int J Rheum Dis.* 2020.
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004;31(2):390-2.
5. Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(8):477-85.
6. Tse SM, Laxer RM. New advances in juvenile spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(5):269-79.
7. Weiss PF, Roth J. Juvenile-Versus Adult-Onset Spondyloarthritis: Similar, but Different. *Rheumatic diseases clinics of North America.* 2020;46(2):241-57.
8. Herregods N, Jaremko JL, Baraliakos X, Dehoorne J, Leus A, Verstraete K, et al. Limited role of gadolinium to detect active sacroiliitis on MRI in juvenile spondyloarthritis. *Skeletal Radiol.* 2015;44(11):1637-46.
9. Akdeniz B, Akyel N, Yildiz M, Sahin S, Adrovic A, Koker O, et al. Comparison of the efficacy of physical examination and radiological imaging in detecting sacroiliitis in patients with juvenile spondyloarthropathies. *Clinical and experimental rheumatology.* 2020;38(5):1021-8.
10. Hofer M. Spondylarthropathies in children--are they different from those in adults? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(2):315-28.
11. Jadon DR, Ramanan AV, Sengupta R. Juvenile versus adult-onset ankylosing spondylitis -- clinical, radiographic, and social outcomes. a systematic review. *J Rheumatol.* 2013;40(11):1797-805.
12. Dedeoglu R, Yildiz M, Karagozlu F, Oztunc F, Ulug N, Akdeniz B, et al. Unexpected increase of aortic stiffness in juvenile Spondyloarthropathies. *Cardiol Young.* 2020:1-9.
13. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme.* 2014;81(2):112-7.
14. Shih YJ, Yang YH, Lin CY, Chang CL, Chiang BL. Enthesitis-related arthritis is the most common category of juvenile idiopathic arthritis in Taiwan and presents persistent active disease. *Pediatric rheumatology online journal.* 2019;17(1):58.
15. Srivastava R, Phatak S, Yadav A, Bajpai P, Aggarwal A. HLA B27 typing in 511 children with juvenile idiopathic arthritis from India. *Rheumatology international.* 2016;36(10):1407-11.
16. Oen K, Tucker L, Huber AM, Miettinen P, Scuccimarri R, Campillo S, et al. Predictors of early inactive disease in a juvenile idiopathic arthritis cohort: results of a Canadian multicenter, prospective inception cohort study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(8):1077-86.
17. Mistry RR, Patro P, Agarwal V, Misra DP. Enthesitis-related arthritis: current perspectives. *Open access rheumatology : research and reviews.* 2019;11:19-31.
18. Kasapcopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y, Ercan G, Caliskan S, Sever L, et al. Uveitis and anti nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr.* 2004;41(10):1035-9.

19. Gomez KS, Raza K, Jones SD, Kennedy LG, Calin A. Juvenile onset ankylosing spondylitis--more girls than we thought? *J Rheumatol*. 1997;24(4):735-7.
20. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, Feldman BM, Laxer RM, Schneider R, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):1974-84.
21. Weiss PF, Colbert RA. Juvenile Spondyloarthritis: A Distinct Form of Juvenile Arthritis. *Pediatric clinics of North America*. 2018;65(4):675-90.
22. Taurog JD, Richardson JA, Croft JT, Simmons WA, Zhou M, Fernández-Sueiro JL, et al. The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats. *J Exp Med*. 1994;180(6):2359-64.
23. Rath HC, Herfarth HH, Ikeda JS, Grenther WB, Hamm TE, Jr., Balish E, et al. Normal luminal bacteria, especially *Bacteroides* species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/ human beta2 microglobulin transgenic rats. *The Journal of clinical investigation*. 1996;98(4):945-53.
24. Ekman P, Saarinen M, He Q, Gripenberg-Lerche C, Grönberg A, Arvilommi H, et al. HLA-B27-transfected (*Salmonella* permissive) and HLA-A2-transfected (*Salmonella* nonpermissive) human monocytic U937 cells differ in their production of cytokines. *Infection and immunity*. 2002;70(3):1609-14.
25. Reveille JD. Major histocompatibility genes and ankylosing spondylitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(3):601-9.
26. Stoll ML, Kumar R, Morrow CD, Lefkowitz EJ, Cui X, Genin A, et al. Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):486.
27. Costello ME, Ciccio F, Willner D, Warrington N, Robinson PC, Gardiner B, et al. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(3):686-91.
28. Stoll ML, Weiss PF, Weiss JE, Nigrovic PA, Edelheit BS, Bridges SL, Jr., et al. Age and fecal microbial strain-specific differences in patients with spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):14.
29. Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vázquez-Mellado J. Juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1997;23(3):569-98.
30. Cabral DA, Malleson PN, Petty RE. Spondyloarthropathies of childhood. *Pediatric clinics of North America*. 1995;42(5):1051-70.
31. Dougados M, Baeten D. Spondyloarthritis. *Lancet* (London, England). 2011;377(9783):2127-37.
32. Vitulano C, Tedeschi V, Paladini F, Sorrentino R, Fiorillo MT. The interplay between HLA-B27 and ERAP1/ERAP2 aminopeptidases: from anti-viral protection to spondyloarthritis. *Clinical and experimental immunology*. 2017;190(3):281-90.
33. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984;27(4):361-8.
34. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R, Huitfeldt B, Amor B, Calin A, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991;34(10):1218-27.
35. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990;57(2):85-9.
36. Kasapçopur O, Demirli N, Özdoğan H, Apelyan M, Çalışkan S, Sever L, et al. Evaluation of classification criteria for juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheumatology international*. 2005;25(6):414-8.
37. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):25-31.
38. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(6):777-83.
39. Burgos-Vargas R. The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist. *Pediatric rheumatology online journal*. 2012;10(1):14.
40. Rosenberg AM, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum*. 1982;25(9):1041-7.
41. Häfner R. [Juvenile spondarthritis. Retrospective study of 71 patients]. *Monatsschrift Kinderheilkunde : Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde*. 1987;135(1):41-6.
42. Hussein A, Abdul-Khaliq H, von der Hardt H. Atypical spondyloarthritis in children: proposed diagnostic criteria. *Eur J Pediatr*. 1989;148(6):513-7.
43. Adrovic A, Sezen M, Barut K, Sahin S, Acikel C, Demirkaya E, et al. The performance of classification criteria for juvenile spondyloarthropathies. *Rheumatology international*. 2017;37(12):2013-8.
44. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward New Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: First Steps, Pediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol*. 2019;46(2):190-7.

45. Burgos-Vargas R, Rudwaleit M, Sieper J. The place of juvenile onset spondyloarthropathies in the Durban 1997 ILAR classification criteria of juvenile idiopathic arthritis. *International League of Associations for Rheumatology. J Rheumatol.* 2002;29(5):869-74.
46. Akdeniz B. Entezit-İlişkili Artrit Tanılı Hastalarda Sakroiliit Ve Enteziti Saptamada Fizik Muayene Ve Radyolojik Görüntülemelerin (Manyetik Rezonans Görüntüleme, Ultrasonografi, Direkt Grafi) Etkinliğinin Karşılaştırılması [Uzmanlık Tezi]: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa; 2019.
47. Riley MJ, Ansell BM, Bywaters EG. Radiological manifestations of ankylosing spondylitis according to age at onset. *Ann Rheum Dis.* 1971;30(2):138-48.
48. Alvarez-Madrid C, Merino R, De Inocencio J, García-Consuegra J. Tarsitis as an initial manifestation of juvenile spondyloarthropathy. *Clinical and experimental rheumatology.* 2009;27(4):691-4.
49. Rumsey DG, Guzman J, Rosenberg AM, Huber AM, Scuccimarri R, Shiff NJ, et al. Characteristics and Course of Enthesitis in a Juvenile Idiopathic Arthritis Inception Cohort. *Arthritis care & research.* 2018;70(2):303-8.
50. Gmuca S, Xiao R, Brandon TG, Pagnini I, Wright TB, Beukelman T, et al. Multicenter inception cohort of enthesitis-related arthritis: variation in disease characteristics and treatment approaches. *Arthritis Res Ther.* 2017;19(1):84.
51. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, 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):846-63.
52. Bridges JM, Stoll ML. Treatment of Juvenile Spondyloarthritis: Where We Stand. *Paediatric drugs.* 2020.
53. Gmuca S, Weiss PF. Evaluation and Treatment of Childhood Enthesitis-Related Arthritis. *Current treatment options in rheumatology.* 2015;1(4):350-64.
54. Chen J, Veras MMS, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013(2).
55. Hugle B, Burgos-Vargas R, Inman RD, O'Shea F, Laxer RM, Stimec J, et al. Long-term outcome of anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis. *Clinical and experimental rheumatology.* 2014;32(3):424-31.
56. Combe B, Behrens F, McHugh N, Brock F, Kerkmann U, Kola B, et al. Comparison of Etanercept Monotherapy and Combination Therapy with Methotrexate in Psoriatic Arthritis: Results from 2 Clinical Trials. *J Rheumatol.* 2016;43(6):1063-7.

