



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. ÖZGÜR KASAPÇOPUR

ENTEZİT-İLİŞKİLİ ARTRİT TANILI HASTALARDA SAKROİLİİT VE ENTEZİTİ
SAPTAMADA FİZİK MUAYENE VE RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEMELERİN
(MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME, ULTRASONOGRAFİ, DİREKT GRAFİ)
ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. BESTE AKDENİZ EREN

İstanbul 2019

ÖNSÖZ

Tıp eğitimimde ve asistanlık eğitimim boyunca, her konuda bilgi ve deneyimleriyle yol gösterici olan, örnek teşkil ederek hekim olmanın inceliklerini öğreten, her daim sevdiğini ve takdir ettiğini hissettiren, tezimin ve inanıyorum ki gelecekteki çalışmalarımın planlanması ve yapım aşamasında yakın desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR' a,

Tezimin bir diğer mimarı, çalışmamızdaki emeği büyük olan, radyolojiye olan sevgimi ve bilgimi kat kat artıran ve her yanına gittiğimde asla geri çevirmeyip deneyimini esirgemeyen Prof Dr. Sebuğ Kuruoğlu' na,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve desteklerini her zaman hissettiğim Anabilim Dalı Başkanım Prof. Dr. Ahmet Tayyar ARVAS adına hitaben tüm saygıdeğer ve kıymetli hocalarıma, uzman doktor abi ve ablalarıma,

Tezimin klinik çalışmaları ve asistanlık yıllarım boyunca hem bilgi hem de dostluklarıyla bana destek olan, her daim romatoloji ailesinin bir üyesi olduğumu hissettiren Doç. Dr. Kenan Barut, Uzm. Dr. Amra Adroviç Yıldız, Uzm. Dr. Sezgin Şahin, Uzm. Dr. Mehmet Yıldız ve Uzm. Dr. Oya Köker' e,

Radyolojik değerlendirmeler sırasında hem çekim hem de yorumlama aşamasında yardımlarını esirgemeyen radyoloji uzmanı Uzm. Dr. Nazlı Akyel' e

Hayatımda yeri apayrı olan, beni her düştüğümde kaldırmadığını bilen ve 4 yıllık asistanlık süresince her anımda motivasyonumu yüksek tutan eş kidedemden öte kardeşlerim saydığım asistan arkadaşlarım Dr. Duygu Ülger, Dr. Esra Karabıyık, Dr. Şule Bektaş, Dr. Elif Dede, Dr. Gülzar Alishbayli' ya,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım, çırağı olarak yetişmekten zevk aldığım kıdemlilerime, fedakâr doktor arkadaşlarıma ve tüm çocuk kliniği çalışanlarına,

Romatoloji polikliniğinde ne zaman ihtiyacım olduğunda yardımlarını ve samimi dostluklarını esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Burak Üzmez ve Gamze Yalçın'a,

Hiçbir klinikte olduğuna inanmadığım, bizi yavruları gibi gören ve seven kürsü sekreterlerimiz Türkan, Bircan ve Sevim ablaya, diğer sekreterlerimize ve babacan abimiz, emektar Cemil abiye,

Tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan, varlığıyla hayatıma anlam katan sevgili eşim Murat' a ve sayesinde kazandığım, beni kızları olarak gören anneme, babama ve babaanneme

çok teşekkür ederim, iyi ki varsınız.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLolar VE ŞEKİLLER	v
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
BULGULAR	47
TARTIŞMA.....	57
SONUÇ	64
ÖZET	65
ABSTRACT	67
KAYNAKLAR	69
EKLER	92
EK 1 – Klinik çalışma formu	92
EK 2 – BASDAI formu.....	93
EK 3 – BASFI formu.....	94
EK 4 – JSPADAI değerlendirme formu.....	95

KISALTMALAR

AAA	Ailesel Akdeniz Ateşi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ANA	Anti Nükleer Antikor
AP	Antero-posterior
AS	Ankilozan Spondilit
ASAS	Assessment of Spondylo Arthritis International Society
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
CASPAR	The Classification of Psoriatic Arthritis Study Group
CHAQ	Childhood Healthcare Assessment Questionnaire
CTF	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
CRP	C-Reaktif Protein
DMARD	Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug
EİA	Entezit İlişkili Artrit
EBH	Enflamatuvar Barsak Hastalığı
ERAP1	Endoplazmik Retikulum Amino Peptidaz-1
ESSG	European Spondyloarthritis Study Group
FMF	Familial Mediterranean Fever
FSE	Fast Spin-Echo
FABER	Fleksiyon, Abdüksiyon, Eksternal Rotasyon
FADİR	Fleksiyon, Addüksiyon, İnternal Rotasyon
HLA	Human Leukocyte Antigens (İnsan Lökosit Antijenleri)

IL	Interlökin
ILAR	Uluslararası Romatizma İle Savaş Ligi
INF	İnterferon
JAK-STAT	Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription
JAS	Jüvenil Ankilozan Spondilit
JİA	Jüvenil İdyopatik Artrit
JPsA	Jüvenil Psöriatik Artrit
JSpA	Jüvenil Spondiloartropati
JSPADAI	JSpA Disease Activity Index
JRA	Jüvenil Romatoid Artrit
MHC	Major Histocompatibility Complex
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NKD	Negatif Kestirim Değeri
NSAEİ	Non Steroid Anti-Enflamatuvar İlaç
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology network
PKD	Pozitif Kestirim Değeri
RF	Romatoid Faktör
SEA	Seronegatif Entesopati Artropati Sendromu
SİE	Sakroiliyak eklem
SpA	Spondiloartropati
STIR	Short Tau Inversion Recovery
TNF	Tümör Nekrotizan Faktör
TLR	Toll-like Receptor
VAS	Vizüel Analog Skalası

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1 - Jüvenil İdyopatik Artrit sınıflaması ve tanı ölçütleri

Tablo 2 - Juvenil Spondiloartropati sınıflaması ve tanı ölçütleri

Tablo 3 - Yetişkinlerde kullanılan Ankilozan Spondilit sınıflaması ve tanı ölçütleri

Tablo 4 – Jüvenil Spondiloartropatinin formları

Tablo 5 - CASPAR (The Classification of Psoriatic Arthritis Study Group) ölçütleri

Tablo 6 - ASAS/OMERACT grubunun belirlediği aktif lezyonların MRG' deki tanımları ve kronik kabul edilen lezyonlar

Tablo 7-a - Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo 7-b-I - Hasta gruplarının klinik ve laboratuvar bulguları (tanı anı ve izlemde)

Tablo 7-b-II - Hasta gruplarının klinik ve laboratuvar bulguları (MRG sırasındaki)

Tablo 7-c - MRG' de aktif sakroiliit saptanan (MRG-pozitif) ve saptanmayan (MRG-negatif) hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması

Tablo 7-d - MRG anındaki klinik bulguların, laboratuvar ve radyografik görüntülemelerin akut sakroiliiti öngörmedeki olasılık oranları (odds ratio, OR) (%95 güven aralığı ile, CI)

Tablo 7-e - Klinik bulguların sakroiliiti öngörmedeki etkinlik değerlendirmesi

Tablo 7-f - Hasta ve kontrol grupları arasındaki Sakroilyak MRG bulgularının karşılaştırılması

Şekil 1 - Entezit ile ilişkili artritte tedavi algoritması

GİRİŞ VE AMAÇ

Spondiloartropati (SpA), omurgayı ve/veya sakroilyak (aksiyel) eklemleri etkileyen, benzer bulguların farklı alt tiplerde görüldüğü kronik enflamatuar artrit grubudur.¹ Genellikle 2. dekattan sonra bulgu vermesi beklenen bu hastalık grubu, 16 yaşından önce görülürse Jüvenil Spondiloartropati (JSpA) adını alır. Jüvenil ve erişkin başlangıçlı spondiloartropatiler birbirinden oldukça farklı seyir gösterir. Bunun temel nedeni başlangıç bulgularının farklı olmasıdır. Erişkinler daha çok aksiyel bulgularla başvururken, çocuklar ve ergenler çoğunlukla periferik oligoartrit ve entezopati ile başvurmaktadır.^{2,3} Bu nedenle Uluslararası Romatizma ile Savaş Ligi (ILAR), 2001' de yayınladığı jüvenil idyopatik artrit (JİA) sınıflamasında bu hastaları entezit ile ilişkili artrit (EİA) adı altında toplamıştır.⁴ EİA, çoğunlukla erkek çocuklarda ve 10 yaşından sonra görülen, Romatoid Faktör ve Antinükleer Antikor (ANA)' un negatif, HLA-B27' nin sıklıkla (%60) pozitif olmasıyla karakterizedir. EİA' da başlangıçta aksiyel iskelet sistemi tutulumu nadirdir, ancak zaman içerisinde Ankilozan Spondilite (AS) ilerleme ve kalıcı hasar oluşma riski taşımaktadır. Ne yazıkki hangi hastanın AS' ye ilerleyeceği henüz öngörülememektedir.^{3,5-7}

Jüvenil AS (JAS), çocukluk çağı artritinin yaygın bir şeklidir. Beyaz ırkta AS hastaları arasında JAS (16 yaşından önce tanı almış AS hastası) prevalansı %9-21 arasında değişmektedir.⁵ AS jüvenil başlangıçlı hastalarda daha ağır seyretmektedir; daha çok kalça protezi gerekmekte, fonksiyonel kapasiteleri daha kötü ve daha yüksek hastalık aktivitesi göstergesi olan BASFI skoru (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi) sergilemektedir.^{8,9} Ayrıca JAS hastaları yetişkin AS hastalarına göre bulgular başladıktan çok daha uzun süre sonra tanı almakta veya yanlış tanı alarak JİA' nın diğer alt tiplerine dahil edilmektedir.^{10,11} Kısacası, JSpA'nın erken tanı ve tedavisi, geri dönüşümsüz evre olan AS' ye gidişi önlemede son derece önemlidir.

EİA' nın aslında JSpA' nın erken dönemi olduğunu savunan ve bu grup hastalıkların JİA başlığı altında değil de JspA başlığı altında değerlendirilmesi gerektiğini öneren araştırmacılar da vardır.⁴ Peki neden EİA'lı hastaları JİA' nın diğer alt tiplerinden ayırt etmek bu kadar önemli hale gelmiştir? Konuyla ilgili çalışmalar gösteriyor ki, EİA' lı çocukların büyük çoğunluğunun başlangıçta inflammatuar bel ağrısı şikayetinin olmaması ve çocuklarda fizik muayenenin net olarak yapılamaması ya da bulguların yetersizliği, sakroiliit atlanarak hasar oluşmadan önce tedavi başlanmasına engel olmaktadır.¹² Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), aksiyel inflamasyonu gösteren lezyonların radyografik olarak görünür hale gelmesinden çok daha önce sakroiliiti gösteren en duyarlı yöntemdir, ancak bu konuyla ilgili çocuklarda yapılmış az sayıda çalışma vardır.¹³⁻¹⁵

Tanı aşamasında yaşanan diğer bir zorluk, şimdiye kadar oluşturulmuş hastalık sınıflama ölçütlerinin yetersizliğidir. İlk oluşturulan ESSG ve modifiye New York tanı ölçütlerinde, AS tanısı için aksiyel sistemde radyografik değişikliklerin olması şart koşulmuştur. Bu durum, özellikle genç yaşlarda bel ağrısı olmayan ve sakroiliitin geç oluşması nedeniyle daha çok periferik yakınmaların ön planda olduğu hastaların tanısında gecikmelere neden olmaktadır. EİA ve JSpA tanısında yalnızca fizik muayeneye güvenildiğinde erken tanı şansının kaçırılacağı, çocuklarda özgül bulguların geç görüldüğü, tanıya giderken mutlaka görüntüleme yöntemlerinden yararlanılması gerektiği son çalışmalarda ele alınan en önemli sorunlardır. Bel ağrısı oluşana kadar geçen ortalama 6-8 yıllık gecikmenin bedeli de erken tedavi ile önlenilecek olan eklem katılığı, hareket kısıtlılığı ve şiddetli ağrı nedeniyle hayat kalitesinin bozulmasıdır.^{16,17}

MRG, aksiyel eklemlerde görülen enflamatuar ve yıkıcı değişiklikleri, eklem komşu entez bölgelerinde gelişen erken aşamadaki subkondral osteitle uyumlu lezyonları detaylı bir şekilde görüntüleyebilmektedir. Düz grafilerde ve MRG' de saptanan sakroilyak eklem tutulumunun (sakroiliitin) karakteristik özellikleri net olarak tanımlanmış olup iyi bilinen bir konudur. Bu konunun bilmediğimiz yönü, MRG' de sakroiliitin dışında pelvik eklemlerde, kemiklerde ve çevre dokularda görüntülenen entezit, kemik iliği ödemi-osteit gibi yangısal değişikliklerin tanımı ve ne anlama geldiği, en iyi nasıl görüntülenebileceği ve hangi aşamada hekime yardımcı olabileceği gibi muğlakta kalmış konulardır. Ülkemizde ve tüm dünyada hekimlerin bu noktada aynı ortak dili konuşabilmesi için daha birçok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Romatoloji kliniğimiz, ülkemizin dört bir yanından gelen oldukça heterojen hasta grubuna ev sahipliği yapan az sayıdaki merkezlerden biridir. Çalışmamızda, yukarıdaki eksik noktalara cevap bulmak ve ortak bir noktada buluşabilmek için, sakroiliiti saptamada fizik muayene ve radyolojik görüntülemelerin (direkt grafi ve MRG) etkinliğini karşılaştırmayı, ne noktada ve ne düzeyde yetersiz kaldığını ve sakroiliiti erken saptamanın tedavi seçimine katkısını morbiditeyi azaltmanın yollarını bulmayı amaçlamaktayız.

GENEL BİLGİLER

1. Jüvenil Spondiloartropati tanımı

Jüvenil spondiloartropati (JSpA) terimi; 16 yaş altındaki çocuklarda, özellikle alt ekstremiteler ile omurga veya sakroilyak eklemlerde artrit ve entezitle kendini gösteren ve HLA-B27 ile yakın ilişkisi olan seronegatif enflamatuar bir grup hastalığın ortak adıdır.^{5,6} Bu grup içerisinde juvenil ankilozan spondilit (JAS), juvenil psöriatik artrit, reaktif artrit / Reiter Sendromu, enteropatik (enflamatuar bağırsak hastalıklarına sekonder) artrit ve sınıflandırılmamış SpA yer alır.^{3,6,18} Tanımından da anlaşılacağı üzere klinik bulguları oldukça heterojen olup aksiyel omurga tutulumundan (enflamatuar bel ve kalça ağrısı), izole periferik eklemlerin etkilenmesine kadar geniş bir yelpazede görülebilir. Öte yandan üveit, sedef hastalığı, enflamatuar bağırsak hastalıkları gibi deri, göz, gastrointestinal sistem, hatta aortik kapakçıkları ilgilendiren çeşitli eklem dışı tutulumlar da hastalığın seyrinde karşımıza çıkabilir.^{3,18-21} Özetle; SpA, baskın klinik bulguların varlığına dayanarak ağırlıklı olarak aksiyel (izole ya da eş zamanlı olarak sakroilyak eklemlerde veya omurgada) veya periferik (artrit, entezit ve daktilit) tutulumlu olmak üzere iki gruba ayrılır.^{7,19,22}

Bu hastalıkları 'spondiloartropati' başlığı altında değerlendirmenin çeşitli nedenleri ve sağladığı faydalar vardır:

1. Bu hastalıklarda ortak olarak görülen aksiyel iskelet tutulumu ve entezopati kliniğine, jüvenil idyopatik artritinden diğer alt gruplarında daha az rastlanmaktadır.
2. Seronegatif (RF ve ANA negatif) olmalarıyla diğer JİA alt tiplerinden belirgin olarak ayrılırlar.
3. Özellikle üveit gibi spondiloartropatinin tüm alt tiplerinde görülebilen; ayrıca psöriazis, inflammatuar bağırsak hastalığı semptomları gibi belli alt tiplere özel eklem dışı bulgular, JSpA'yı JİA' dan ayıran temel özelliklerinden biridir.
4. Genetik yatkınlık ve aile öyküsünün olması JSpA' nın önemli bir özelliğidir.
5. JSpA' da HLA-B27 pozitifliği yüksek oranda görülür.

Bütün bu özellikler, JSpA' yı ve alt tipi olan EİA' yı JİA' nın diğer alt tiplerinden ayırt ettiren karakteristik özellikleridir ve tanı için kullanılan ilerde detaylı olarak bahsedilecek tüm sınıflamaların temel yapıtaşını oluştururlar.^{3,5,6,18,23} **(Tablo 1 ve Tablo 2)**

Tablo 1: Jüvenil İdyopatik Artrit sınıflaması ve tanı ölçütleri

Alt grup	Özellikler	Dışlama kriteri
Oligoartiküler JIA a) Sürekli (persistent) b) Uzamış (extended)	Hastalığın ilk 6 ayında 1-4 eklem tutulumu	Psöriasis öyküsü (hasta/aile) HLA B27(+),erkeklerde 6 yaşından sonra başlangıç Ailesel spondilit Ig M RF (+)
Poliartiküler JIA a) RF (-) (%20) b) RF (+) (%5)	Hastalığın ilk 6 ayında ≥5 eklem tutulumu	Psöriasis öyküsü (hasta/aile) HLA B27(+),erkeklerde 6 yaşından sonra başlangıç Ailesel spondilit
Sistemik başlangıçlı JIA	Artrit ile birlikte veya öncesinde en az 2 hafta süren yüksek ateş (en az 3 gündür –günde bir kez) ve aşağıdakilerden en az birinin olması 1. Eritematöz raş 2. JeneralizeLAP 3. Hepatosplenomegali 4. Serozit	Psöriasis öyküsü (hasta/aile) HLA B27(+),erkeklerde 6 yaşından sonra başlangıç Ailesel spondilit Ig M RF (+)
Entezit ilişkili artrit	Artrit ve entesitin ya da her birinin aşağıdakilerden en az ikisi ile birlikte olduğu durum: 1. Sakroileit 2. HLAB27 (+) 3. 6 yaş üstü erkek 4. Akut üveit 5. Ailesel spondilit	Psöriasis öyküsü (hasta/aile) Ig M RF (+)
Jüvenil Psoriatik artrit	Artrit ve psoriasis ya da artritinin aşağıdakilerden en az ikisi ile birlikte olduğu durum: 1. Daktilit 2. Pitting /onikoliz 3. Akriba (1.derece) psoriasis	HLA B27(+),erkeklerde 6 yaşından sonra başlangıç Ailesel spondilit Ig M RF (+)
Diğer	Herhangi bir sınıfa sokulmayan ya da birden çok sınıfa giren olgular	

Tablo 2: Jüvenil Spondiloartropati sınıflaması ve tanı ölçütleri

<p>1. <u>SEA Sendromu ölçütleri</u></p> <ul style="list-style-type: none">• 17 yaşından önce kas-iskelet sistemi bulgularının başlaması• RF ve ANA negatifliği• Entezopatik bulgular• Artralji veya artrit
<p>2. <u>Garmisch-Partenkirschen ölçütleri</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Major: Kalça, diz, ayak bileği tutulumlu asimetrik oligoartrit; entezopati; lomber omurga veya sakroilyak bölge ağrısı; akut iridosiklit• Minor: ≥5 periferel eklem tutulumu; erkek cinsiyet; hastalık belirtilerinin 6 yaşından sonra başlaması; HLA B27 pozitifliği; aile öyküsünde SpA olması <p><i>Tanı için 2 major veya 1 major + 2 minor ölçütün sağlanması gerekmektedir.</i></p>
<p>3. <u>Atipik SpA ölçütleri</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Major: SpA için aile öyküsü; entezopati; parmak eklemlerinde artrit; sakroiliit; HLA B27 pozitifliği; artrit veya artraljinin sık gelişmesi• Minor: Hastalığın 10 yaşından sonra başlaması; erkek cinsiyet; alt ekstremitte tutulumu; akut iridosiklit veya konjoktivit; kalça eklemi tutulumu; enterit öyküsü sonrası gelişmesi <p><i>Tanı 4 major veya 3 major + 3 minor ölçüt ile konur.</i></p>
<p>4. <u>ILAR JİA sınıflaması (EİA ve JPsa ölçütleri)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Etiyolojisi bilinmeyen artrit; 16 yaş öncesi hastalık başlangıcı, ≥6 haftadan semptomların devam etmesi• EİA ölçütleri: artrit ve entezit veya artrit veya entezit ile en az ikisi: SİE hassasiyeti ve/eya enflamatuvar spinal ağrı; HLA B27 pozitifliği; 1. derece akrabalarda HLA B27 ilişkili hastalık; ≥6 yaş erkekte artrit; üveit <p><i>(EİA dışlama ölçütleri: 1. derece akrabada psoriyazis, RF pozitifliği, sistemik artrit varlığı, JİA'nın diğer alt tiplerine uyan artrit)</i></p> <ul style="list-style-type: none">• JPsa ölçütleri: Artrit ve psoriyazis veya artrit ile en az ikisi: daktilit, yüksük tırnak veya onikoliz, 1. derece akrabada psoriyazis varlığı <p><i>(JPsa dışlama ölçütleri: 6 yaş sonrası erkekte HLA-B27 pozitif artrit, 1. derece akrabada AS, EİA, EBH ile sakroiliit, reaktif artrit veya akut anterior üveit varlığı veya anamnezi, RF pozitifliği, sistemik artrit varlığı, JİA'nın diğer alt tiplerine uyan artrit)</i></p>
<p>5. <u>Kasapçopur ve ark.'nın 2016' da yayınladığı ölçütler</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Major ölçütler: Oligoartrit, entezopati, sakroiliit (MRG veya radyografi), HLA-B27 pozitifliği, ailede SpA öyküsü, NSAEİ yanıtı• Minor ölçütler: Hastalığın 6 yaşından sonra başlaması, erkek hasta, yangısal bel ağrısı, daktilit, psöriyazis veya EBH, kalça artrit, Schober testinin <4cm olması, metatarsal eklem artrit <p><i>Tanı için 3 major + 2 minor veya 4 minor ölçütün bulunması gerekmektedir.</i></p>

2. Epidemiyoloji

Tarihçe:

'Spondiloartropati' terimi ilk olarak 1976 yılında Wright ve Moll tarafından tanımlanmış olup; AS, psöriyatik artrit, enteropatik artrit, jüvenil kronik artrit, Whipple hastalığı, Behçet hastalığı, reaktif artrit ve akut anterior üveit gibi birçok hastalığı kapsayacak şekilde kullanılmıştır.^{23,24} Bütün bu hastalık gruplarının Romatoid faktör (RF)' ün saptanmadığı seronegatif özellik taşıdığını, subkütanöz nodüllerin görülmediğini, inflamatuvar periferik artrit ile prezente olduğunu, çoğunda radyolojik olarak sakroiliitin saptandığını ve ailesel yatkınlığın önemli rol oynadığını farketmişlerdir.^{23,24} Bu yüzden de yakın geçmişe kadar romatoid artrit ve ankilozan spondilitin aynı hastalığı ifade ettiği düşünülmekteydi. Pediatrik popülasyonda hastalığın spesifik bulgularının geç ortaya çıkması nedeniyle JSaA hastalarının önemli bir kısmı, jüvenil romatoid artrit (eski adıyla jüvenil kronik artrit) başlığı altında takip edilmiştir. RF ve HLA B27' nin keşfi ve hastalıkların seyrinin zamanla daha iyi aydınlatılması ile bunların farklı özelliklere sahip birbirinden ayrı hastalıklar olduğu anlaşılmıştır.^{1,5,23,25} Benzer şekilde; eski terminolojide geç başlangıçlı (tip II) oligoartiküler ve seronegatif poliartiküler JRA tanısıyla takip edilen hastaların çoğunun izlemde yeni bulgular ortaya çıktıkça aslında spondiloartropati özellikleri taşıdığı gözlemlenmiştir.¹ Daha sonra ILAR sınıflandırma ölçütleri içerisinde yeni adıyla 'jüvenil idyopatik artrit' ve 'entezitle ilişkili artrit' in tanımlanması ile spondiloartropati olabileceği düşünülen hastalar EİA başlığı altında incelenmeye başlanmıştır.⁴ Son yıllarda JSaA' yı genel JİA tanımı altından kurtarmak ve kendi alt gruplarını oluşturmak için çalışmalar sürmektedir.²⁶

Sıklık, Irksal ve Coğrafi Dağılım:

JİA' nın alt gruplarının prevalansı, etnik kökenlere göre değişiklik gösterir. Dünya genelinde, Avrupa ve Kuzey Amerika serilerinden yola çıkarak edinilen bilgilere göre, oligoartiküler JİA en sık görülen tip olarak bildirilmiştir.^{1,27,28} Ancak Asya topluluklarına bakıldığında, Hindistan²⁹, Çin³⁰ ve Tayvan'da³¹ yapılan çalışmalar, hatta Kanada' da yayınlanan çoklu-etnik kohort çalışması³², sistemik başlangıçlı JİA ve entezit ile ilişkili artrit in en sık görülen gruplar olduğunu tespit etmiştir. Bu durum Asya toplumlarının genetik mirasının diğer toplumlara göre farklılık göstermesiyle açıklanabilir.³³

Genel popülasyona baktığımızda, AS prevalansı 9-30/10.000 arasında değişmektedir.³⁴⁻³⁶ Ancak irksal ve coğrafi farklılıklar nedeniyle seçilmiş gruplarda prevalans ve insidansta belirgin farklılıklar vardır: AS insidansı Afrika kökenli Amerika' lılarda ve Japon' larda düşük; Pasifik Kanada'nın Haiti yerlilerinde ise yüksektir. Hatta JAS, Kanada toplumunda Avrupa kökenli çocuklarda diğer kökenlere göre iki kat sık görülmektedir.³⁷

Amerika, Kanada, İngiltere' nin ulusal pediatrik romatoloji hasta kayıtlarının incelenmesi ile çocuk romatoloji hastaları arasında JAS oranı %1-7 arasında hesaplanmıştır.³⁵⁻⁴³ Curtis ve ark. 2016' da ABD' de yaptığı çalışmada spondiloartropati prevalansını 22.6/10.000 olarak bildirmiştir.⁴⁰

İnsidans çalışmalarına göre ise Kanada ve ABD' de insidans 100.000 çocukta 1.4 ile 2.1 arasında değişmektedir, fakat gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek olduğu düşünülmektedir.^{37,39,40,43} *Salmonella, Yersinia, Shigella, Chlamydia* gibi spesifik enfeksiyon etkenlerinin bu ülkelerdeki yüksek prevalansta etkili olduğu sanılmaktadır.^{23,33,44,45}

Stolwijk ve ark. 'in 2016' da yayınladığı geniş meta-analizde aksiyel SpA' nın genel prevalansı Güneydoğu Asya' da 20/10.000, Kuzey Kutup bölgesinde 161/10.000; AS prevalansı Afrika'nın Sahra-altı bölgelerinde 2/10.000 iken Kuzey Kutup bölgesinde 35/10.000 saptanmıştır.³⁶ Ayrıca aynı çalışmada Batı Avrupa' da AS prevalansının sanılandan daha yüksek olduğu, hatta romatoid artritinkine benzer olduğu belirtilmiştir.³⁶ Çalışmalardaki bu heterojenite; vakaların cinsiyet, yaş, coğrafik alan özellikleri, toplandığı zaman dilimi ve çalışmanın prosedürü gibi değişkenlerden kaynaklanmaktadır.³⁴

Yetişkin AS hastaları içinde juvenil başlangıçlı AS oranı %8.64 ile %21 arasında değişmektedir.^{32,46} Ülkemizde yapılan bir çalışmada; 322 AS hastasının %13.4' ünde bulgular 16 yaş öncesi başlamıştır.⁴⁷ Başka bir çalışmada ise HLA B27 antijeninin prevalansı ve HLA B27 pozitif popülasyonda sakroilyak artrit prevalansı temel alınarak AS' nin prevalansı %0.86 ila %1 arasında saptanmış olup, en yüksek AS prevalansı HLA B27 pozitif olgular arasında bulunmuştur.⁴⁶

Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry (CARRA)' nin raporuna göre EİA' lı olgular JİA' nın çok küçük bir bölümünü oluşturmaktadır.⁴⁸ Beukelman ve ark. JİA hastaları arasındaki EİA prevalansını %10 saptamıştır.⁴⁹ Türkiye' deki EİA prevalansı ise daha yüksek bulunmuştur. Kasapçopur ve ekibi 2004' teki çalışmasında JİA' lı hastalar içindeki EİA sıklığını %21.7 olarak belirlemiştir.⁵⁰ Kasapçopur ve ark.' in başka bir çalışmasında 'geç başlangıçlı pausiartriküler artrit (JSpA' nın geçmişteki tanımı)' in %39 sıklıkla görüldüğü kanıtlanmıştır.⁵¹

Türkiye Pediatrik Romatoloji Derneği' nin 2011 verilerine göre EİA sıklığı tüm JİA' lı olgular içinde %18.9 olarak saptanmıştır.²⁸ JSpA' nın diğer çocukluk çağı kronik artritleri ile ayırımında farkındalığın artması; bu kategorideki enflamatuvar artritli çocukları doğru tanılandırmada ve sıklığının artmasında etkili olacaktır.²³

Başlangıç Yaşı ve Cinsiyet Dağılımı:

Literatüre baktığımızda EİA' nın tanı yaşı JAS' a benzer şekilde ortalama 10-13 yaş arasında (2.8-17.6 yaş aralığında) değişmektedir.^{32,48} Kasapçopur ve ark. 107 JSpA tanılı çocukta, ortalama hastalık başlangıç yaşını 11,4 yıl, tanı koyma yaşını ise 12,4 yıl olarak saptamıştır.¹ Yaş dağılımının homojen olması ve erişkin popülasyonla devamlılık göstermesi bu bağlamda hastalığın erişkin hastalığının aynısı, en azından çok benzer olduğunu düşündürmektedir.²³

JAS ve genel olarak JSpA erkeklerde kızlara göre daha fazla görülür. JAS tanılı 247 çocukta yapılan bir değerlendirmede erkek/kadın oranı 7/1 bulunmuştur.⁵²⁻⁵⁵ Burgos-Vargas ve ark. nın yayınladığı başka bir çalışmada EİA' lı çocuklarda erkek kız oranı 3.4/1 olarak gözlenmiştir.⁵⁶ İngiltere'de National Ankylosing Spondylitis Society' nin üyeleriyle yapılan bir anket çalışmasında erkek/kadın oranı 2.7/1 bulunmuştur.⁵⁷ Grubumuzun 2016 yılında yaptığı çalışmada ise JSpA olarak değerlendirilen 107 hastada erkek/kadın oranı 4/1 bulunmuştur.¹ Diğer yandan yapılan diğer çalışmalarla aslında kadınların da erkekler kadar bu hastalıktan etkilendiğini belirtmektedir: HLA B27 pozitif yetişkin asemptomatik olguların radyografik olarak incelemesinde; sakroilyak artritinde kadınlarda erkekler kadar sık olduğu bulunmuştur.⁵⁸ JAS ve EİA' nın HLA B27 ile kuvvetli ilişkisi ve bu antijenin erkek ve kadınlarda eşit olarak dağılımı, JAS ve EİA' nın kızlarda erkekler kadar yaygın olması gerektiğini düşündürmektedir. Bu durum, hastalığın kadınlarda daha seyrek görülmesi; kadınlarda periferik bulguların daha çok görülmesi, aksiyel bulguların daha seyrek olması, hastalığın daha geç yaşta ortaya çıkması ve bulguların daha hafif seyretmesi ile açıklanabilir.⁵⁷⁻⁶¹

3. Etiyoloji ve Patofizyoloji

Spondiloartropatiler, genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin de etkisiyle gelişen multifaktöriyel hastalıklardır.⁶² Yangısal süreçte rol oynayan hücreler ve moleküler mekanizmalar daha tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Yangının görüldüğü bölgelerde makrofaj ve T hücre sayısının belirgin artış gösterdiği ve bu hücrelerden salınan interlekin-1 (IL-1), tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve interferon-gama (IF- γ) gibi proenflamatuar sitokinlerin enflamasyonda esas rol oynadığı bilinmektedir.⁶³ Enflamasyonun eklem ve kemiklere yayılması ile bazı hastalarda hastalığın daha erken aşamasında kortikal kemik erozyonları ve yeni kemik oluşumu ile kemik kitlesinde büyük ölçüde azalma görülebilmektedir.^{64,65} Sinovitin öncül lezyon olduğu romatoid artrit aksine, spondiloartropatilerde sinovit, entezitten sonra görülmekte ve daha ılımlı bir enflamasyon ile oluşmaktadır.⁶⁶

Patogenezi tam aydınlatılamasa da bu konuda bazı hipotezler öne sürülmüştür:

1- HLA-B27 hücrelerinde bazı mikropların sağkalımının artışı: Mikrobiyom farklılaşması

Mikrobiyatanın spondiloartitlerdeki rolü, hala üzerinde çalışılan bir konudur.^{67,68} AS hastalarının üçte ikisinde yangısal bağırsak lezyonlarının olduğu, hastaların %5-7' sinde eş zamanlı enflamatuar bağırsak hastalığının (EBH) görüldüğü bilinmektedir.⁶⁹ Çocuklarda yapılan çalışmalarda barsak enflamasyonunun yetişkinlerdekine benzer prevalansa sahip olduğu anlaşılmıştır.⁷⁰ Son dönemdeki çalışmalar, EİA tanılı hastalardaki subklinik barsak enflamasyonunu araştırmaya odaklanmıştır: Stoll ve ark.'larının yapmış olduğu kesitsel çalışmada, gastrointestinal sistemle ilgili yakınması olmayan hasta ve sağlıklı kontrollerde barsak enflamasyonunun göstergesi olan fekal kalprotektin düzeyi çalışılmış ve EİA hastalarının çoğunda kalprotektin düzeyleri hayli yüksek (EİA: %67, JİA' lı kontrollerde: %18 ve sağlıklı kontrollerde: %17) saptanmıştır.⁷¹ Ayrıca fekal kalprotektin yüksek saptanmış çocukların %60' ında MR enterografi ile EBH ile uyumlu bulgular saptanmıştır. Mielants ve ark. spondiloartropatili adolosanlarda enflamatuar barsak değişikliklerinin görülmesinin, spondilit ile gastrointestinal traktın enflamasyonu arasındaki ilişkiyi desteklediğini göstermişlerdir.⁷²⁻⁷⁴ Gizli veya klinik bulgu veren gastrointestinal enflamasyonun EİA ve AS ile olan sıkı ilişkisi, HLA antijenleri ve kıkırdak proteoglikanlarına karşı gelişmiş olan hücresel bağışıklık yanıtı ile açıklanabilir.^{74,75}

Bütün bu verilere karşın, gastrointestinal enfeksiyon ile HLA-B27 ilişkisi karmaşıklığını korumaktadır.⁷⁶⁻⁷⁹ Literatüre baktığımızda, çalışmaların çoğu HLA-B27 pozitif bireylerin hücre içi patojenleri temizlemekte başarısız olduğu yönünde birleşmektedir. Ancak henüz AS' ye neden olabilecek kanıtlanmış bir enfeksiyöz ajan saptanamamıştır.^{76,77} Bir çalışmada barsaktaki *Klebsiella pneumonia* taşıyıcılığının, AS oluşumunu tetiklediği iddia edilmiştir.⁸⁰ HLA-B27 taşıyıcılarının *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* ve *Chlamydia* gibi reaktif artrit tetikleyen ajanları öldürme becerisinden yoksun olduğu, bu hastaların sinoviyum hücrelerinde bakteriyal antijen ve DNA yapılarının bulunduğu tespit edilmiştir.⁴⁴ Bu bakterilerin ortak özelliği, mukozal yüzeye invaze olarak hücre içinde yaşayan türler olmalarıdır. Ek olarak bu ajanların dış membranları lipopolisakkarit içermektedir. En sık suçlanan ajan olan *Chlamydia*, zorunlu hücre içi bakteridir ve makrofajlar dahil birçok hücre çeşidini enfekte etme özelliği taşır.^{23,44}

HLA-B27 transgenik farelerde intestinal bakterilerin varlığında AS geliştiği görülmüştür.^{81,82} Bu farelerde sakroiliit, entezit, artrit, cilt ve tırnak lezyonları, oküler enflamasyon, kardiyak enflamasyon, gastrointestinal ve genitoüriner sistemde enflamasyon geliştiği saptanmıştır. Ayrıca HLA B27 pozitif farelerin steril çevrede hastalık geliştirmedikleri,

normal çevrede bakteriye maruz kaldıkları zaman SpA geliştirdikleri görülmüştür. Bu da genetik ve çevresel faktörler arasındaki ilişkinin hastalığın gelişiminde önemli rol oynadığını desteklemektedir.^{78,81,82} Hastalığın HLA-B27 ile olan kuvvetli ilişkisi, genetik temel üzerine kurulmuş bir mekanizmanın, patogenezin merkezinde olduğunu düşündürmektedir.⁸³⁻⁸⁷

AS ve EBH çalışmaları, sağlıklı çocuklara göre değişmiş mikrobiyatayı ele aldığı gibi, bu hastalarda normal mikrobiyataya da patojenik cevap verildiğini saptamıştır.⁸⁸⁻⁹¹ Bir çalışmada EİA' lı çocuklardaki değişmiş mikrobiyal ortamın kommensal organizmalara karşı humoral immün yanıt oluşturduğu görülmüştür.⁹² Çalışmada *Faecalibacterium prausnitzii*' nin kontrol grubuna oranla belirgin azalmış olduğu, *Bacteroides* ve *Akkermansia muciniphila* türlerinin oranının ise artmış olduğu saptanmıştır. Malesef yapılan çalışmalar, probiyotiklerin bu hasta grubunda etkisiz olduğunu göstermektedir.^{93,94} Yakın zamanda yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, son bir yıl içinde antibiotik kullanımı ile juvenil artrit tanısındaki oranlarda artışın birbiriyle uyumlu olduğu sonucu elde edilmiştir.⁹⁵

2- Artritojenik peptid hipotezi

Bu hipotez, artritin oluşmasında tetikleyici bakterilerden yayılan spesifik antijenik peptidlere karşı T hücrelerinin yanıtı ve sonrasında aynı T hücrelerinin hastanın kendi peptidleri ile çapraz reaksiyon göstermesini ele almıştır.^{62,96-99} Bu modelde hastalığın patogenezi HLA-B27' nin peptid sunma özelliğinden yola çıkarak, dışarıdan vücuda girmiş antijenlere karşı T hücrelerinin oluşması ve moleküler benzerlik 'molecular mimicry' yoluyla otoimmüniteye neden olması temel alınır.¹⁰⁰ Sınıf 1 MHC (major histocompatibility complex) olarak görev yapan HLA-B27, normalde endojen peptidleri CD8+ (sitotoksik) T lenfositleri üzerinde bulunan T-hücre reseptörüne sunar. Bu hipotezde HLA-B27' nin bazı mikrobiyal antijenlerle aynı aminoasit dizilimine sahip peptidleri olması nedeniyle CD8+ lenfositlerce veya oluşan antikorlarca hedef haline geldiği kabul edilir.¹⁰¹ Ancak günümüze kadar herhangi bir 'artritojenik peptid' tanımlanamamıştır. Her ne kadar bu tezi savunan araştırmacılar fare modelinin insan yapısını tam olarak temsil edemeyeceğine inansalar da, SpA benzeri hastalık oluşturulmuş HLA-B27 transgenik farelerde CD8+ lenfositlerin kritik rol oynamadığı kanıtlanmıştır.¹⁰²

3- HLA-B27 yanlış katlanma (misfolding) hipotezi

Mekanizma net olarak çözülemediğinden, HLA-B27' nin hücre içi etkilerine yoğunlaşmaya başlanmıştır. *ERAP1* (*endoplazmik retikulum aminopeptidaz-1*) geni tarafından kodlanan, adından da anlaşılacağı üzere endoplazmik retikulumda aminopeptidaz olarak görev yapan enzimin fonksiyonu, MHC-1 molekülü tarafından T hücresine sunulacak olan peptidleri belli oranlarda keserek hücre yüzeyinde sunulmaya uygun hale getirmektir.¹⁰³⁻

¹⁰⁶Ayrıca ERAP-1, proinflatuar sitokinleri de yıkmaktadır. Buradan yola çıkarak, ERAP1 polimorfizmlerinin, HLA-B27' nin hücre içi rolünü, peptid yapılarında değişiklik oluşturmak suretiyle etkilediği düşünülebilir.^{107,108} HLA-B27' nin yanlış katlanması ile meydana gelen protein, endoplazmik retikulumda strese neden olarak, hücrenin IL-23 üretmesine neden olur. Salınan IL-23 , CD4+ (yardımcı) T hücrelerinin Th17 tipine dönüşmesine neden olarak, bu hücrelerden IL-17' nin salınmasını sağlar.^{102,107,109} Th17 hücrelerinden salınan bu sitokinlerin, IL-1 ile birlikte veya tek başına, hayvan ve insanlarda birçok patojenik sürecin oluşmasında rol oynadığı düşünülmektedir.¹¹⁰ Ayrıca bu mekanizma ile IL23R polimorfizmlerinin doğurduğu sonuçlar, SpA hastalarındaki MHC-1 (yani HLA-B27) aracılıklı hastalığı ve Th17 hücre aktivasyonunu açıklar niteliktedir.¹¹¹⁻¹¹⁴ HLA-B27 transgenik farelerdeki kolit lezyonları üzerine yapılan çalışmalar bu hipotezi desteklese de, insanlar için henüz yeterli veri elde edilememiştir.

4- Hücre yüzeyi HLA-B27 homodimerleri hipotezi

Bu konuda da iki mekanizma öne sürülmüştür. İlki; defektif ERAP-1 enziminin peptidleri yanlış bir şekilde keserek, HLA-B27' nin içerdiği Cys62 dizisinin homodimerler oluşturmasına ve yanlış katlanmaya neden olması, bunun sonucunda endoplazmik retikulumda yanlış yapıdaki proteinlerin birikmesidir.¹¹⁵ Bu birikim hücreden proinflatuar sitokin salınımı tetikler.

Diğer mekanizma; HLA-B27 homodimerlerinin endoplazmik retikulumda birikmek yerine hücre yüzeyinde sunulup, birçok immuno reseptörü (i.e., KIR3DL1, KR3DL2, sinoviyum ve monositlerdeki immunglobulin-benzeri transkript 4 reseptör, NK, B ve gd-T hücreleri) uyararak, çeşitli reaksiyonların başlamasına neden olmasıdır.¹¹⁶⁻¹¹⁸ KIR oluşumunun artışı, NK hücrelerinin apoptozunu önler ve proinflatuar sitokin salınımını artırır. Bu mekanizmayı destekler nitelikte, Myles ve ark. EİA hastalarında membrana bağlı toll-like reseptörlerin (TLR) sinoviyal membranda ve kanda bulunan monositlerce aşırı miktarda üretildiğini, sağlıklı kontrollere oranla IL-6 ve IL-8 seviyesinin bu hastalarda daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.¹¹⁹ Ayrıca EİA hastalarında sinoviyal sıvıda özellikle CCR5 ve CXCR3 kemokin reseptörlerini taşıyan Th1 ve Th17 lenfositlerinin fazla, Th2 lenfositlerinin ise daha az olduğu tespit edilmiştir.¹²⁰ JİA' nın diğer formlarının aksine EİA' da spesifik bir otoantikor tespit edilmemesi, doğal bağışıklık sisteminin ana rol oynadığını göstermektedir.

4. Genetik Mekanizmalar

Spondiloartropatiler, klinik ve histopatolojik yönden birçok ortak özelliği paylaştığı gibi, genetik açıdan da birçok HLA-B27 ve non-HLAB27 geninin örtüştüğü bilinmektedir.⁸⁵ AS' li yetişkinlerin %90' dan fazlası HLA-B27 pozitif iken, EİA' lı çocukların sadece %50-75' i

HLA-B27 pozitifliği taşımaktadır.¹²¹⁻¹²³ Ayrıca Van der Lindenn ve meslektaşları HLA B27 pozitif popülasyonun %5' inin AS geliştirdiğini bulmuşlardır.¹²⁴ Zıt olarak AS tanılı akrabaları olan HL-B27 pozitif kişilerin yaklaşık %20' si benzer bir hastalık geçirmektedir.¹²⁴ Bu farklılık, patogeneze rol alan genetik faktörlerin birbirinden farklı olduğunu ve HLA-B27 dışındaki genetik faktörlerin de bu hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğunu yansıtmaktadır.

HLA-B27, 25 proteini kapsayan serolojik alttiplere (HLA-B*2701' den HLA-B*2725' e kadar) sahiptir. Beyazlarda belli HLA-B27 alttipleri (B*2702, B*2704 ve B*2705) AS gelişiminde rol oynar.¹²⁵ Çalışmalarda EİA' lı çocuklarda da HLA-B*2704 ve HLA-B*2705 prevalansı yüksek bulunmuştur.^{126,127} Hatta en yaygın alttipin HLAB*2705 olduğu saptanmıştır.¹²⁸ HLA-B27 alttiplere ayrılması, tedavi yanıtını değerlendirmede yol gösterici olabilmektedir.⁶

Hinks ve ark. 2011' de, 63'ü EİA, 76'sı PsA ve 24'ü sınıflandırılmayan JİA tanılı 1054 hasta üzerinde yaptığı ve 5200 sağlıklı kontrol ile karşılaştırdığı çalışmada, yukarıda görevlerinden bahsettiğimiz *ERAP1*(AS ilişkili gen) en çok EİA ile, *IL23R* (AS ve PsA ilişkili gen) en çok PsA ile ilişkilendirilmiştir.¹¹⁵ *IL23R*' nin EİA' lı çocuklarda da sıklığının arttığı görülmüştür. Bu iki genin hiçbiri diğer JİA alttipleriyle ilişkilendirilememiştir.

Son çalışmalarda, MHC sınıfından olmayan genlerin rolü incelenmiştir. Bu genlerin (özellikle IL-17 ve IL-23 yolaklarından sorumlu genler) hücre içinde antijenik proteinlerin düzenlenmesinde ve buna bağlı sitokin oluşumunda görev aldıkları anlaşılmıştır.¹²⁹ Bir çalışmada, spondilitli çocuklarda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, TLR4, NLRP3, CXCR4 ve PTPN12 genlerinin ekspresyonunda değişiklikler olduğu gözlenmiştir.¹³⁰ Ülkemizde yapılan bir çalışmada HLA-B27 negatif olan, Ailesel Akdeniz Ateşi kliniği göstermeyen 12 hastanın 9' unda MEFV mutasyonu tespit edilmiş; Doğu ülkelerinde bu mutasyonların EİA patogenezinde rolü olabileceği düşünülmüştür.¹²³

Son dönemde dikkat çeken bir başka molekül Janus kinazdır. Bu molekül hücrede sinyal iletiminde rol alan JAK-STAT (Janus Kinase/Signal Transducers and Activators of Transcription) yolağının tirozin kinaz aktivitesine sahip bileşenidir, sitoplazmada bulunur. Hücre dışında bulunan reseptörüne gelen uyarı sonucunda aktifleşir ve STAT proteininin üzerindeki tirozini fosforilleyerek aktifleştirir. STAT aracılığıyla DNA transkripsiyonu uyarılır ve sitokin üretimine neden olur. Janus kinaz inhibitörleri, çok yeni incelenmeye başlanan, gelecek vadede tedavi seçeneği sunmaktadır. Moleküler çalışmalarda direkt ve indirekt yoldan IL-1, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-17, IL-22, IL-23, TNF- α ve INF- γ ' nın üretimini engellerler.

AS' ye zemin hazırlayan genler ile psöriazis, PsA ve EBH' a neden olduğu düşünülen genlerin birbiriyle örtüştüğü farkedilmiştir. Ancak AS ile romatoid artrit ve sistemik lupus eritematosus gibi otoimmün hastalıklar arasında ortak rol oynayan bir gen tespit edilmemiştir. SpA patogenezinde IL-23/IL-17 ekseninin rolünü araştıran çalışmalar çoğalmaktadır.¹³¹ IL-23 ve IL-17' nin aşırı ekspresyonu ve CD4+ Th17 hücrelerinde sayıca belirgin artışı, hem HLA-B27 transgenik farelerde, hem de SpA hastalarının sinoviyum ve serumunda tespit edilmiştir.^{109,113,114,132}

Özetle; *ERAP1'* in keşfi ve HLA-B27' nin JsPA' daki genetik rolü anlaşıldıkça, HLA-B27' nin katlanması, sunulması veya hücre yüzeyindeki dimerizasyonundaki aksaklıkların patogenezi önemli olduğu görülmüştür. Bunun yanı sıra sağlayacağı tedavi olanakları açısından IL17/IL-23 yolağının yeni çalışmalar ile aydınlatılması gerekmektedir.

5. Klinik Bulgular ve Sınıflandırma:

JSpA' nın tanı ve sınıflama ölçütleri, hastalıkların patogenezi aydınlatıldıkça değişime uğramıştır. Bunlar; Seronegatif Entezopati ve Artropati (SEA) Sendromu ölçütleri, Garmisch-Partenkirchen ölçütleri, Atipik SpA ölçütleri, JİA sınıflamasında pediatrik romatologların çoğu tarafından kabul gören ILAR' ın Entezit İlişkili Artrit (EİA) tanı ölçütleri ve son olarak Kasapçopur ve ark.' nin 2016'da yayınladığı EİA tanı ölçütleri olarak sıralanabilir.^{4,133-136} **(Tablo 2)** ILAR sınıflamasında JSpA, üç ana grup ile temsil edilmiştir: EİA, juvenil psöriatik artrit (JPsA) ve tanımlanamamış artritlerin bazı türleri. Reaktif artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalığına eşlik eden artritler ise ILAR sınıflamasının dışında bırakıldığından bu son sınıflama JSpA' lı tüm olguları kapsamamaktadır. Bunun nedeni, ölçütlerde temel alınan 'artrit' tanımlamasının görüntülemelere değil kliniğe dayanması; sakroilyak eklemlerin muayenesi subjektif ve zor olduğundan, sakroiliit tanısının mutlaka görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duymasındır.^{4,23}

Yetişkinlerde AS' de tanı amaçlı kullanılan New York ölçütleri ve farklılaşmamış SpA tanısında kullanılan Amor ölçütleri, European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) ölçütleri ve son yıllarda ise Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) sınıflama kriterleri önerilmiş ve bu ölçütlerin çocuklarda kullanılabileceği belirtilmiştir.¹³⁷⁻¹⁴⁰ **(Tablo 3)** Ancak bu sınıflama ölçütlerden hiçbirinin JSpA tanısında yeterli olduğu kanıtlanamamıştır.^{3,6,18} Bu sınıflama ölçütlerine 'tanı' başlığı altında detaylıca değinilecektir.

Bu hastalıkların ilk formu olarak düşünülen SEA Sendromu'nda, hastalar alt ekstremitenin büyük ve küçük eklemlerini tutan artrit ve diz ve topuk çevresinde görülen entezopati kliniği ile başvurur. Bu hastaların bir kısmı JAS' ın karakteristik özelliklerini

gösterse de sakroilyak eklem tutulumunun olmaması (en azından başlangıçta) tanı için birinci koşuldur.¹³³ Anlaşıldığı üzere, SEA Sendromu'nun ayrı bir hastalık değil de JAS' ın erken başlangıcı veya EİA' yı temsil ettiği düşünülebilir. Başka bir deyişle; SEA, EİA ve JAS aynı hastalığın erken veya geç, hafif veya ciddi seyirli, atipik/tanımlanamamış veya kesin versiyonlarıdır.²³ (Tablo 4)

Tablo 3: Yetişkinlerde kullanılan Ankilozan Spondilit sınıflaması ve tanı ölçütleri

<p>1. <u>Modifiye New York sınıflama ölçütleri (1984)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Klinik ölçütler:<ul style="list-style-type: none">✓ 3 aydan fazla süren, dinlenmekle düzelmeyen bel ağrısı ve bel tutukluğu✓ Hem sagittal hem de frontal düzlemde lomber hareket kısıtlılığı✓ Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık• Radyolojik ölçüt:<ul style="list-style-type: none">✓ İki taraflı evre 2 veya ve tek taraflı evre 3-4 sakroiliit görülmesi <p><i>Kesin tanı için radyolojik ölçüt ile en az 1 klinik bulgunun bulunması; olası tanı için 3 klinik ölçüt veya klinik ölçüt olmaksızın radyolojik ölçütün olması gerekmektedir.</i></p>
<p>2. <u>Amor ölçütleri (skorlaması)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Klinik ölçütler:<ul style="list-style-type: none">✓ Dorsal veya lomber omurgada gece ağrısı veya sabah tutukluğu (1)✓ Asimetrik oligoartrit (2)✓ Yer değiştiren gluteal ağrı (1)✓ El veya ayak parmaklarında daktilit (2)✓ Topuk ağrısı veya entezopati (2)✓ Üveit (2)✓ Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde veya eşlik eden non-gonokoksik üretrit/servisit (1)✓ Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde veya eşlik eden diyare (1)✓ Psoriyazis, balanit veya enflamatuar barsak hastalığı (2)• Radyolojik ölçüt:<ul style="list-style-type: none">✓ Sakroiliit (evre ≥ 2 çift taraflı veya evre ≥ 3 tek taraflı) (3)• Genetik zemin:<ul style="list-style-type: none">✓ HLA-B27 pozitifliği veya ankilozan spondilit, Reiter sendromu, üveit psoriyazis veya enflamatuar barsak hastalığı için pozitif aile öyküsü (2)• Tedaviye yanıt:<ul style="list-style-type: none">✓ NSAİE' ye 48 saat içerisinde iyi yanıt veya kesilmesi durumunda 48 saat içinde relaps (2) <p><i>Tanı için toplam skor 6 ve üzerinde olmalıdır.</i></p>
<p>3. <u>ESSG Ölçütleri (European Spondyloarthtopathy Study Group – Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu) (1991)</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Enflamatuar spinal ağrı veya sinovit (Asimetrik veya ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde olan artrit) ve <u>aşağıdakilerden bir veya daha fazlası:</u><ul style="list-style-type: none">✓ SpA grubu hastalık pozitif aile öyküsü

- ✓ Psoriyazis
- ✓ Enflamatuar barsak hastalığı
- ✓ Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde üretrit/servisit veya akut diyare
- ✓ Sağ ve sol gluteal bölgelerde yer değiştiren ağrı
- ✓ Entezopati
- ✓ Sakroiliit (radyolojik)

4. **ASAS - Aksiyel SpA Ölçütleri (2009)**

Enflamatuar bel ağrısı ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı < 45 olan hastalarda

- ✓ **Görüntülemelerde sakroiliit var** ise ≥ 1 SpA bulgusu,
- ✓ **Sakroiliit yok, HLA-B27 pozitifliği var** ise ≥ 2 SpA bulgusu ile tanı konulur.

SpA bulguları:

- ✓ Enflamatuar bel ağrısı
- ✓ Artrit
- ✓ Entezit (topuk)
- ✓ Üveit
- ✓ Daktilit
- ✓ Psoriyazis
- ✓ Crohn/kolit
- ✓ NSAEL' lere iyi yanıt
- ✓ SpA için pozitif aile öyküsü
- ✓ HLA-B27 pozitifliği
- ✓ CRP yüksekliği

Görüntülemelerde sakroiliit:

- ✓ MRG'de aktif (akut) enflamasyon, SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça anlamlıdır.
- ✓ Modifiye New York ölçütlerine göre kesin radyografik sakroiliit varlığı.

5. **ASAS - Periferik SpA Ölçütleri**

Artrit veya entezit veya daktilit varsa aşağıdaki SpA bulgularından en az 1 tanesi:

- ✓ Sedef hastalığı
- ✓ Enflamatuar barsak hastalığı
- ✓ Geçmiş enfeksiyon
- ✓ HLA-B27
- ✓ Üveit
- ✓ Görüntüleme sakroiliit (radyografi veya MRG)

veya aşağıdaki SpA bulgularından en az iki tanesi:

- ✓ Artrit
- ✓ Entezit
- ✓ Daktilit
- ✓ Geçmişte enflamatuar bel ağrısı
- ✓ SpA için pozitif aile hikayesi

Tablo 4: Jüvenil Spondiloartropatinin formları

<p>Tanımlanamamış/erken formlar:</p> <ul style="list-style-type: none">• Seronegatif Enteropati ve Artropati (SEA) Sendromu• Entezit ile ilişkili artrit (JİA alt grubu)• Sınıflandırılmayan (atipik) spondiloartropatiler
<p>Tanımlanmış/kesin formlar:</p> <ul style="list-style-type: none">• Jüvenil Ankilozan Spondilit (JAS)• Jüvenil Psöriatik Artrit (JPsA)• Reaktif artrit / Reiter Sendromu• Enflamatuar bağırsak hastalığı ile ilişkili artrit

a. Entezit ile ilişkili artrit:

EİA, sıklıkla alt ekstremitte artrit ve entezopati bulgularıyla başlamakla birlikte, hastalar sinsi başlangıçlı kas-iskelet sistemi ağrıları ya da ekstremitelerde tutukluk gibi nonspesifik şikayetlerle başvurabilir. Bel ağrısı başlangıçta nadirdir, hastalığın seyrinde yaş ilerledikçe başlar.^{141,142} Çoğunlukla erkek çocuklarda ve 6 yaşından sonra ortaya çıkar. Kızlarda ise daha çok 6 yaşından önce başlar, entezit ve inflamatuvar bel ağrısı gibi spesifik semptomlar daha az görülür. Bu yüzden hastalığın kızlarda 'oligoartiküler JİA' alt tipiyle karıştırılması daha olasıdır.¹⁴³ Genel olarak RF ve ANA negatif, HLA-B27' nin sıklıkla (%60) pozitif olmasıyla karakterizedir, ancak nadiren ANA pozitifliği de saptanabilir. EİA'da başlangıçta aksiyel tutulum nadirdir, ancak jüvenil ankilozan spondilite dönüşme potansiyeli taşıdığı için, zaman içerisinde periferik eklemlerin yanı sıra aksiyel eklemleri de etkileyebilir.³

Son yıllarda yayınlanan bazı çalışmalar, EİA' nın iki alt gruba ayrıldığını kabul etmektedir: biri aksiyel eklem tutulumu olan ve HLA-B27 allelinin daha sık görüldüğü grup; diğeri HLA-B27 pozitifliğinin daha az sıklıkta görüldüğü, daha çok alt ekstremitte artrit ve entezopatinin ön planda olduğu grup. Eklem dışı bulguların sadece aksiyel EİA' da görüldüğü ve bu grubun periferik bulguların ağırlıkta olduğu diğer gruba kıyasla daha fazla biyolojik ajan grubu ilaçlara ihtiyaç duyduğu düşünülmektedir.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶

ILAR sınıflamasına göre EİA; *artrit ve entezitin bir arada bulunması veya artrit ve entezitten herhangi birisine aşağıdaki 5 koşuldan 2 veya daha fazlasının eşlik etmesi* şeklinde tanımlanmıştır:

- 1- *Sakroilyak eklem duyarlılığı ve/veya inflamatuvar lumbosakral ağrı*
- 2- *HLA-B27 pozitifliği,*
- 3- *Birinci derece akrabasında HLA-B27 ile ilişkili hastalık öyküsü (AS, EİA, inflamatuvar bağırsak hastalığına eşlik eden spondilit, reaktif artrit, akut anterior üveit),*
- 4- *Akut semptomatik anterior üveit,*
- 5- *Erkek çocukta 6 yaşından sonra başlayan artrit*

Bu koşulların yanı sıra, hastada veya birinci derece akrabasında psöriazis tanısı olması, en az 3 aylık arayla bakılan RF' nin 2 testte pozitif saptanması, hastada sistemik JİA bulgularının olması ve mevcut artrit karakterinin JİA' nin iki alt kategorisine de uyması dışlama ölçütlerini oluşturmaktadır.⁴

Kasapçopur ve ark.'nın 2016' da yayınladığı yeni ölçütler doğrultusunda:

- ✓ **Major ölçütler:** Oligoartrit, entezopati, sakroiliit (MR veya radyografi), HLA-B27 pozitifliği, ailede SpA öyküsü, NSAEİ yanıtı
- ✓ **Minor ölçütler:** Hastalığın 6 yaşından sonra başlaması, erkek hasta, yangısal bel ağrısı, daktilit, psöriyazis veya EBH, kalça artrit, Schober testinin <4cm olması, metatarsal eklem artrit

olarak belirlenmiştir. Bu ölçütlerden tanı için 3 major ile 2 minor veya 4 minor ölçütün bulunması gerekmektedir. Bu ölçütlerin eski ölçütlere göre avantajı; sakroilyak eklemden tipik radyolojik bulguları olan hastaları olduğu kadar radyolojik bulgusu olmayıp SpA' nın klinik bulgularını gösteren hastaları da saptayabilmesidir. Bu şekilde radyografik değişiklikler gelişmeden erken tanı ve tedavi olanağı sağlamaktadır.¹

EİA 'nın klinik özellikleri '**eklem ile ilgili**' ve '**eklem-dışı**' bulgular olmak üzere iki ana başlıkta incelenebilir:

✓ **Eklem bulguları:**

İnflamatuvar bel ağrısı kavramı, istirahat ile geçmeyen, hareket ettikçe azalan, gece uykudan uyandıran ve sabah tutukluğuna neden olan, gluteal bölgelere yansıyabilen ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara iyi yanıt veren 3 aydan uzun süreli ağrıyı ifade etmektedir. EİA' da az görüldüğü için ileride detaylı olarak bahsedilecektir.

Entezit, tendon, ligaman, faysa ve eklem kapsülünün kemiğe yapışma bölgelerinin inflamasyonudur. İlgili tendon bölgesinde lokalize edilebilen ağrı ve duyarlılık mevcuttur. En sık aşil tendonu ve plantar fasyanın kemiğe yapışma yerlerinde, %60-80 gibi yüksek bir oranda görülmektedir; bu nedenle diz ve topuk ağrısına neden olup tek başına EİA tanısını güçlü bir şekilde desteklemektedir.^{23,147,148} Bir çalışmada başlangıçta görülen entezit bölgelerinin sayısının, hastalığın en az 6 ay süreyle devam edeceğinin göstergesi olduğu saptanmıştır.¹²¹ Çalışmalar entezitin de JAS' da yetişkin başlangıçlı AS' ye göre daha fazla sıklıkta görüldüğünü göstermektedir. JİA' nın diğer alt tiplerinde görülmesi pek beklenmese de, bazen diğer JİA tiplerinde, bazı romatizmal hastalıklarda, nadiren de sağlıklı çocuklarda da görülebilmektedir.^{3,6,18,21,147,149} Ayrıca, ailesel akdeniz ateşinin (AAA) seyri sırasında da hastaların bir kısmında entezopati ve erken JSpA kliniği gözlenebilmektedir.^{1,150-152} Günümüzde direkt grafi, Ultrason ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tekniklerinin gelişmesiyle şikayet oluşturmayan subklinik entezitin tespit edilmesi, bunu destekler niteliktedir.^{21,148,153-158}

Hastalığın seyrinde saptanan entezit bölgeleri; plantar fasyanın kalkaneusa ve metatarsal kemiklere yapışma yerleri, Aşil tendonunun topuğa tutunduğu bölge, patellanın özellikle saat 2, 6 ve 10 hizasındaki tendon tutunma yerleri, tibial tuberosite, trokantör major, iskiyal tuberosite, spina iliaka anterior superior, krista iliaka, kostokondral birleşim yerleri, servikal, torakal ve lomber omurların spinöz uzantıları, rotator kaf kaslarının tutunma yerleri, el bileğinin medial ve lateral epikondilleri olarak sıralanabilir.¹⁴³ Dikkatli alınan anemnez ve fizik muayenede lokalize şiş ve hassas entez bölgelerinin palpasyonu ile entezit tanısı klinik olarak konulmuş olur. Özellikle tibial tuberositede tespit edilen entezit varlığında 'Osgood-Schlatter Hastalığı' da akla gelmeli ve buna yönelik dizin anteroposterior ve lateral direkt grafileri ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır.^{23,159-162}

Entezit prevelansının ve en sık tuttuğu bölgelerin araştırıldığı EİA tanılı 32 hastanın yer aldığı bir kohortta, patellanın alt polü ve plantar fasyanın kalkaneusa tutunduğu bölge hastaların yaklaşık yarısında en sık tutulan bölgeler olarak saptanmıştır.¹²¹ Aynı çalışmada etkilenen bölgelerin sıklıkla bilateral tutulduğu belirlenmiştir. Başka bir çalışmada, tutulan entez sayısı ile etkilenen eklem sayısının birbiriyle korele olduğu görülmüştür.¹⁶³

Entezit, genellikle fiziksel stresin fazla olduğu bölgelerde görülmektedir. Bu yüzden lezyonların dokulara dağılımı (aksiyel iskelet sistemi, çıkan aorta, ön üveal bölge ve akciğerlerin apeksi gibi), dokuya özgün immün yanıtın hücre yıkımından çok fibrozise doğru yönelmesi ile açıklanmaya çalışılmaktadır.^{21,164}

EİA' da periferik eklem tutulumu, alt ekstremiteye yerleşen, asimetric ve oligoartiküler tiptedir.^{30,31,48,165,166} Çoğunlukla diz ve ayak bileği gibi büyük eklemleri tutar,

özellikle diz tutulumuna, hastaların yaklaşık yarısında rastlanmaktadır.^{30,31} Aynı eklemleri tutan bir diğer hastalık olan oligoartiküler JİA' dan, hastanın yaşı ve erkek olması gibi demografik özellikleri ile ayrılabilir.¹⁴³ Hastalarda artrit ortaya çıkışını ateşli hastalıklar ya da travma tetikleyebilir.^{1,30} Hastalık başlangıcında uzun süren artralji de klinik tabloya eşlik edebilir. Eklem tutulumu non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlara hızla (24-48 saat içinde) yanıt verir. Artropati yineler tarzda sürebilir ve bazen de uzun süren tam ya da kısmi remisyonlar görülebilir. Eklemlerde sekel oluşma riski JİA' nın diğer tiplerine göre oldukça azdır.^{1,3} JİA' nın diğer alt tiplerinden, özellikle oligoartiküler JİA'dan en önemli farkı, başlangıçta ve hastalığın seyri boyunca kalça eklemının çok daha sık etkilenmesidir. Hatta ilk bulgu yalnızca kalça tutulumu olabilir.^{4,167}

EİA' nın sevdiği diğer eklemler, ayağın küçük eklemleri ve baş parmaklardır. Elin küçük eklemleri gibi üst ekstremit eklemlerini nadiren etkilediğinden, ellerde simetrik poliartiküler tutulumu olan bir kız hastada, JİA' nın diğer alt gruplarını düşünmek daha doğrudur.³¹ Omuzlar ve temporomandibular eklemler de EİA' da nadir de olsa tutulan bölgelerdir. Omuz tutulumu hastaların yaklaşık %10' unda görülmektedir.^{30,31}

Tarsit, intertarsal eklemlerin, eşlik eden tendon, entez ve yumuşak doku yapılarıyla birlikte inflamasyondur. EİA' lı çocukların üçte birinde görülür, bir çalışmada JSpA tanılı hastalarda ilk 6 ay içinde %71,4 oranında geliştiği saptanmıştır.³³ Bu yüzden tarsit, saptandığında şiddetle EİA tanısını düşündüren önemli bir bulgudur.¹⁶⁸

Burgos-Vargas ve ark. bugüne kadarki klinik bulguları özetleyerek; entezopati, midtarsal tutulum, ellerde artrit görülmemesi ve ilerleyici lumbosakral hastalığın, EİA tanısını şüpheye yer vermeyecek şekilde koyduran bulgular olduğunu saptamışlardır.¹⁶⁹ Aynı çalışma grubu başka bir çalışmada, az bir hasta grubunun yetişkinlerde görülen tipik başlangıç bulgularını gösterdiğini bildirmiştir.⁵⁶

Kostosternal ve sternoklavikular eklemlerde ağrı ve proksimal klavikula üzerine basılınca duyarlılık görülmesi, göğüs kafesinin hareketlerinde belirgin kısıtlılığa neden olabilir; Schaller ve ark. 7 JAS hastasının 5' inde göğüs kafesi açılımının azaldığını tespit etmişlerdir.⁵²

EİA' da aksiyel eklem tutulumu, hastalık başlangıcında nadiren mevcuttur, 5-10 yıl içerisinde inflamatuvar bel ağrısı şikayetiyle başlar.¹⁷⁰⁻¹⁷⁴ Yetişkin başlangıçlı AS' den farklı olarak, JAS hastalarının sadece %24' ünde hastalık başlangıcında bel ağrısı, tutukluk, bel hareketlerinde kısıtlılık ve sakroilyak eklem lojunda hassasiyet görülmektedir.⁵⁶ Hastalığın başlangıç yaşının da etkisiyle, çoğu çocuk bu şikayetlerini dile getirmekte zorlanmaktadır; bu

yüzden sırt ve kalça bölgelerinde dinlenmekle kötüleşen ağrının olup olmadığını detaylıca sorgulanmalıdır.

EİA' nın başlangıcında bel ağrısının sık görülmemesine karşın, sakroiliit, hastaların %37' sinde mevcut olup, bu hastaların %21' inde klinik olarak bulgu vermemektedir.¹⁷⁵ Kalça tutulumu ise ilginç olarak yetişkin başlangıçlı AS hastalarına kıyasla daha sık görülmekte ve kötü prognoza işaret etmektedir.¹⁶⁶ Tanı anında hastadaki kalça artrit, aktif eklem sayısı ve entezit bölgelerinin sayısı, sakroiliitin varlığı ile doğru orantılıdır.^{165,175}

Sakroiliit görülme ve AS' ye dönüşme riskini artıran faktörler: HLA-B27 pozitifliği, DRB1*04 alleli, erkek cinsiyet, bulguların başlangıç yaşı, aile öyküsü, artrit, poliartrit, entezopati, tarsit, kalça tutulumu, aksiyel tutulum ve psöriazis olarak özetlenebilir.^{56,133,165,171,173,176} Aksiyel eklem muayenesine JAS başlığı altında detaylı olarak değinilmektedir.

✓ **Eklem dışı bulgular:**

Akut semptomatik üveit, EİA' lı hastaların yaklaşık %10-20' sinde görülür. Akut, ağrılı sklera ve konjonktivanın belirgin kızarıklığı ile karakterizedir. Tek taraflı ve ataklar halinde görülebilir, hatta iskelet yakınmalarından önce gelişebilir. HLA-B27 pozitif hastalarda gelişme olasılığı daha yüksektir.¹⁷⁷

JİA' nın diğer tiplerinde görülen üveit, akut başlangıçlı, tekrarlayıcı (3 ay arayla görülen ataklar) ya da kronik (tedavi sonrası 3 ay içinde tekrarlayan, persistan ataklar) şekillerde karşımıza çıkabilir. Özellikle erken başlangıçlı hastalık, kız cinsiyet, ANA pozitifliği, oligoartiküler JİA, juvenil psöriatik artrit ve JİA' nın tanımlanmamış tipi kronik ön üveit için risk faktörleridir. EİA' da ise erkek cinsiyet ve HLA-B27 pozitifliği ile akut ön üveit gelişme riski artar, erkeklerde daha ağır seyredir.¹⁷⁷ JİA' nın aksine ağrılı ve kırmızı bir gözle birlikte ve genellikle sekel bırakmaz.¹⁷⁸ Sinsi seyirli, asemptomatik vakalarda görme kaybı yaşanmadan tanınabilmesi için, JİA (özellikle oligoartiküler tip) ve EİA' da belirli aralıklarla rutin göz muayenesi yapılmalıdır.

Topikal kortikosteroidler tedavinin temelini oluşturur. Ancak 3 aydan uzun süreli hastalıkta veya hastalığı kontrol altına almakta yetersiz kaldığında tedaviye DMARD (Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug) eklemek gerekebilir. Metotreksat ilk tercih edilecek ajan olmak üzere, biyolojik ajanlardan TNF α inhibitörleri (adalimumab, infliksimab, golimumab), tedaviye dirençli vakalarda abatacept, tosilizumab, and rituksimab

kullanılabilir.^{179,180} Önemli bir nokta, bir anti-TNF α ajan olan etanersept, üveit tedavisinde tercih edilmez, hatta üveit riskini artırdığına dair yayınlar mevcuttur.^{179,181}

Gastrointestinal sistem hastalığı, EİA' nın diğer sık görülen eklem dışı komplikasyonudur. Hastada kronik karın ağrısı, diyare, hematokezya gibi bulguların varlığında, EBH' a bağlı enteropatik artrit olasılığı akılda tutulmalıdır. Yavaş kilo alımı veya kilo alımının durması, büyüme gelişme geriliği, akut faz yüksekliğinin (özellikle sedimentasyon) sebat etmesi gastrointestinal etkilenme yönünden detaylıca araştırılmalıdır.^{23,71} EBH ilişkili artrit başlığı altında bu konu detaylı olarak irdelenmiştir.

Kardiyovasküler sistem hastalığı, EİA ve JAS' ta sık görülmez. Erken ateroskleroz gelişimi ve kardiyovasküler olaylara yatkınlık, EİA' lı hastalarda akılda tutulmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda, hastalarda karotid intima-media kalınlığı ölçülerek subklinik ateroskleroz ve endotelial disfonksiyon geliştiği öne sürülmüştür.¹⁸² Ancak 211 JİA hastasını içeren bir kohortta, 29 yıllık takip süresince, bu hastalarda normal popülasyona oranla kardiyovasküler hastalık riskinin artmadığı görülmüştür.¹⁸³

b. Jüvenil ankilozan spondilit:

Daha önce de bahsedildiği gibi, ILAR' ın son sınıflamasında yer alan EİA, AS ölçütlerini taşıyan hastaları tam olarak yansıtmamaktadır. AS tanısı almış hastaların yaklaşık %10-20 kadarında semptomlar 16 yaşından önce başlar.^{57,184} Hatta bunların bir kısmı erken yaşta AS' nin modifiye New York ölçütlerini tam anlamıyla karşılar. AS tanısında yaş için alt sınır yoktur, EİA ölçütlerini karşılayan hastalar, AS ölçütlerini de karşılıyorsa, AS tanısı alır. Bu durumda 'jüvenil AS' terimi, 16 yaşından önce AS ölçütlerini tam olarak karşılayan, 'jüvenil başlangıçlı AS' ise semptomların 16 yaşından önce başlayıp AS ölçütlerini tam doldurmayan hastalar için kullanılmaktadır.¹⁸⁵

Bu noktada AS tanısında en son kullanıma giren **Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS) sınıflama kriterlerini** özetleyecek olursak;

6. ASAS - Aksiyel SpA Ölçütleri

Enflamatuar bel ağrısı ≥ 3 ay ve başlangıç yaşı < 45 olan hastalarda

- ✓ **Görüntülemelerde sakroiliit var** ise ≥ 1 SpA bulgusu,
- ✓ **Sakroiliit yok, HLA-B27 pozitifliği var** ise ≥ 2 SpA bulgusu ile tanı konulur.

SpA bulguları:

- ✓ Enflamatuar bel ağrısı
- ✓ Artrit

- ✓ Entezit (topuk)
- ✓ Üveit
- ✓ Daktilit
- ✓ Psoriyazis
- ✓ Crohn/kolit
- ✓ NSAEL' lere iyi yanıt
- ✓ SpA için pozitif aile öyküsü
- ✓ HLA-B27 pozitifliği
- ✓ CRP yüksekliği

Görüntülemelede sakroiliit:

- ✓ MRG'de aktif (akut) enflamasyon, SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça anlamlıdır.
- Modifiye New York ölçütlerine göre kesin radyografik sakroiliit varlığı.

7. ASAS - Periferik SpA Ölçütleri

Artrit veya entezit veya daktilit varsa aşağıdaki SpA bulgularından en az 1 tanesi:

- ✓ Sedef hastalığı
- ✓ Enflamatuar barsak hastalığı
- ✓ Geçmiş enfeksiyon
- ✓ HLA-B27
- ✓ Üveit
- ✓ Görüntüleme sakroiliit (radyografi veya MRG)

veya aşağıdaki SpA bulgularından en az iki tanesi:

- ✓ Artrit
- ✓ Entezit
- ✓ Daktilit
- ✓ Geçmişte enflamatuar bel ağrısı
- ✓ SpA için pozitif aile hikayesi

Aksiyel SpA ölçütlerinin duyarlılığı %82.9, özgülüğü %84.4 iken, periferik SpA ölçütlerinin duyarlılığı %77.8, özgülüğü %82.2' dir. (41,42)

Jüvenil ankilozan spondilit (JAS), JSpA' nın prototip hastalığıdır. Genellikle 10 yaşın üzerinde başlar ve erkek çocuklarda artmiş sıklıkta (1/7) görülür. Hastalıkta enflamatuar bel ağrısı ve özellikle sabahları belirginleşen bel tutukluluğu ön plandadır. Ayrıca periferik eklem tutulumu da görülebilir. Klinik bulguları EIA ile oldukça benzerdir; nitekim EIA' nın devamı olarak da kabul edilebilir. HLA B27 pozitifliği ve ANA ile RF negatifliği beklenen laboratuvar bulgularıdır.^{3,186}

Eklemlerin tutulumu çoğunlukla oligoartikülerdir. Aksiyel tutulum çoğunlukla sakroilyak eklemlerin bulgu vermeden etkilenmesi ile başlar, daha sonra torakolomber vertebra tutulumu gerçekleşir. Özellikle, omurga tutulumuna bağlı olarak hastalarda geceleri belirginleşen ağrılar, sabah sertliği ve hareket zorluğu ortaya çıkar. Hastalar belli bir süre sonra tipik bir postüre ve yürüyüş şekline bürünürler (yetişkinlikte gelişen ankilozun sonucu olarak). Neyseki günümüzün tedavi olanaklarıyla ankiloz gelişimi büyük oranda azalmıştır. Nadiren servikal vertebra tutulumu görülebilir.²⁵

Bu noktada enflamatuar bel ağrısını iyi tanımlamak gerekir, çünkü bel ağrısı çok sık görülen bir yakınmadır ve mekanik nedenlerden ayrılması önemlidir. Bel ağrılarının sadece %5' i enflamatuar karakterde olup AS tanısında özgülüğü düşüktür. Mekanik nedenli bel ağrılarının ise %25' inde enflamatuar bulgular görülebilir.¹⁸⁷ JAS hastalarının sadece %24' ünde başlangıçta bel ağrısı, tutukluk, omurga hareketlerinde zorlanma gibi semptomlar gelişir.^{56,169}

Hastalığın en önemli eklem tutulumu olan sakroiliitin muayenesinde, sakroilyak eklemlere direkt bası ile oluşan ağrı ve hassasiyet, FABER testi ile bacağa yaptırılan fleksiyon, abduksiyon ve eksternal rotasyon hareketinde ağrı ve kısıtlılık görülmesi hem sakroilyak hem de kalça eklemindeki artriti gösterebilir. Hastanın omurga muayenesinde normal lomber lordozun kaybı, torasik bölgedeki kifozun artışı ve hiperekstansiyon kısıtlılığı erken aksiyel etkilenmeyi yansıtabilir. Çocuklarda ankiloz ve servikal omurların tutulması nadir ve geç bulgulardır.^{23,188}

Bel hareketinin sayısal olarak ölçümü modifiye Schober testi ile mümkündür.¹⁸⁹⁻¹⁹¹ Hasta ilk olarak ayaklarını bitiştirip dik durur ve arka üst spina iliakalardan çekilen paralel çizginin altından 5 cm, üstünden de 10 cm' lik noktalar işaretlenir. Daha sonra dizlerini kırmadan ayak uçlarına eğildiğinde bu uç noktalar arasındaki açılma ölçülür. Sağlıklı çocuklarda modifiye Schober testinin 4 cm' in üzerinde (beldeki açılmanın 19 cm' in üzerinde) olması gerekmektedir. Ayrıca hastalarda göğüs ekspansiyonu (adölesanlarda 4. İnterkostal aralıkta ölçülen maksimum inspirasyon ve ekspirasyon arasındaki fark en az 5 cm olmalı) ve el-parmak zemin aralığının her vizitte ölçülmesi ile süregelen hastalığın durumu ve tedaviye cevap değerlendirilebilir. Son olarak kostosternal ve kostovertebral eklemlerin palpasyonu ile hassasiyet ve ağrı varlığına bakılabilir. Sternoklavikular hassasiyet daha sık gözlenmektedir.

JAS' ın diğer önemli klinik bulgusu tüm JSpA' larda olduğu gibi entezopatidir. Entezopati; özellikle büyük eklemler çevresindeki tendonların yapışma noktalarında yerleşmiştir. Ayak bileği çevresinde hem entezopatinin hem de artropatinin olduğu duruma '**ankilozan tarsit**' denir ve oldukça ağrılı bir tablodur. Tarsit, JSpA ayırıcı tanısında oldukça önemli bir bulgudur, JIA' da görülmez.^{1,3,6}

Hastalığın eklem dışı bulgularını konstitüsyonel nonspesifik yakınmalar, üveit, aort ya da mitral kapak yetersizliği, pulmoner parankimal hastalık ve nonspesifik diyareler oluşturmaktadır. JAS' de görülen üveit sıklıkla tek taraflıdır. JİA' nın aksine ağrılı ve kırmızı bir gözle birlikte ve sekel bırakması beklenmez.⁵

c. Jüvenil psoriyatik artrit

Jüvenil psoriyatik artrit (JPsA), psoriyazise (sedef) ikincil ortaya çıkan, 16 yaşın altında görülen, daktilit, '**yüksük tırnak**' gibi tipik klinik bulgularla karakterize olan ve aile öyküsünün bulunduğu bir artropatidir. ILAR sınıflamasına göre JİA' nın 7 alt tipinden biri olarak sayılmaktadır. (**Tablo 1**) Tanı ölçütlerine göre: Artrit ve/veya psoriyatik deri lezyonları ile birlikte; daktilit, tırnak yenikleri veya onikoliz ile birinci derece akrabada psöriyazis öyküsünden en az 2 koşulu sağlaması gerekmektedir.⁴

5 yaş altında daha çok kızlarda görülse de, ortalama 9-12 yaşlar arasında başlar, bu yaşlarda erkek ve kızları eşit oranda etkiler. Deri tutulumu genellikle eklem bulgularından önce (%60-80) görülür; artiritin başlaması 3. dekadı bulabilir. Ancak önce eklem bulgularıyla başlayan (%15-20) ya da nadiren bu bulguların eş zamanlı belirdiği olgular da mevcuttur.^{20,192}

JPsA' nın eklem tutulumu çeşitlilik gösterir:

- Özellikle alt ekstremitenin büyük eklemlerini tutan asimetric oligoartrit (en sık),
- Seropozitif poliartiküler romatoid artrit benzer simetrik küçük eklem tutulumu,
- '**Sosis parmak**' olarak adlandırılan, el ve ayaklarda bazı parmakların tümüyle şiştiği form (daktilit),
- Daha az sıklıkta görülen aksiyel eklem tutulumu,
- Nadiren ileri derecede yıkımla giden '**arthritis mutilans**' olarak özetlenebilir.^{1,5,25,193-195}

Daktilit, hastalığın karakteristik bulgularından birisidir. Bazı hastalar sero-pozitif poliartiküler JİA' dakine benzer simetrik poliartirit ile karşımıza gelebilir. Hastaların az bir kısmında spondilit görülebilir. Sakroiliit genellikle tek taraflıdır. JPsA' da aksiyel tutulum erişkinlere oranla daha azdır ve yaşamlarının daha ileri dönemlerinde (ort. 4. dekat) ortaya çıkar. Erişkinlerden bir farkı da artroplasti gerektiren kalça tutulumunun çocuklarda daha fazla olmasıdır.^{1,5,25,193-195}

Psöriyazisin deri bulguları bazen çok belirgin ve yaygın olabilir. Ancak bazı olgularda dikkatlice aramak gerekebilir. Beyaz popülasyonda %1-3, hatta Norveç ve Rusya' nın kuzey bölgelerinde %5-10 gibi yüksek oranda görülmektedir.¹⁹⁶ Sedef plakları eklemlerin ekstansör yüzlerine, saçlı deriye, kulak arkasına, umbilikal çukura, perineye ve perianal bölgeye yerleşebilir. Etkilenen tırnaklarda oldukça karakteristik kabul edilen çukurcuklar görülür, bu

durum '**yüksük tırnak**' bulgusu (nail pitting) olarak adlandırılmıştır. Yüksük tırnak görünümü, subungal hiperkeratoz, onikoliz gibi değişiklikler psöriyatik artritte %60, sadece deri bulguları olanlarda % 30-40 oranında görülmektedir.^{1,5,25,193-195,197}

Kronik anterior üveit, JPsA' da %17 oranında görülmekte ve bunların %60-70' inde ANA pozitif saptanmaktadır.¹⁹⁸⁻²⁰¹ HLA-B27 pozitifliği %30 oranında görülmektedir.¹⁹⁵ Bu hastalarda 3-6 ay aralarla yapılan göz muayenesi önem taşımaktadır.^{193,197}

Son dönemde erişkin hastalar için oldukça duyarlı ve özgün olan 'The Classification of Psoriatic Arthritis Study Group (CASPAR)' ölçütleri geliştirilmiş olsa da, bu ölçütler çocuklarda henüz uygulanamamaktadır.^{197,202-206} **(Tablo 5)**

Tablo 5: CASPAR (The Classification of Psoriatic Arthritis Study Group) ölçütleri

Tanı; **enflamatuar eklem değişikliğine** (periferik, aksiyel veya entezal) ilave olarak skorun >3 olması ile konur:

- 1- Mevcut psöriyazis (2)
- 2- Psöriyazis öyküsü (1)
- 3- Psöriyazis aile öyküsü (1)
- 4- Daktilit (1)
- 5- RF negatifliği (1)
- 6- Tırnak distrofisi (onikoliz, yüksük tırnak, hiperkeratoz) (1)
- 7- Direkt grafide el veya ayak eklem kenarlarında yeni kemik oluşumunun bulunması (1)

d. Enflamatuar barsak hastalıklarına ikincil (enteropatik) spondiloartropati

Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit gibi enflamatuar barsak hastalıklarına ikincil oluşan, süregen, enflamatuar artropatilerdir. JSpA' ların ortalama %5' ini oluşturmaktadır. Enflamatuar barsak hastalığı (EBH) olan çocukların, %7-21' inde artrit de eşlik ettiği bilinmektedir; ancak son yayınlarda bu oranın tahmin edilenden daha fazla olduğu düşünülmektedir. EBH tanılı 103 hastada yapılan bir çalışmada, barsak hastalığının şiddetinden bağımsız olarak, %39 oranında enteropatik artrit saptanmış olup, bu hastaların %90' nının spondiloartropati ölçütlerinin hepsini karşıladığı görülmüştür.²⁰⁷ Aynı çalışmada, enteropatik artrit saptanan hastaların %30' unda inflammatuar bel ağrısı, %18' inde asemptomatik sakroiliit, %10' unda sinovit, %7' sinde entezit olduğu, %10' unun AS tanı ölçütlerinin hepsini sağladığı tespit edilmiştir.

Enteropatik artropatide eklem tutulumu aktif barsak hastalığının başlangıcını izleyerek genellikle 10 yaşından sonra ortaya çıkar. Her iki cinste de eşit oranda görülür. Çoğunlukla HLA B27 negatif saptanır. Eklem tutulumu, alt ekstremitelere yerleşen oligoartiküler tiptedir, genellikle kendi kendini sınırlar ve deformiteye neden olmaz. Aksiyel eklem tutulumu (izole sakroiliit veya klinik/radyolojik olarak klasik spondilit şeklinde) daha nadir (%25) görülür.²⁰⁷⁻²⁰⁹ Eklem tutulumunun ciddiyeti barsak tutulumunun şiddeti ile orantılıdır.^{208,210}

Diğer açıdan bakıldığında; çeşitli serilerde, spondilit tanılı ancak herhangi bir gastrointestinal semptom tariflemeyen, klinik olarak enflamatuar barsak hastalığı düşünülmemen hastaların kolonoskopi yoluyla alınan biyopsilerinde %20-70 arasında değişen oranlarda enflamatuar lezyonlar saptanmış; izlemde bu hastaların %6' sında enflamatuar barsak hastalığının kronik lezyonlarının gelişmiş olduğu, %15-25' inde klinik olarak Crohn Hastalığı bulguları geliştiği görülmüştür. Bu gözlemler, aslında bu hastaların, başlangıçta izole artrit ile prezente olan Crohn hastası olabileceklerini düşündürmektedir.²⁰

e. Reaktif artrit ve Reiter Sendromu

Reaktif artrit, HLA B27 pozitif çocuklarda geçirilen enterik ve genitoüriner enfeksiyonlara ikincil gelişen klinik tablodur. En sık bakteriyel, viral ve parazitik ajanlar nedeniyle gelişir. En sık yol açan bakteriler; *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter* ve *Clamidy* türü bakterilerdir. Reaktif artrit, artrit, üretrit ve konjunktivit triadı olarak görülen şekli ise "**Reiter sendromu**" olarak adlandırılır, ancak hastaların çok az bir kısmında gelişir.^{211,212} Klinikte en çok alt ekstremitte artrit ve entezopati görülür. Ekstraartiküler tutulum olarak aftöz stomatit, eritema nodosum, konjunktivit ve sirsinat balanit görülebilir.^{213,214}

f. Sınıflandırılmayan (tanımlanamamış, atipik) spondiloartropatiler

Moll ve Wright' ın SpA hakkında öne sürdüğü genetik tanımda, juvenil başlangıçlı SpA, içerisinde AS' yi de barındıran, başlangıçta daha çok alt ekstremitte artrit ve entezitle, daha sonra sakroilyak eklem ve omurgada etkilenmeyle seyreden HLA-B27- ilişkili bir grup hastalıktır.²¹⁵ Bu tanımlama, JIA' nın ILAR sınıflamasında yer alan EİA ve JPsa ölçütlerinden farklılık gösterir.⁴ ILAR sınıflamasında, bir klinik bulgunun her iki alt grubu da karşılaması halinde (EİA ve PsA alt gruplarını) olgu '**sınıflandırılmayan artrit**' kategorisine dahil edilmekte, bu da kesin tanıya engel olmaktadır. Erken AS vakaları JSpA' dan farklı olarak, öncelikle enflamatuar bel ağrısı, daha az sıklıkla periferik artrit, entezit ve eklem dışı

yakınmalarla başvurmaktadır. ASAS' in aksiyel ve periferik sınıflama ölçütleri, AS riski olan ve bel ağrısından yakınan hastaların erken tanınması amacıyla ortaya konmuştur.

ASAS' in önerdiği yeni sınıflandırmada spondiloartritler, 'artrit' in tutulum yerine göre iki ana gruba ayrılmaktadır: **Aksiyel SpA** ve **periferik SpA**.¹⁴⁰ (Tablo 3) Aksiyel SpA' da ana semptom inflamatuvar bel ağrısıdır ve hastada sakroilyak eklem, omurga ya da her ikisinde birden etkilenme mevcuttur. Periferik SpA' da ise, ön planda periferik eklemlerin tutulumu söz konusudur, zaman içinde inflamatuvar bel ağrısı kliniğe eklenip, Aksiyel SpA' ya dönüşme potansiyeli taşır.^{22,216} AS' de aksiyel eklemlerde klasik radyografik değişiklikler bulunur ve SpA' nın prototip hastalığıdır. Yeni tanımlanan **non-radyografik (ya da pre-radyografik) SpA** ise, röntgenogramlarda belirlenemeyen, **ancak MRG' de sakroiliitin görüldüğü** grubu temsil etmektedir.^{217,218} Bu erken evre, tanımlanamamış SpA grubunun öncüsüdür.

ASAS' a paralel olarak, Zeidler ve ark, tanımlanamayan SpA hastalarının zaman içerisinde 2 gruba ayrıldığını belirtmiştir: **1)** Kesin SpA (örn. AS)' nin erken evresi kabul edilen ve **2)** Tanımlanamayan SpA olarak kalan grup. Buna göre, tanımlanamayan SpA hastalarında semptomların başlangıcı ile radyografik sakroiliitin görünür hale gelmesi arasında geçen süre AS' nin '**pre-radyografik evre**'si olarak düşünülebilir.²¹⁹ Başlangıçta AS riski taşıyan ve aksiyel semptomları olan hastalara odaklanılırken, bu strateji yerini periferik hastalığı olan ve aksiyel SpA olma riski taşıyan hastaları saptamaya bırakmıştır. Bu yeni tanımlamalar sayesinde hastaları bu evrede yakalamak, etanersept ve infliksimab gibi anti-TNF ajanların erken kullanılması ve daha iyi klinik yanıt alınmasını sağlamıştır.^{220,221}

6. Laboratuvar

JSpA'da lökositoz, nötrofili, trombositoz, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi akut faz belirteçlerinde pozitiflik görülse de, bütün bu belirteçlerin normal saptandığı klinik olarak aktif hastalar da mevcuttur. Bu anlamda akut faz yanıtının güvenilirliği azdır. Sedimentasyonun çok fazla yükseldiği (100 mm/sa' ten fazla) vakalar nadir de olsa görülebilir, ancak bu olgularda inflamatuvar bağırsak hastalığının eşlik edebileceği mutlaka akılda tutulmalı, bu açıdan sorgulama yapılmalıdır. Anemi hafiftir, çoğunlukla kronik hastalık anemisi şeklindedir.²²²

Hastalığa 'seronegatif' olma özelliğini veren en karakteristik bulgu RF' nin negatif olmasıdır. EİA' lı çocuklarda ANA pozitifliği, sağlıklı populasyona göre düşük orandadır. Diğer önemli karakteristik özelliği olan HLA-B27 pozitifliği, JAS tanılı çocuklarda %90, EİA tanılı

çocuklarda %60-80, sağlıklı beyaz ırkta ise yaklaşık %8 oranında görülür. Buradan da anlaşıldığı üzere; HLA-B27 tanısasal bir test olmaktan çok prognostik bir göstergedir.^{44,223,224}

7. Görüntüleme:

Çocuklarda JSpA tanısında ilk olarak radyografi, ardından ultrason ve MRG' den yararlanılır. Bu görüntülemelerde JSpA' nın erken evrelerinde periferik eklemlerde saptanan değişiklikler diğer JİA alt tipleriyle benzer niteliktedir (sinovit, tenosinovit, kemik iliği ödemi vb). JİA' dan ayırımında erken evrelerde entezit ve asimetrik oligoartiküler tutulum JSpA lehine olan bulgulardır.²²⁵ Enflamasyonun sakroilyak eklemlerdeki erken dönem etkileri subkondral kemik dokuda gerçekleşir, radyografi ile saptanamayan bu erken değişiklikler sadece MRG ile kanıtlanabilir.^{6,225-227} Ek olarak normal veya şüpheli radyografik bulgular ile sakroiliit tanısı dışlanamamaktadır. Diğer yandan hem radyasyon maruziyeti, hemde akut dönemde değişiklikleri saptamadaki yetersizlik ve değerlendirene göre sonucun değişkenlik göstermesi radyografinin kullanımını kısıtlar. Görüntü kalitesi, teknisyenin ve radyoloğun deneyimi, seçilen teknik ve sakroilyak eklemlerin şekil yönünden bireysel farklılıklar göstermesi radyografinin diğer dezavantajları olarak sayılabilir.²²⁸ Ayrıca New York evreleme sistemine göre derecelendirilse de, klinik kullanımda sakroiliitin evrelerini birbirinden net olarak ayırt etmek zor olduğundan, bazı durumlarda hastalığın evresi kesin olarak belirlenemez.

Omurgadaki hasar antero-posterior/lateral lomber ve lateral servikal grafilerle, kalça ve sakroiliyak eklemlerdeki hasar pelvis grafisiyle değerlendirilebilir. Sakroilyak eklemin tutulumu için **New York evreleme sistemi** kullanılır:⁷

- ✓ **Evre 0:** Normal
- ✓ **Evre 1:** Şüpheli
- ✓ **Evre 2:** Erozyon ve skleroz bulguları
- ✓ **Evre 3:** Erozyon, skleroz ve erken ankiloz
- ✓ **Evre 4:** Total ankiloz

İlk radyolojik bulgular hastalık başladıktan seneler sonra gözlenebilir. En erken değişiklikler sakroilyak eklemlerde subkondral kemik dokunun korteksinde düzensizleşme, erozyon ve sklerozdur. Erozyon ilerledikçe eklem aralığı önce genişler; fibrozis ve ankiloz eklem aralığını doldurdukça eklem aralığının daraldığı gözlenir. Bu değişiklikler genellikle tek tarafta başlar. Eklemde ilk olarak iliak kanattaki yüzü etkilenir.^{229,230} Yetişkinlerin aksine, çocuklarda evre 4 hastalık, yani sakroilyak eklemlerin tam ankilozu çok nadirdir.

Omurgadaki radyolojik değişiklikler, servikal vertebralardaki kemik yıkımı ve hemen ardından gelişen rejenerasyonun yarattığı lezyonlar, vertebraların kareleşmesi ve sindezmojitlerin oluşumu ile karakterizedir. Sakroilyak ve lumbosakral ligamentler ile kostovertebral ve intervertebral eklemlerin ankilozu, spondilodiskit ve atlantoaksiyel eklemlerde görülen lezyonlar yetişkin AS' de tipik olarak görülse de JSpA' da sporadik olarak nadiren görülür. AS' nin tipik bulgusu olan omurganın birçok seviyede gelişen ankilozu, diğer adıyla '**bambu kamışı**' görünümü ise çocuklarda görülmez.²²⁹

Entezopatinin radyografik olarak saptanabilen bulguları; tendonların, aponevrozların ve kapsüloligamentöz yapıların kemik komponentinde değişik şekillerde (lineer, bant veya bulut benzeri) görülebilen ossifikasyon ve erozyon alanlarıdır. Tipik lezyonlar sık olarak plantar fasya ve aşil tendonunun kalkaneal tuberositeye tutunduğu entez bölgelerinde görülür.

ASAS' ın aksiyel SpA tanısında geliştirmiş olduğu tanı ölçütlerinde MRG' de sakroiliit varlığının radyolojik sakroiliit tanısı kadar önemli olduğu, hatta tanı ölçütleri içinde ilk defa MRG' nin merkezi rol oynadığı görülmektedir. Bunun nedeni, MRG' nin erozyon, skleroz ve ankiloz gibi yapısal hasarları gösterdiği kadar, röntgen veya bilgisayarlı tomografide henüz görülmeyen, erken evredeki aktif enflamasyonu da net bir şekilde görünür kılmasıdır.^{22,187,231} %90'a varan duyarlılık ve özgüllüğü yanında, iyonize radyasyon içermemesi ve kontraendikasyonunun az olması, MRG' nin diğer avantajları arasındadır.^{12,231,232} Bu yüzden sakroiliitin MRG' de nasıl tanımlandırılacağı önem kazanmıştır. Radyologlar ve romatologların bir araya gelerek oluşturduğu **ASAS/OMERACT** (Outcome Measures in Rheumatology network) konsensus grubu, aktif sakroiliit lezyonlarını, sakroilyak eklemlerin çevresinde ve kıkırdak dokunun altındaki kemik iliği ödemi veya osteit olarak kabul ederek '**pozitif MRG**' bulgularını tanımlamıştır.²³³ Entezit, kapsülit veya sinovit gibi, eklem komşu veya eklem içindeki aktif enflamasyonu yansıtan diğer bulgular SpA ile uyumlu kabul edilmekle beraber, kemik iliği ödemi eşlik etmediği müddetçe 'pozitif MRG' demek için yeterli değildir. Yağ birikimi, skleroz, erozyon ve kemiklerde köprüleşme -ankiloz- gibi yapısal lezyonlar, hele ki hafif oranda ve sadece MRG' de görülüyorsa (direkt radyografi ile görülüyorsa), daha çok önceden oluşmuş (kronik) enflamasyonu yansıtmakta, sensitivite ve spesifiteleri henüz net olarak bilinmediğinden, sakroiliit demek için yeterli olamamaktadır.^{17,233} ASAS/OMERACT grubunun belirlediği aktif lezyonların MRG' deki tanımları ve kronik kabul edilen lezyonlar **Tablo 5'** te özetlenmektedir.

Tablo 6: ASAS/OMERACT grubunun belirlediği aktif lezyonların MRG’ deki tanımları ve kronik kabul edilen lezyonlar

Aktif enflamatuar lezyonlar	Tanım
<ul style="list-style-type: none">• Kemik iliği ödemi veya osteit	STIR görüntülerde hiperintens, T1 yağ baskılı görüntülerde hipointens lezyonlar. Tipik olarak periartiküler subkondral alanlardadır, enflamasyon dışında çeşitli nedenlere bağlı da olabilir.
<ul style="list-style-type: none">• Sinovit	En iyi kontrastlı yağ baskılı T1 sekanslarda sakroiliyak eklemlerin sinoviyal bölgelerinde görülür. STIR sekanslar ile ayırt edilemez. Kemik iliği ödemi olmadan tek başına görülmesi kesin olarak sakroiliit tanısı koydurmaz.
<ul style="list-style-type: none">• Entezit	Tendon ve ligamanların kemiğe tutunduğu gölgelerde, kemik iliği ve yumuşak dokuya da uzanım gösterebilen, STIR ve kontrastlı T1 sekanslarda hiperintens görülen lezyonlardır.
<ul style="list-style-type: none">• Kapsülit	İliyak ve sakral kemiklerin oluşturduğu eklem aralığının etrafındaki ön ve arka kapsülde, sinovit ile aynı karakterde görüntülenen lezyonlardır.
Kronik enflamatuar lezyonlar (T1 sekanslarda kontrastlı kesitlerdeki hipointens lezyonlar)	
<ul style="list-style-type: none">• Skleroz• Erozyon• Yağ depolanmaları• Kemik köprüleşmeleri / ankiloz	

Ülkemizde bu konuda yapılan bir çalışmada ortalama yaşı 12,2 yıl olan, bulguları 12 aydır devam eden 11 JSpA hastası incelemiş, AS için modifiye New York ölçütlerini dolduran hastaların sakroiliyak eklemleri hem düz grafi hem MRG ile değerlendirilmiştir. Hastaların hepsinde düz grafi normal bulunurken, MRG’ lerinde sakroiliyak tutulum saptanmıştır.²³⁴

Dünyanın her yerinde kolayca erişilemiyor olması, geleneksel radyografiye oranla maliyetinin fazla olması ve deneyimli radyologlar tarafından değerlendirme gerektirmesi MRG’ nin kullanımını kısıtlamaktadır.¹⁸⁷

Bütün bu tanımlamalara rağmen, son çalışmalarda aktif sakroiliit demek için gereken ‘kemik iliği ödemi’ nin hangi özellikleri karşılaması gerektiği tartışılmaktadır. Çünkü kemik iliği ödemi, mekanik bel ağrısı, hatta sağlıklı bireylerde dahi görülebilen nonspesifik bir bulgudur. Enflamatuar bel ağrısı olan ve klinik olarak SpA düşünülen hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, ‘ciddi’ (evre 3) kemik iliği ödeminin AS gelişme riskini öngörmedeki prediktif değeri, HLA-B27 pozitifliğinden bağımsız olarak yüksek saptanmıştır.²³⁵ Sonuç olarak SpA tanısında kemik iliği ödeminin varlığından çok ‘şiddeti’ belirlenmelidir.^{235,236}

Aksiyel lezyonları saptamada kullanılması gereken MRG sekansları; T2-ağırlıklı fat-suppressed (yağ baskılı) fast spin-echo (FSE), short tau inversion recovery (STIR) ve kontrastlı T1-ağırlıklı FSE olarak belirlenmiştir. **Özellikle kontrastsız çekimlerde T2-ağırlıklı FSE ve STIR**, aktif enflamasyonun omurga ve sakroilyak eklemlerdeki kemik iliğinde yarattığı patolojileri göstermede en duyarlı sekanslardır.²³⁷⁻²³⁹ Sakroilyak eklemler en iyi sakral kemiğin semikoronal planda çekilmesi ile görüntülenir. **Yağ baskılı T2 ağırlıklı FSE kesitlerde ve STIR kesitlerinde hiperintens, kontrastsız T1 kesitlerde hipointens görülen lezyonlar aktif, yağ baskılı kontrastlı T1 ağırlıklı kesitlerdeki hipointens lezyonlar ise erozyon ve sklerozun görüldüğü kronik değişiklikleri göstermektedir.**¹⁸⁷ **(Tablo 5)** Kontrastlı çekimlerin olası yan etkileri (allerjik reaksiyon, nefrojenik sistemik fibrozis vb) ve yağ baskılı sekanslara göre üstünlüğü olmadığı kanıtlandığı için, artık aktif lezyonları görüntülemede kontrast madde verilmesine gerek yoktur.²⁴⁰

Sakroilyak eklemler etkilenmeden yalnızca omurgada enflamasyon görülmesi çok nadir (%5.4) olduğundan, omurgadaki aktif lezyonlar ASAS ölçütleri içinde yer almamaktadır.¹³⁹ Tanı ölçütleri, sadece sakroilyak eklemlerdeki enflamasyona yoğunlaşmış olsa da, çalışmalarda klinik olarak aktif AS ve aksiyel SpA olduğu düşünülen hastaların sırasıyla %20 ve %15' inde MRG' de akut sakroiliit saptanmamıştır.^{221,236} Bu da tanıda sakroilyak eklemlerin yanı sıra omurganın da görüntülenmesi gerektiğini düşündürmektedir.^{236,241}

Leeds ve ark. aksiyel SpA tanısında omurga görüntülenmesi üzerine çalışmışlardır. Kronik bel ağrısı olan 185 hastanın tüm spinal MRG' leri, kör bir radyolog tarafından değerlendirilmiş ve SpA' nın 'tipik' lezyonlarının omurganın diğer dejeneratif hastalıklarında da sıkça görüldüğü tespit edilmiştir.²⁴² Bunun üzerine, T1 ağırlıklı sekanslarda saptanabilen omurgadaki enflamatuar Romanus lezyonlarının (fokal yağ depolanmaları) sadece 2 veya daha fazla lezyon varlığında veya şiddetli/yoğun karakterde (evre 2-3) olması durumunda aksiyel SpA' da tanısız değeri yüksek saptanmıştır.²⁴²⁻²⁴⁴ Ayrıca vertebranın arka komponentlerinde görülen enflamatuar lezyonların da tanı değeri yüksek bulunmuştur. İlginç olarak bu lezyonlar en sık torasik vertebralarda ve vertebranın ön yüzündeki lezyonlarla birlikte görülmektedir.^{242,245-248}

MRG' nin tedaviyi yönetmedeki rolünü araştıran bir çalışmada, 12 aylık izlemde tedavi altındaki hastaların MRG' leri karşılaştırıldığında, hastaların klinik yanıtının iyi olduğu (BASDAI değerinde düşme, akut faz yanıtının azalması gibi), ancak 2. MRG' lerinde enflamatuar değişikliklerin devam ettiği görülmüştür.²³⁶ Başka bir deyişle, klinik yanıtı iyi olsa da MRG izlemlerinde yeterli yanıt alınamamıştır. Bu enflamatuar süreçle ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Subklinik entezit ve osteitin periferik eklem kliniğine sahip hastalarda görülüp JİA' da görülmediği bilinmektedir. 5' i EİA olan 40 JİA hastasının incelendiği bir çalışmada, sinoviti saptamada ultrasonografinin, sadece fizik muayeneden daha duyarlı olduğu sonucuna varılmıştır (sırasıyla %45 ve %34).²⁴⁹ 19 JİA hastasının (sadece 1 kişi EİA tanılı) sunulduğu başka bir çalışmada, ayak bileği ve diz eklemindeki sinoviti saptamada fizik muayenenin %64 duyarlı, %86 özgül olduğu, fizik muayenede sinoviti olmayan, ancak ultrason ile sinovit saptanan hastaların yaklaşık beşte birinin 6 ay içinde ilgili eklemde muayene bulgusu veren sinovit geliştirdiği gözlenmiştir.²⁵⁰ 30 EİA hastasının yer aldığı başka bir çalışmada ise, hastaların yarısında muayenede saptanan entezit mevcutken, %83' ünde ultrasonografik entezit bulgularının olduğu görülmüştür.²⁵¹ Literatüre bakıldığında, bu tür örnekleri çoğaltmak mümkündür; tüm bu çalışmalar, EİA ve JSpA tanısında yalnızca fizik muayeneye güvenildiğinde erken tanı şansının kaçırılacağı, çocuklarda özgül bulguların geç görüldüğü, tanıya giderken mutlaka görüntüleme yöntemlerinden yararlanılması gerektiğine dikkat çekmektedir.

Bilgisayarlı tomografi, sintigrafi gibi yöntemlerle de enflamatuar lezyonlar görüntülenebilir, ancak radyasyon maruziyeti nedeniyle bu yöntemler çocuklarda tercih edilmemektedir.

Tanı:

Günümüzde hastalığa erken tanı koyma isteği ve ihtiyacı, sınıflandırmalarda değişiklik yapılma zorunluluğu doğurmuştur. İlk olarak 1984' de yetişkinlerde AS tanısında kullanılmak üzere oluşturulan **modifiye New York ölçütleri** şöyledir.¹²⁴

- **Klinik ölçütler:**
 - ✓ 3 aydan fazla süren, dinlenmekle düzelmeyen bel ağrısı ve bel tutukluğu
 - ✓ Hem sagittal hem de frontal düzlemde lomber hareket kısıtlılığı
 - ✓ Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş göğüs ekspansiyon hareketinde kısıtlılık
- **Radyolojik ölçüt:**
 - ✓ İki taraflı evre 2 veya ve tek taraflı evre 3-4 sakroiliit görülmesi

Kesin tanı için radyolojik ölçüt ile en az 1 klinik bulgunun bulunması; olası tanı için 3 klinik ölçüt veya klinik ölçüt olmaksızın radyolojik ölçütün olması gerekmektedir.

Daha sonra, Seronegatif SpA tanısı için geniş kabul gören the **European Spondyloarthropathy Study Group (Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu - ESSG)**

Ölçütleri 1991' de yayınlanmış olup, aşağıdaki klinik ve radyolojik bulgulara dayanmaktadır.¹³⁸

Enflamatuvar spinal ağrı veya **sinovit** (Asimetrik veya ağırlıklı olarak alt ekstremitelerde olan artrit) ve aşağıdakilerden bir veya daha fazlası:

- ✓ SpA grubu hastalık pozitif aile öyküsü
- ✓ Psoriyazis
- ✓ Enflamatuvar barsak hastalığı
- ✓ Artritin başlangıcından önceki 1 ay içinde üretrit/servisit veya akut diyare
- ✓ Sağ ve sol gluteal bölgelerde yer değiştiren ağrı
- ✓ Entezopati
- ✓ Sakroiliit (radyolojik)

Burada klinik ve radyolojik olarak bilateral enflamatuvar sakroiliit varlığı, JAS tanısında altın standart kabul edilmiştir. **(Tablo 3)** Radyolojik değişiklikler tanı ölçütleri içerisinde yer alsa da, tanı için kesinlikle bulunması şart değildir.

Görüldüğü gibi ESSG ve modifiye New York ölçütlerinde, AS tanısı için aksiyel sistemde radyografik değişikliklerin olması şart koşulmuştur. Bu durum, özellikle genç yaşlarda bel ağrısı olmayan ve sakroiliitin geç oluşması nedeniyle daha çok periferik yakınmaların ön planda olduğu hastaların tanısında gecikmelere neden olmuştur. Bu ortalama 6-8 yıllık gecikmenin (bel ağrısının baş göstermesi için geçen süre) bedeli de erken tedavi ile önlenilecek olan eklem katılığı, hareket kısıtlılığı ve şiddetli ağrı nedeniyle hayat kalitesinin bozulmasıdır.^{16,17}

2009' da yayınlanan ve JAS başlığı altında detaylıca ele alınan ASAS ölçütleri, asıl olarak yetişkin hastalarda kullanılmakla birlikte, oldukça heterojen olan bu hastalığı erken tanımak, eklemlerde kalıcı hasar -ankiloz/katılık- gelişmeden saptamak amacıyla çocuklarda da yaygın olarak kullanılmaktadır. En çarpıcı özelliği **MR bulgularının da tanı ölçütleri içerisinde** yer alması olmuştur. **(Tablo 3)**

Çocuklarda kullanılan sınıflama ölçütleri **Tablo 2'** de özetlenmiştir. ILAR' ın EİA ve JPsa ölçütleri ile Kasapçopur ve ark.' nin 2016' da yayınlamış olduğu JSpA tanı ölçütleri günümüzde en son yayınlanan ve yaygın olarak kabul gören ölçütlerdir:

ILAR JIA sınıflandırılması (EİA ve JPsa ölçütleri):

Etiyolojisi bilinmeyen artrit; 16 yaş öncesi hastalık başlangıcı, ≥6 haftadan semptomların devam etmesi

- ✓ **EİA ölçütleri:** artrit ve entezit veya artrit veya entezit ile en az ikisi ≥2: SiE

hassasiyeti ve/eya enflamatuar spinal ağrı; HLA B27 pozitifliği; 1. derece akrabalarda HLA B27 ilişkili hastalık; ≥6y erkekte artrit; üveit.

(EİA dışlama ölçütleri: 1. derece akrabada psoriyazis, RF pozitifliği, sistemik artrit varlığı, JİA'nın diğer alt tiplerine uyan artrit.)

- ✓ **JPsa ölçütleri:** Artrit ve psoriyazis veya artrit ile ≥2: daktilit, yüksük tırnak veya onikoliz, 1. derece akrabada psoriyazis varlığı.

(JPsa dışlama ölçütleri: 6y sonrası erkekte HLA B27 pozitif artrit, 1. derece akrabada AS, EİA, EBH ile sakroiliit, reaktif artrit veya akut anterior üveit varlığı veya anamnezi, RF pozitifliği, sistemik artrit varlığı, JİA'nın diğer alt tiplerine uyan artrit.)

Kasapçopur ve ark.'nın 2016' da yayınladığı ölçütler:

- ✓ **Major ölçütler:** Oligoartrit, entezopati, sakroiliit (MR veya radyografi), HLA-B27 pozitifliği, ailede SpA öyküsü, NSAID yanıtı.
- ✓ **Minor ölçütler:** Hastalığın 6 yaşından sonra başlaması, erkek hasta, yangısal bel ağrısı, daktilit, psöriyazis veya EBH, kalça artrit, Schober testinin <4cm olması, metatarsal eklem artrit.

ILAR' ın EİA ölçütlerinin duyarlılığı %79,6, özgüllüğü %67,1 saptanmıştır. 2016'da yayınlanan yeni ölçütlerin ise duyarlılığı %85,8, özgüllüğü %97,3 saptanarak tanı aşamasında yol gösterici özelliği daha belirgindir.¹

Her ne kadar birçok sınıflandırma ölçütü oluşturulduysa da, bu ölçütlerin hiçbiri JSpA tanısında tek başına yeterli olamamıştır.^{1,3,6,18} Bu yüzden EİA tanısı esas olarak klinik bulgulara dayanılarak konulmaktadır. Periferik artrit ile başvuran özellikle erkek çocuklarda, entezit veya inflamatuvar bel ağrısına neden olan aksiyel eklem tutulumunun bulunması, klinisyene şiddetle EİA' yı düşündürmelidir. Ancak oligoartiküler artrit tablosuyla başvuran, erken dönemdeki çoğu vakada, entezit veya sakroiliit bulgusu bulunmamaktadır.²⁴⁹ Bulguların başlama zamanıyla, hastanın aksiyel spondilit tanısı alması arasında geçen sürenin 6-8 yıl arasında değiştiği gözlemlenmiştir.^{187,252} Tanı alamamış aksiyel spondilit hastalarını, ileriki dönemde süregen ağrı, tutukluk, halsizlik, omurgada gittikçe artan hareket kısıtlılığı ve en önemlisi de hayat kalitesinde azalma gibi riskler beklemektedir.^{253,254} Bu vakalarda erken hastalığı farkedebilmek, spesifik klinik bulgular gelişmeden önce tanıya varabilmek için görüntüleme yöntemlerinden yararlanmak gerekmektedir. Bu sayede, gereksiz incelemelerden ve yanlış tedavi uygulamalarından kaçınmak mümkündür.

Ayırıcı Tanı:

Başlangıç bulgularıyla ele alacak olursak, EİA en sık oligoartiküler JİA ile karışmaktadır. Ancak oligoartiküler JİA' nın daha çok kızlarda, EİA' nın ise tipik olarak daha büyük yaşta ve erkeklerde görülmesi ayırt edici özelliklerdir. Özellikle entezit, EİA' yı oligoartiküler JİA' dan ayıran önemli bir bulgudur. EİA' nın başlangıcında sakroilyak ve omurga eklemlerine ait bulgular sık görülmesine de, oligoartiküler JİA' dan farklı olarak kalça eklemi tutulumuna daha sık rastlanır. Aksiyel eklem bulguları oturmuş EİA tanılı hastaları ise oligoartiküler JİA' dan ayırt etmek daha kolaydır; çünkü bu şekliyle EİA, JAS veya AS kliniğine dönüşmüş olur.

EİA kliniği, diğer inflamatuvar artropatilerle, bel ve alt ekstremitenin mekanik nedenli ağrılarıyla, nadiren de enfeksiyon veya malinite gibi daha önemli hastalıklarla karışabilir. Özellikle monoartrit ile başvuran hastalarda ilk düşünülecek ve dışlanması gereken durum septik artritir. Bu hastalarda hızlı bir şekilde eklem aspirasyonu ve mikrobiyolojik inceleme yapılması gerekmektedir. Rubella, parvovirüs, deng virüsünün yol açtığı viral enfeksiyonlar, kısa süren inflamatuvar artrit neden olabilir.²⁵⁵

Erkek çocukta travma sonrası gelişen mono- veya oligoartrit durumunda hemofiliye bağlı gelişen hemartroz açısından uyanık olunmalıdır.

Muayenede saptanan sakroilyak hassasiyet ve ağrı, JAS tanılı hastalarda olabileceği gibi, sakroilyak eklem septik hastalığı, osteomyelit, ileumun Ewing sarkomu ve Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) gibi hastalıklar da aynı eklem bölgelerinde ağrıya neden olabilir.^{151,256}

Legg-Calve-Perthes hastalığı, 4-10 yaş arası çocuklarda görülen femur başının aseptik nekrozudur. Erkeklerde daha siktir ve %20 iki taraflıdır. Aksama ilk yakınma olup genellikle ağrısızdır. Düz radyografi ile tanı konan bu hastalık, kendi kendini sınırlar ve kalça ağrısının ayırıcı tanısında yer alır.²⁵⁷ Kalça ağrısına neden olabilecek bir diğer hastalık femur başı epifiz kaymasıdır. En sık obez erkek çocuklarda görülür. Akut veya kronik başlayabilir. Acil ortopedik danışım gereklidir. Son olarak femoroasetabular impingement (sıkışma) sendromu da çocuklarda çok da nadir olmayan bir kalça ağrısı nedenidir, MR görüntülemelerinde o bölgedeki kas yapısında görülen sinyal artışı ile tanı konur.²⁵⁸

Aşırı koşma gibi mekanik nedenlerle entez bölgelerinde travmatik olarak oluşabilen ağrılar, inflamasyonun yarattığı ağrıdan daha hafif ve daha yaygındır. Tibial tuberositenin (Osgood-Schlatter Hastalığı), patellanın alt kenarının (SindingLarsen-Johansson Sendromu) ve kalkaneusun apofizinin (Sever Hastalığı) osteokondrozisleri, bu bölgelerin inflamatuvar entezitini taklit edebilir. Fibromiyaljide görülen hassas noktalar da entezopati kliniği ile

karışabilir.^{33,259} Bu gibi durumlarda, entezitin birçok farklı bölgede aynı anda görülmesi ve HLA-B27 pozitifliği, EİA' yı diğer ortopedik sorunlardan ayırt etmede yol göstericidir.²³ Bunun yanı sıra entezopati, AAA, Behçet Hastalığı ve az da olsa diğer JİA türleri gibi romatolojik hadiselerde de görülebilir.^{1,33}

Tipik EİA özelliklerini taşıyan bir çocukta kramp tarzında karın ağrısı, ishal, kilo kaybı ve ateş gibi şikayetlerin gelişmesi, eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığı açısından uyarıcı olmalıdır. Başlangıçta EİA tanısı alıp izlemde psöriazis gelişen ve psöriatik artrit tüm ölçütlerini karşılayan olgular da literatürde mevcuttur.

EİA' lı çocuklarda boyun omurlarının etkilenmesi nadirdir, burada aritritin görüldüğü olgular poliartiküler JİA ile ayırıcı tanıya girebilir. Torakolomber ağrılar 'Scheuermann Hastalığı' nın bulgusu olabilir. Lomber ve lumbosakral ağrının birçok değişik nedeni vardır: Spondilozis, spondilolistezis, osteoid osteoma, osteomyelit, diskit ve nadiren lomber disk hernisi bu nedenlerden bazılarıdır. Travma da sakrum ve koksiks bölgesinde kronik ağrılara yol açabilir.²³

Muayenede kemik çıkıntılarının palpasyonu, lösemi ve kemik tümörü olan çocuklarda ciddi ağrı uyandırabilir. Ancak bu tür infiltratif hastalıklarda görülen ağrılar, inflamasyon durumlarına göre daha şiddetli olup, net olarak lokalize edilemez, genellikle eklemde şişliğe neden olmaz ve geceleri daha da kötüleşerek çocuğu uykudan uyandırabilir.

8. Tedavi

Hastalığın seyirinde eklemlerde gelişen yangısal bozukluklar hastanın yaşam içindeki hareketliliğini ve üretkenliğini belirgin biçimde kısıtlar. Bu yüzden bu hastalıkların hızla ve etkin biçimde tedavi edilmesi gerekmektedir. Tüm romatizmal hastalıklarda olduğu gibi JSpA tedavisi de bir ekip işidir. Bu ekipte pediatrik romatolog, fizyoterapist, göz hekimi, ortopedist, çocuk psikiyatristi ve hastanın ailesi aktif görev almalıdır.

JSpA tedavisinde amaç; ağrının kesilmesi, hastalık aktivitesinin baskılanması, kısıtlanan hareket açıklığının yeniden sağlanması ve omurga fonksiyonlarının korunmasıdır.

a. Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAEİ):

Tedavide birinci basamak ilaçlardır. Düşük dozlarda analjezik etki ile ağrıyı azaltırlar, yüksek dozlarda siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek prostaglandin oluşumunu, oksijen radikalleri ve sitokinlerin yarattığı yangıyı engelleyerek antiinflamatuvar etki

gösterirler. Çocuklarda en sık kullanılanlar **ibuprofen** (30-40 mg/kg/gün), **indometazin** (1,5-3 mg/kg/gün), **tolmetin** (20-30 mg/kg/gün) ve **naproksen sodyumdur** (10-20 mg/kg/gün). Tedavinin ilk 2-3 günü ağrının azalması şeklinde yanıt alınır. Bu ilaçlara yanıt alınması JSpA'nın ayırıcı tanısı ve prognozu açısından önemlidir. Oligoartritli hastalar yalnızca NSAEİ tedavisi ile remisyona girebilirken, diğer JİA alt gruplarının tedavisinde çoğunlukla NSAEİ'ler tek başına yeterli olmadığı için diğer uzun etkili ve daha güçlü anti-enflamatuvar ilaçlara gereksinim duyulur. En sık görülen yan etkileri karın ağrısı, dispepsi gibi GİS yakınmalarıdır.¹

b. Kortikosteroidler:

Kortikosteroidler, antijen sunan hücreler ve T lenfositler üzerine etkilidir. Bu hücrelerden salınan IL-1 ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinlerin yapımını önler. Ayrıca IL-2'nin üretimini baskılayarak T hücre çoğalmasına engel olur.

Kortikosteroidler, anti-enflamatuvar ilaçlar içinde en etkili olan ilaçlardır. Ancak yan etkilerinin fazla olması ve eklem hasarını tam olarak önleyememeleri nedeniyle sistemik kullanımları kısıtlıdır.

Sistemik kullanımda, yavaş etkili antiromatizmal ilaçlar (DMARD) etkilerini gösterene kadar köprü tedavisi görevi görür. Prednizolon, oral tedavide en çok tercih edilen şeklidir. Sabah tek doz olarak 1 mg/kg/gün'den daha az dozda verilir. Diğer bir kullanım şekli eklem içine enjeksiyon ve entezit bölgesine mikroenjeksiyon yöntemleridir. Özellikle NSAEİ'lere cevap vermeyen süregelen oligoartrit tedavisinde sık tercih edilir. Büyük eklemlerin enjeksiyonunda triamsinolon heksasetonid (0,25-1mg/kg), küçük ve ulaşılması zor eklemlerin enjeksiyonunda metil prednizolon asetat (5-40 mg) tercih edilir. Artritin tekrarlaması halinde enjeksiyon yılda 3 defaya dek tekrarlanabilir. En sık yan etkisi ilacın eklem kapsülü dışına sızması ile oluşan cilt atrofisidir.²⁶⁰

Kortikosteroidler üveit tedavisinde de lokal olarak oldukça etkilidir, dirençli hastalarda sistemik olarak da kullanılabilir.¹⁴⁴

c. Hastalık modifiye edici ajanlar (DMARD):

- **Metotreksat:** Dihidrofolat redüktaz enzimini geriye dönüşümlü olarak baskılayan bir folik asit analogudur. TNF- α , INF- γ , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi enflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltır. Uzun etkilidir. Çocuklarda 1 mg/gün folik asit ile birlikte verildiğinde oral veya subkutan yolla haftada 30 mg/m²/hafta'ya dek güvenle tolere edilebilir. 10 mg/m² (veya 0,5-1 mg/kg/hafta) dozunda başlanıp, 15 mg/m²/hafta doza kadar çıkılabilir. Maksimum oral dozun etkin olmaması (6-12 hafta) veya tolere edilememesi

durumunda subkutan forma geçilir. Mukozit, alopesi, gastrointestinal intolerans ve transaminaz yüksekliği gibi yan etkiler genellikle hafif ve kendini sınırlayıcı özelliktedir. Kemik iliği üzerine olan etkileri nedeniyle hastalar belli aralarla izlenmelidir.⁴⁹

- **Sülfasalazin:** Bir sülfonamid olan sülfapiridin ile bağlanmış salisilat analogudur. Bu sebeple hem antibakteriyel hem anti-inflamatuar özelliklere sahiptir. Prostaglandin ve lökotrien sentezini, lökosit adezyonunu ve sitokin sentezini inhibe eder. Etkinliği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Tedaviye 10-20 mg/kg/gün başlanıp tedricen 30-50 mg/kg/gün'e yükseltilir. Yan etkileri; allerjik reaksiyonlar, kemik iliği baskılanması, gastrointestinal şikâyetler, hepatik ve renal toksitedir. Bu açıdan hastalar dikkatle izlenmelidir.^{49,261}
- **Leflunomid:** Pirimidin sentezinde rol alan dihidroorotat dehidrogenaz'ı inhibe eder, bu sayede T hücre çoğalması engellenir. Daha çok poliartiküler JİA tedavisinde etkilidir, yan etkileri nedeniyle metotreksatın kullanılmadığı durumlarda JSpA' da da tedaviye eklenebilir. Diyare, dispepsi, bulantı, kusma gibi gastrointestinal yakınmalara, hepatik ve renal toksititeye neden olabilir.

d. Biyolojik ilaçlar:

Jüvenil idyopatik artrit (JIA) tedavisinde son yirmi yıldır erken-yoğun tedaviye (Metotraksatın erken kullanılması) rağmen pek çok hasta erişkin döneme kronik aktif hastalık ile girmektedir. Klasik tedaviye dirençli JSpA hastalarında biyolojik ajanların sayesinde artrit, entezit, akut faz yanıtı, ağrı ve fiziksel fonksiyonlarda anlamlı iyileşmeler kaydedilmiştir.^{179,261} Kronik sekel sıklığının azalması ve tam remisyon elde edilmesi amacıyla JSpA' da kullanılan biyolojik ilaçlar TNF- α inhibitörü olan etanersept, infliksimab ve adalumimabtır.

- **TNF- α inhibitörleri:**
 - ✓ **Etanersept:** İnsan TNF reseptörüne karşı üretilmiş olan dimerik füzyon proteindir. FDA tarafından 1999 yılında çocuklarda poliartiküler JIA kullanımı için onay almıştır. TNF yolunun baskılanması ile diğer enflamatuar sitokin düzeyleri, lökosit göçü ve matriks metalloproteinazlarının üretimi de baskılanır. Tedavi dozu 0,4 mg/kg/haftada 2 doz olarak subkutan olarak uygulanır. Metotreksatla kombine tedavide 0,8mg/kg/hafta dozunda EİA tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir. Sistemik başlangıçlı grupta yeterli etkinliği sağlamadığı gözlenmiştir. Bu ilaçların sonlandırılması ile ilgili şu anki bilgiler yetersizdir ama genel olarak remisyondan 1.5 yıl sonra kesilebileceği önerilmektedir.¹⁷⁹
 - ✓ **İnfliksimab:** Kimerik insan/fare anti-TNF etkili monoklonal antikorudur. Hücre yüzeyindeki tüm TNF- α reseptörlerini bağlar. Etanerseptten farklı olarak hem çözünen

hem de hücre üzerindeki TNF reseptörlerini etkiler. Diğer ilaçlardan farklı olarak 3–6 mg/kg/doz (maksimum dozu 100mg) olarak, 4-8 haftada bir intravenöz olarak uygulanır. İlacın etkinliği yaklaşık birinci ayda ortaya çıkar. Enfüzyon sırasında anafilaktik reaksiyonlar yanında ürtiker, kasılma, baş ağrısı ve ateş nöbetleri görülebilir. İnfüzyon reaksiyonu, özellikle düşük doz alanlarda (3mg/kg) daha sık bulunmuştur, bu nedenle daha yüksek doz (5-6mg/lk) veya metotreksat ile kombine kullanımı önerilmektedir. Çift kör plasebo kontrollü çalışmalar ve gözlemsel çalışmaların sonunda infliximab tedavisinin EİA ve JSpA'da etkin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca etanerseptle karşılaştırıldığında üveit tedavisinde daha etkin bir ajandır.^{262,263}

- ✓ **Adalimumab:** Anti-TNF- α insan monoklonal antikorudur, sitotoksik özelliktedir. İnfliksimaba göre immünojenik özelliği daha az, yarı ömrü daha uzundur. Çocuklardaki kullanım dozu ise 24 mg/m²/15 gündür.
- ✓ **Sekukinumab:** Rekombinan insan monoklonal antikorudur. JSpA patogenezinde önemli rol oynadığı anlaşılan IL-17a' yı nötralize eder. AS ve PsA için FDA onayı almıştır. Sekukinumabla ilgili randomize kontrollü, çift kör çalışmalar devam etmektedir.¹³¹
- ✓ **Ustekinumab:** En son kullanılmaya başlanan anti-IL-12/23 insan monoklonal antikorudur. Şu an sadece PsA için FDA onayı almıştır. JSpA' nın diğer alt tipleri için çalışmalar devam etmektedir.¹³¹

Erişkin AS hastalarında yapılan son çalışmalar, **abatasept** (T hücre immünomodülasyonu), **rituksimab** (anti-CD20 monoklonal antikor) ve **tosilizumab** (IL-6 reseptör inhibitörü) gibi diğer bazı biyolojik ajanların tedavide etkin olduğunu gösterse de, çocuklarda etkinliği henüz kanıtlanmamıştır.¹⁷⁷

Biyolojik ilaçların yan etkileri: Bazı çalışmalarda JİA tedavisi ve kanser oluşumu arasında ilişki olabileceği ileri sürülmüş olsa da, biyolojik ajanlar ve malignite arasında doğrudan nedensel bir ilişki henüz belirlenmemiştir.²⁶⁴ Fırsatçı enfeksiyon ve tüberküloz gibi ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir.²⁶⁵ Genel olarak hastalara profilaksi önerilmemektedir. Biyolojik tedavi öncesi ve izleminde hasta bulgu vermese de belli aralıklarla PPD ile tüberküloz taraması yapılmalıdır.^{265–267} Diğer yan etkileri, demiyelinizan hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, psoriasis, sistemik lupus eritematozus, vaskülitik döküntü ve üveit gibi otoimmün bozuklukların gelişimidir.^{84,264}

e. Janus kinaz (JAK) inhibitörleri (Tofacitinib, Baricitinib):

Janus kinaz, hücreye sinyal iletiminde rol alan JAK-STAT yolunun tirozin kinaz aktivitesine sahip bileşenidir, sitoplazmada bulunur. Hücre dışında bulunan reseptörüne gelen uyarı sonucunda aktifleşir ve STAT proteinin üzerindeki tirozini fosforilleyerek aktifleştirir. STAT aracılığıyla DNA transkripsiyonu uyarılır ve sitokin üretimine neden olur.

Janus kinaz inhibitörleri, çok yeni incelenmeye başlanan, gelecek vadeden tedavi seçeneği sunmaktadır. Moleküler çalışmalarda direkt ve indirekt yoldan IL-1, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-17, IL-22, IL-23, TNF- α ve INF- γ 'nın üretimini engellerler. Tofacitinib RA ve PsA' da, Baricitinib ise RA' da FDA onayı almıştır.

JSpA tedavisinde ilaç tedavisi tek başına yeterli olmamaktadır. Medikal tedavi ile birlikte mutlaka fizik tedavi de uygulanmalıdır. Yüzme ve hafif aerobik sporlar omurga sağlığı açısından ve solunum kasları, sırt kasları, karın kaslarını kuvvetlendirme yönünden en uygun sporlardır.²⁶⁸ İleri hareket kısıtlılığı oluşmuş ise ortopediye yönlendirilerek kalça ve diz eklemlerine artroplasti, osteotomi veya yumuşak doku serbestleştirilmesi gibi girişimler uygulanabilir.

Özetlemek gerekirse; EİA tedavisi hastanın **kötü prognostik faktörler**¹ taşıyıp taşıyamamasına göre şekillendirilir, bunlar:

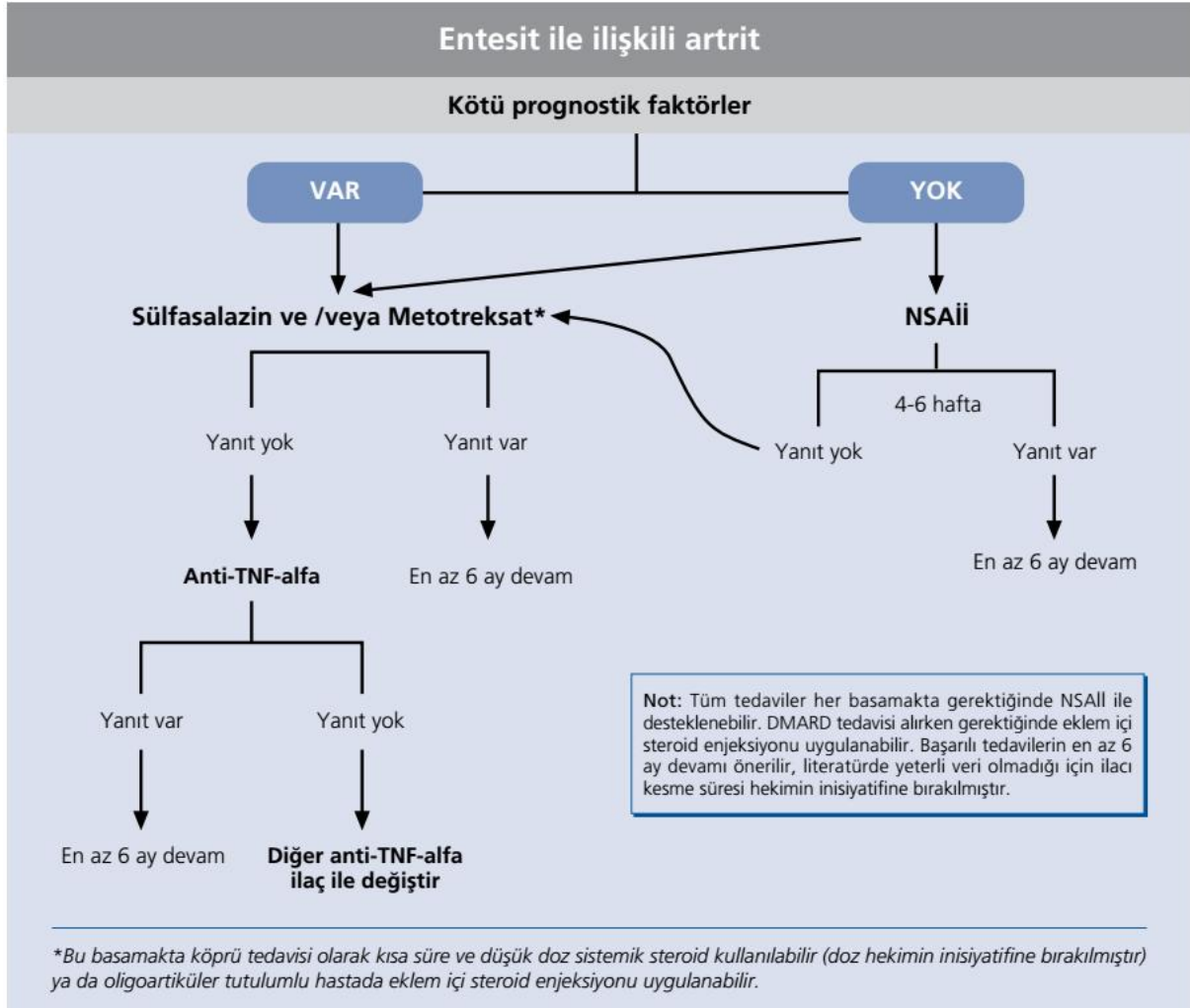
- f. **Klinik:** Ailede AS öyküsü, sakroiliit varlığı, ilk 6 ayda ayak bileği ve kalça tutulumu ve poliartriküler tutulum
- g. **Laboratuvar:** Sedimentasyon yüksekliği (>15 mm/sa)
- h. **Radyoloji:** Eklem aralığında daralma ve erozyon varlığı

Tedaviye cevabı değerlendirmek için araştırılması gereken klinik bulgular:

- 1- Hekim VAS: < 4 cm
- 2- Aktif eklemin olmaması
- 3- Enflamatuar bel ağrısı veya sakroilyak hassasiyetin olmaması
- 4- Üveitin olmaması
- 5- Entezopatinin olmaması
- 6- Normal Sedimentasyon düzeyi (<15 mm/sa)²⁶⁹

Şekil 1' de tedavi sürecini özetleyen bir algoritma sunulmuştur.

Şekil 1: Entezit ile ilişkili artrit tedavisi algoritması



Makay B, Sozeri B, Ozen S, Kasapcopur O. *Jüvenil İdyopatik Artrit Tedavi Uzlaşması Rehberi*, (Editör) Deomed; 2012, *Entezit ile İlişkili Artrit tedavisi algoritması (Şekil 6.1.)*, syf 51' den alıntılanmıştır.

9. Prognoz

Hastaların %20'sinden azının 5 yıl içinde remisyona girdiği bilinmektedir.^{173,174} Ülkemizde 72 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada, vücut kitle oranının artması ve ayak bileği etkilenimi, ilk 1 yılda remisyon olasılığını belirgin azaltmıştır.²⁷⁰ JSaA hastalarının prognozu ve fonksiyonel sonuçları, özellikle kalça ve omurga etkilenimi olanların, hastalığı yetişkin dönemde başlayan bireylerden daha kötüdür.²⁷¹

Bu durumda kötü prognozla ilişkili faktörler şöyle özetlenebilir: Artmış vücut kitle indeksi, ayak bileği ve kalça artrit, sakroiliit, entezit ve HLA-B27 pozitifliği.^{270,272} Ancak hala hangi hastada ciddi aksiyel hastalık ve ankiloz gelişeceği öngörülememektedir. Bu ve diğer komplikasyonlar için uzun dönemi kapsayan araştırmalara ihtiyaç vardır.

10. Jüvenil İdyopatik Artritte Kullanılan Hastalık Değerlendirme Ölçüm Yöntemleri:

CHAQ (CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE - Çocukluk Çağı Sağlık Değerlendirme Ölçeği):

JİA' lı çocukların fonksiyonel kapasitesini değerlendirme amacıyla en yaygın kullanılan ölçektir. Giyinme, kişisel bakım, ayağa kalkma, yemek yeme, yürüme, vücut bakımı, uzanma, tutma gibi faaliyetleri değerlendiren 8 alt bölüm ve 30 sorudan oluşmaktadır. Her alt bölüm için ayrı ayrı ve toplam puan hesaplaması yapılmaktadır. Puanlama sisteminde 3: hiç zorlanmadan, 2: biraz zorlanarak, 1: çok zorlanarak, 0: yapamıyor şeklinde değerlendirilmektedir. CHAQ sonuçları ile ilaç etkisi ve fizik egzersizin etkinliği gösterilebilir. Değerlendirme sonucunda toplam puan 0.13 ise ılımlı, 0.63 ise ılımlı – orta şiddette, 1.75 ise orta şiddette bedensel engellilikten söz edilir.²⁷³

Vizuel Analog Skalaları (VAS)

Hastadaki bazı özellikler veya değişimlerin bir gözlemci tarafından değerlendirilmesine veya ağrının hastanın kendisi tarafından değerlendirilmesi esasına dayanır. En sık kullanılan ve en güvenilir kabul edilen yöntem yüz skala sistemidir. 0: ağrı yok – 10: dayanılmaz ağrıyı ifade edecek şekilde derecelendirme yapılır. Özellikle 0-7 yaş arasında ağrının tanımlanmasında yüz ifadesi en güvenilir objektif bulgu olarak kabul edilmektedir.²⁷⁴

Hekim Global Değerlendirme Skalası

VAS' a benzer şekilde, bu sefer hekim tarafından anamnez ve fizik muayene bulgularına göre hastanın ağrı ve klinik durumunun 0-10 arasında değerlendirilmesine dayanır.

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

AS tanılı hastaların hastalık aktivitesini değerlendiren 6 sorudan oluşan ölçektir. Hastalar bel ve sırt ağrısı, halsizlik, periferik eklemlerde şişlik ve ağrı, yerel hassasiyet, sabah tutukluğunun şiddeti ve süresini sorgulayan sorulara şiddetine göre 0-10 arasında puan verir. Klinikte hastalık aktivitesi ve anti-TNF tedavilere cevabı değerlendirmede en sık kullanılan ölçektir.²⁷⁵

BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

AS' li hastaların fiziksel kapasitelerini değerlendiren ölçektir. Hastanın eğilme, herhangi bir noktaya ulaşma, pozisyon değiştirme, ayakta durma, dönme ve merdiven çıkma gibi fonksiyonel işlevlerini sorgulayan 10 sorudan oluşmaktadır. Kolay ve imkansız şeklinde 0-10 arası puanlama yapılır. Hastalık izlemi ve çalışmalarda en yaygın kullanılan fonksiyonel indeks ölçütüdür.^{9,166,275}

JADAS / JSPADAI (Juvenile Arthritis Disease Activity Score / JSpA Disease Activity Index)

En yeni tanımlanmış ve çocuklarda JSpA aktivitesini güvenilir olarak gösterdiği kanıtlanmış ölçüttür. Aktif eklem sayısı, aktif entezit sayısı, ağrı (geçen haftaki VAS' a göre), ESH veya CRP düzeyi, sabah tutukluğu (>15 dk), klinik sakroiliit (muayenede hassasiyet, FABER kısıtlılığı, enflamatuvar bel ağrısından en az ikisi), üveit ve bel mobilitesi (mod. Schober <20 cm) değerlendirilerek 0-8 arasında bir skor belirlenir.^{33,122,274}

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grupları:

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji polikliniğinde takip edilmekte olan yaşları 5-21 yaş arasında değişen, juvenil spondiloartropati tanılı 101 hasta ve izleminde bel ve kalça ağrısı gelişen, bu nedenle yapılan görüntüleme sakroiliit saptanan 27 FMF, 4 EBH ilişkili artrit, 1 EBH+psöriazis+JAS tanılı ve 1 Behçet Hastalığı tanılı toplam 33 hasta (hasta çalışma grubu) ve başka şikayetler dolayısıyla abdominal veya pelvik MRG yapılmış, romatolojik açıdan herhangi bir öyküsü ya da şikayeti olmayan 24 çocuk (kontrol çalışma grubu) olmak üzere toplam 158 olgu çalışmaya alındı. Hastaların tanıları çocuk romatoloji uzmanı Prof. Dr. Özgür Kasapçopur tarafından değerlendirilip polikliniğe başvuru sırasına göre karışık olarak araştırmacıya yönlendirildi. Hastalara JİA tanısı ILAR tanı ölçütlerine göre konulmuştu. Bu grup içinde yer alan EİA, JAS ve JPsA tanılı hastalar JSpA grubu içine dahil edildi. Ayrıca EİA ve JAS tanısında kliniğimizce 2016' da yayınlanan klinik ölçütler temel alındı. FMF, Behçet ve EBH tanılı hastalar ise 'diğer hastalıklar' grubu içinde değerlendirildi.

Hasta grubundaki 134 hasta, tanılardan habersiz bir araştırmacı -kör- Dr. Beste Akdeniz Eren tarafından romatoloji polikliniğinde değerlendirilerek, daha önce tanımlanmış hastalık aktivitesi ve hastanın fonksiyonel durumuna ilişkin soruları içeren BASDAI ve BASFI formları her hasta için ayrı ayrı dolduruldu (Ek-1). Tüm hastaların yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, tanı yaşı, izlem süreleri, hastalık başlangıcında ve izlemindeki yakınmaları, hastalık seyrindeki ve o andaki fizik muayeneleri ve akut faz yanıtları, almakta oldukları tedaviler kaydedildi ve anketin doldurulduğu anda her hastaya modifiye Schober ölçümü yapıldı. Üveit varlığı ya da yokluğu, hastaların romatolojik hastalıklar açısından (AS, FMF) aile öyküleri daha sonra hasta dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesi ile elde edildi. Hastaların araştırmacı tarafından yapılan ziyaretlerindeki şikayetleri (enflamatuvar bel ağrısı, eklem yakınmaları), fizik muayene bulguları (tüm eklemlerin muayenesi, kalçada FABER ve FADİR ile kısıtlılık değerlendirilmesi, sakroilyak eklemlerde hassasiyet varlığı, boyun hareketleri, entezit varlığı ve modifiye Schober ölçümü) dosyaya kaydetmiş olduğu laboratuvar bulguları (ANA, HLA-B27, sedimantasyon, CRP, trombosit sayısı) değerlendirmeye alındı. Hastaların takipleri boyunca yapılan görüntülemeleri (pelvik grafi ve sakroilyak ile koksofemoral MRG) gözden geçirilerek, gerek duyulan hastalara tekrar görüntüleme yapıldı. Yakın dönemde görüntülemesi olan hastaların MRG ve pelvik grafi CD leri istenerek ve MRG anındaki klinik durumu not edilerek değerlendirmeye alındı. 134 hastadan 10 hastanın görüntülemelerine ulaşamadı. Bu şekilde 124 hastada anamnez, fizik muayene ve konvansiyonel radyolojik tetkiklerin MRG ile karşılaştırılması planlandı. Kontrol

gurubuna alınan 24 hastanın son 6 ay içerisinde çeşitli polikliniklerden (Genel Çocuk polikliniği, Adölesan polikliniği, Ortopedi, Çocuk Cerrahisi, Çocuk Endokrinoloji poliklinikleri) romatolojik olmayan sebeplere yönelik istenmiş abdominal veya pelvik MRG' leri CTF Radyoloji ABD' nin sisteminden taranarak elde edildi. Bu görüntülemeler daha sonra yine tanılardan habersiz -kör- bu alanda deneyimli bir radyoloji uzmanı Prof. Dr. Sebuğ Kuruoğlu tarafından Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Romatoloji Anabilim Dalı' nda değerlendirildi.

Çalışma öncesi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' ndan onay alındı (04.04.2017/A-23). Çalışmaya alınan her hasta ve ebeveynine çalışma hakkında bilgi verildi, 16 yaşından küçük hastaların ebeveyninden, 16 yaş ve üzerindeki hastaların kendi ya da ebeveyninden bilgilendirilmiş gönüllü onam formu verilip, onamları alındı.

Ölçüt değişkenlerinin tanımı ve değerlendirilmesi:

- **Enflamatuvar bel ağrısı:** 3 aydan fazla bel ağrısı, sinsi başlangıç, egzersizle düzelmedinlenmekle kötüleşme ve sabah tutukluğundan 3' ü mevcut ise pozitif değerlendirildi.
- **Artrit:** Hekim tarafından tanı konulmuş geçmiş veya halen mevcut olan (aktif) sinovit bulguları: Eklem şişliği, kızarıklık, ısı artışı, hareket kısıtlılığından mutlaka birinin olması.
- **Oligoartrit:** 4 veya daha az sayıda eklemdede artrit bulunması.
- **Pozitif aile öyküsü:** Ailede AS/JSpA, psoriyazis, üveit veya enflamatuvar barsak hastalığı tanılı birinci veya ikinci derece akrabasının bulunması.
- **Psoriyazis:** Hekim tarafından tanı konulmuş geçmiş veya halen mevcut psoriyazis.
- **Enflamatuvar barsak hastalığı:** Gastroenteroloji tarafından tanı konulmuş geçmiş veya halen mevcut Crohn hastalığı - ülseratif kolit.
- **Daktilit:** Hekim tarafından tanı konulmuş geçmiş veya halen mevcut olan parmakta şişlik, kızarıklık, ısı artışı bulguları.
- **Entezit:** Aşıl tendon ve plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yeri ile kuadriseps femoris tendonunun trokanter major veya minore tutunma yerinde muayene ile spontan ağrı veya hassasiyetin geçmişte olmuş veya halen mevcut olması.
- **Kalça artrit:** Kalça hareketlerinde ağrının yanı sıra kısıtlılık olması (FABER veya FADİR pozitifliği).
- **Klinik sakroiliit / sakroilyak hasasiyet:** Spina iliaka anterior superior hizasında bası uygulandığında ağrı veya hassasiyet duyulması.
- **Modifiye Schober kısıtlılığı:** 4 cm ve altındaki ölçümler. (15 cm üzerinden yapılan)
- **Üveit:** Oftalmotolog tarafından tanı konulmuş, geçmiş veya halen mevcut anterior üveit.

- **CRP pozitifliği:** 0,5 mg/dl' nin üzerinde olması.
- **Sedimentasyon yüksekliği:** 15 mm/saatin üzerinde olması.
- **Trombositoz:** Trombosit değerinin 450.000/mm³' ün üzerinde olması.
- **NSAEİ' ye iyi yanıt:** Tam doz NSAEİ alımından 24-48 saat sonra artrit, artralji veya bel ağrısında azalma veya tamamen düzelme olması.
- **JSPADAI skoru:** 0-8 arasındaki toplam skor puanı 8' e yaklaştıkça hastalık aktivitesi artar. (çalışmamızda sınır: 4 olarak kabul edilmiştir.)
- **BASDAI skoru:** 5. ve 6. sorunun (sabah tutukluğunun şiddeti ve süresi) ortalaması alınıp, diğer 4 soru ile toplanır ve beşe bölünerek ortalaması alınır. 10 üzerinden 4 puan alınması aktif hastalık sınırı kabul edilir.
- **BASFI skoru:** Fonksiyonel kapasiteyi sorgulayan 10 sorunun ortalaması alınır. 10 üzerinde 5' in üzeri ciddi hastalık aktivitesi ve fonksiyonel etkilenmeyi gösterir.
- **AP-Pelvik grafide sakroiliit:** Modifiye New York ölçütlerine göre çift taraflı evre 2-4, tek taraflı evre 3-4 sakroiliit görülmesi.
- **Sakroilyak MRG' de aktif sakroiliit:** Kesin kemik iliği ödemi/osteoit ile birlikte olan sakroilyak eklemlerin akut enflamatuar lezyonları (Periartiküler subkondral alanlardaki STIR görüntülerde hiperintens, T1 yağ baskılı görüntülerde hipointens lezyonlar).
- **Sakroilyak MRG' de geçirilmiş (kronik) sakroiliit:** Sakroilyak eklemlerde tek veya çift taraflı erozyon ve skleroz alanları, entezit varlığı (T1 sekanslarda kontrastlı kesitlerdeki hipointens lezyonlar).
- **Koksofemoral MRG' de kalça tutulumu:** Koksofemoral eklem aralığında enflamatuar karakterde efüzyon/erozyon/kapsülit, çevre dokularda entezit varlığı.

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Kikare testi ya da Fisher ' exact ' testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edildi. Ölçüt değişkenlerinin olasılık oranı (odds ratio) analizinde univaryant (tek değişkenli) ve multivaryant (çok değişkenli) lojistik regresyon analizleri kullanıldı, olasılığın 1 den büyük olduğu değişkenler JSpA hastalarında sakroiliit lehine risk faktörü olarak değerlendirildi. Ölçüt gruplarının özgüllük ve duyarlılık değerleri 2*2 standart tablo ile hesaplandı, ölçütlerin etkinlik değerlendirmesi için kappa katsayıları hesaplandı. Kappa değeri 0-1 arasında yer alır ve bire yaklaştıkça ölçütün etkinlik değeri artmaktadır. Veriler SPSS 20. 0 programı kullanılarak analiz edildi.

BULGULAR

a. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri:

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 7-a' da verilmiştir. JSpA grubu olguların kız/erkek oranı 31/70, diğer hasta grubunda 9/24, kontrol grubunda 9/24 idi. JSpA grubunda yaş ortalaması $15,50 \pm 3,43$ yıl, diğer hasta grubunda $15,00 \pm 3,29$ yıl, kontrol grubunda ise $12,12 \pm 3,88$ yıl olarak saptandı. Tanı yaşı JSpA lı hastalarda $12,50 \pm 3,25$ yıl, diğer hasta grubunda ise $10,83 \pm 3,68$ yıl, hasta grubunun kliniğimizde izlem süreleri JSpA grubunda $10,46 \pm 3,42$ ay, diğer grupta $4,74 \pm 3,58$ ay iken, hastalıklı yaşam süreleri JSpA grubunda $10,46 \pm 3,42$ ay, diğer grupta $4,74 \pm 3,58$ aydı.

Bu parametrelerden hastaların çalışmaya alındıkları andaki yaşları açısından JSpA ve diğer hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, tüm hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğu görüldü.

Tanı yaşları kıyaslandığında, JSpA grubu ile diğer hasta grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı.

İzlem süresi ve hastalıklı yaşam süresi açısından JSpA ve diğer hastalık grubu arasında anlamlı fark saptanmadı.

Cinsiyet açısından tüm hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptandı. Hasta grubu çoğunlukla erkek cinsiyet içermekteyken, kontrol grubunda ağırlıklı olarak kız cinsiyet mevcuttu.

Tablo 7-a: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta grubu		Kontrol grubu	p
	JSpA (n:101)	Diğer (n:33)	(n:24)	
Yaş	$15,50 \pm 3,43$ yıl	$15,00 \pm 3,29$ yıl	$12,12 \pm 3,88$ yıl	<0.05
Tanı yaşı (yıl)	$12,50 \pm 3,25$ yıl	$10,83 \pm 3,68$ yıl	-	<0.05
İzlem süresi (ay)	$35,93 \pm 34,28$ ay	$49,94 \pm 46,80$ ay	-	>0.05
Hastalıklı yaşam süresi (ay)	$43,83 \pm 35,64$ ay	$58,63 \pm 45,82$ ay	-	>0.05
Cinsiyet:				<0.05
Erkek n (%)	70 (69,3)	24 (72,7)	9 (37,5)	
Kız n (%)	31 (30,7)	9 (27,3)	15 (62,5)	

b. Hasta gruplarının klinik ve laboratuvar bulguları

JSpA ve diğer hastalık grubunda yer alan hastaların, **tanı anı ve izlemlerinde** değerlendirilen değişkenler ve bu değişkenlerin o grup içindeki oranları (% şeklinde) Tablo 7-b-l'de verilmiştir. JSpA ve diğer hasta grubu arasında sadece ailede AAA varlığı açısından istatistiksel anlamda fark saptanırken, diğer tüm parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 7-b-l Hasta gruplarının klinik ve laboratuvar bulguları (tanı anı ve izlemde)

Bulgular	JSpA (n:101) n (%)	Diğer (n:33) n (%)	p
Enflamatuvar bel ağrısı (tanıda)	32 (31,6)	12 (36,3)	>0.05 (0,619)
Değişken kalça ağrısı (tanıda)	48 (47,5)	20 (60,6)	>0.05 (0,192)
Sabah tutukluğu (tanıda)	65 (64,3)	19 (57,5)	>0.05 (0,484)
Sabah tutukluğunun süresi (dk)	22,77 ± 31,19 dk	16,06 ± 22,66 dk	>0.05 (0,496)
Ailede SpA grubu hastalık	17 (16,8)	4 (12,1)	>0.05 (0,518)
Ailede AAA varlığı	1 (0,9)	9 (27,2)	<0.05 (0,000)
Alt ekstremite artrit	88 (87,1)	28 (84,8)	>0.05 (0,739)
PİP artrit	7 (6,9)	2 (6,06)	>0.05 (0,862)
Daktilit	5 (4,9)	4 (12,1)	>0.05 (0,153)
Metatarsal artrit (tarsit)	24 (23,7)	5 (15,1)	>0.05 (0,297)
Entezopati	38 (37,6)	13 (39,3)	>0.05 (0,856)
Üveit	7 (6,9)	4 (12,1)	>0.05 (0,346)
HLA B27 pozitifliği	55 (54,4)	15 (45,4)	>0.05 (0,369)
Psoriyazis varlığı	4 (3,9)	-	-
EBH varlığı	-	5 (15,1)	-
FMF varlığı	-	27 (81,8)	-

JSpA ve diğer hastalık grubunda yer alan hastaların, **MRG sırasındaki** klinik ve laboratuvar bulguları ise tablo Tablo 7-b-II' de verilmiştir. JSpA ve diğer hastalık grubu arasında modifiye Schober kısıtlılığı ve ölçüm ortalamaları, hekim ve hastaların VAS skorları, JSPADAI skorları ve CRP pozitiflik oranları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanırken, diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 7-b-II Hasta gruplarının klinik ve laboratuvar bulguları (MRG sırasındaki)

	Jüvenil Spondiloartropati (n:101) n (%)	Diğer (n:33) n (%)	P
Enflamatuar bel ağrısı	22 (21,7)	10 (30,3)	>0.05 (0,275)
Kalça ağrısı	24 (23,7)	11 (33,3)	>0.05 (0,277)
Sabah tutukluğu	29 (28,7)	10 (30,3)	>0.05 (0,840)
Sabah tutukluğunun süresi (dk)	10,94 ± 26,70 dk	10 ± 22 dk	>0.05 (0,538)
Aktif eklemin yeri			>0.05 (0,585)
➤ Artrit yok	62 (61,3)	18 (54,5)	
➤ Kalça	20 (19,8)	11 (33,3)	
➤ Diz	3 (2,9)	0 (0)	
➤ Ayak bileği	7 (6,9)	3 (9)	
➤ Metatarsal eklem	6 (5,9)	1 (3)	
➤ Daktilit	2 (1,9)	0 (0)	
➤ Dirsek	1 (0,99)	0 (0)	
Entezit			>0.05 (0,416)
➤ Yok	83 (82,1)	31 (93,9)	
➤ Aşil tendonu	7 (6,9)	1 (3)	
➤ Plantar fasya	9 (8,9)	1 (3)	
➤ Tuberositas tibia	2 (1,9)	0 (0)	
Sakroilyak hassasiyet	17 (16,8)	7 (21,2)	>0.05 (0,569)
FABER kısıtlılığı	21 (20,7)	9 (27,2)	>0.05 (0,438)
Mod. Schober'de kısıtlılık	10 (9,9)	8 (24,2)	<0,05
Mod. Schober ortalaması (cm)	5,9 ± 1,3 cm	5,2 ± 1,3 cm	<0.05
BASDAI skoru (0-10)	1,36 ± 1,77	1,81 ± 2,18	>0.05 (0,193)
BASFI skoru (0-10)	0,55 ± 1,23	0,58 ± 1,05	>0.05 (0,535)
VAS – Hasta (0-10)	1,2 ± 1,6	1,8 ± 1,8	<0.05
VAS – Hekim (0-10)	1 ± 1,5	1,5 ± 1,5	<0.05

JSPADAI skoru (0-10)	1,44 ± 1,51	2,13 ± 1,48	<0.05
CRP pozitifliği (>0,5 mg/dl)	33 (32,6)	19 (57,5)	<0.05
Sedimentasyon pozitifliği (>15 mm/sa)	39 (29,7)	18 (54,5)	>0.05 (0,128)
Trombositoz varlığı (>450000/mm3)	7 (6,9)	3 (9)	>0.05 (0,704)
Sakroiliitin derecesi n:124 (pelvik grafide)(mod.NewYork)	(n:95)	(n:29)	>0.05 (0,473)
• Evre 0	38 (40)	10 (3,4)	
• Evre 1	22 (23,1)	10 (3,4)	
• Evre 2	34 (35,7)	8 (27,5)	
• Evre 3	1 (1)	1 (3,4)	
• Evre 4	0 (0)	0 (0)	
Sakroiliit varlığı (MRG' de) n:124	(n:95)	(n:29)	>0.05 (0,734)
➤ Aktif/akut (kemik iliği ödemi-osteit)	49 (51,5)	16 (55,1)	
➤ Kronik (erozyon, skleroz, ankiloz)	50 (52,6)	16 (55,1)	>0.05 (0,810)
Kalça tutulumu (MRG' de) n: 98	(n:77)	(n:21)	>0.05 (0,424)
	23 (29,8)	8 (38)	

c. MRG' de aktif sakroiliit saptanan (MRG-pozitif) ve saptanmayan (MRG-negatif) hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması

JSpA ve diğer hastalık grubunda yer alan hastalar içinde MRG' de sakroiliit saptanan (MRG +) ve saptanmayan (MRG -) hastaların klinik bulguları ise tablo Tablo 7-c' de verilmiştir. MRG + ve – hastalar arasında **kalça ağrısı, pelvik grafide sakroiliit varlığı ve MRG ile saptanmış koksofemoral eklem tutulumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanırken**, diğer parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Anlamlı fark saptanan bu üç parametrenin oranları, MRG' de sakroiliiti olan hastalarda diğer gruba göre daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 7-c: MRG' de aktif sakroiliit saptanan (MRG-pozitif) ve saptanmayan (MRG-negatif) hastaların klinik bulgularının karşılaştırılması

Bulgular	Hasta grubu		p
	MRG (+) n=65 (%)	MRG (-) n=59 (%)	
Tanı yaşı	11,92 ± 3,36	12,41 ± 3,44	0,629
Tanıdan MRG' ye kadar geçen süre (ay)	36,20 ± 36,38	31,79 ± 39,28	0,755
Cinsiyet (erkek)	45 (69)	41 (69)	0,975
Bel ağrısı	17 (26)	13 (22)	0,593
Kalça ağrısı	23 (35)	10 (17)	0,020
HLA-B27 pozitifliği	34 (52)	30 (50,8)	0,871
Üveit varlığı	4 (6)	7 (11,8)	0,264
Sakroilyak hassasiyet	15 (23)	8 (13,5)	0,173
Mod. Schober kısıtlılığı	10 (15)	5 (8,4)	0,239
Oligoartrit	27 (41,5)	24 (40,6)	0,923
Entezit	11 (17)	8 (13,5)	0,604
FABER kısıtlılığı	19 (29)	10 (17)	0,107
BASDAI skoru ortalaması	1,61 ± 1,76	1,20 ± 2,10	0,263
BASFI skoru ortalaması	0,75 ± 1,41	0,42 ± 0,96	0,138
JSPADAI skoru ortalaması	1,83 ± 1,67	1,47 ± 1,36	0,356
Akut faz yanıtı yüksekliği	38 (58)	27 (45,7)	0,157
Pelvik grafide evre 2 ve 3 sakroiliit varlığı	36 (55)	8 (13,5)	0,000
Koksofemoral MRG' de kalça tutulumu (n: 98)	21 (32)	10 (17)	0,000

d. MRG anındaki klinik bulguların, labaratuvar ve radyografik görüntülemelerin akut sakroiliiti öngörmedeki olasılık oranları (odds ratio, OR)

JSpA ve diğer hasta grubundaki toplam 124 hastada tek değişkenli ve çok değişkenli modelde, klinik bulguların MRG' de sakroiliit saptanan ve saptanmayan hastaların ayırımında kullanımına yönelik olasılık analizi (sakroiliiti öngörmedeki etkinlikleri, sakroiliit açısından risk faktörleri) Tablo 7-d'de belirtilmektedir. Buna göre tek değişkenli modelde kalça ağrısı, JSPADAI skoru yüksekliği (>4), pelvik direkt grafide sakroiliit saptanması ve koksofemoral MRG' de kalça artrit (kapsülit/sinovit) varlığı sakroiliit lehine risk faktörü (OR: >1, pozitif yönde) olarak belirlenmiştir ve sakroiliit varlığını öngörmedeki etkinliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tek değişkenli modelde ele alınan demografik faktörlerden hastanın çalışmaya alınma yaşı, tanı yaşı, izlem ve hastalıklı yaşam süreleri, cinsiyet (erkek), ailede AS öyküsü olması, hastada psöriazis varlığı, FMF varlığı, üveit varlığı, HLA-B27 varlığı, MRG sırasındaki klinik bulgulardan enflamatuvar bel ağrısı, sabah tutukluğu, kalça artrit, oligoartrit varlığı, entezit varlığı, sakroilyak hassasiyet varlığı, FABER' de kısıtlılık olması, Schober kısıtlılığı, BASFI ve BASDAI skoru, hasta VAS skoru, hekim VAS skoru, tanı ile MRG arasında geçen süre ve akut faz belirteçlerinde (CRP, sedimentasyon ve trombositöz) pozitiflik görülmesi sakroiliit lehine risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir (p: >0,05).

Çok değişkenli indirgenmiş modelde ise, **pelvik direkt grafide sakroiliit saptanması, JSPADAI skorunun yüksek olması ve koksofemoral MRG' de kalça artrit (kapsülit/sinovit) varlığı sakroiliit lehine bağımsız risk faktörleridir (OR: >1, pozitif yönde)** ve sakroiliit varlığını öngörmedeki etkinlikleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p:<0,05). Diğer parametrelerden kalça ağrısı dahil hiçbiri sakroiliit lehine risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir (p: >0,05).

Tabloda ayrıca belirtilmeyen, HLA-B27 pozitifliğinin spondilitli hastalardaki oligoartrit, entezopati, üveit ve koksofemoral MRG' de artrit görülmesi üzerine olan tek değişkenli ve çok değişkenli modellerde olasılık oranları da incelenmiştir. Buna göre **HLA-B27'nin yalnızca üveit üzerinde pozitif yönde bağımsız risk faktörü olduğu, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (çok değişkenli modelde p: 0,046, OR: 5,12). Üveiti olan 11 spondilit hastanın 9' unda HLA-B27 pozitif saptanmıştır; testin üveiti öngörmedeki duyarlılığı %81, özgüllüğü %50' dir (p: 0,04, kappa: 0,094).** HLA-B27, entezopati, oligoartrit ve kalça artrit açısından ise risk faktörü oluşturmamaktadır.

Tablo 7-d: MRG anındaki klinik bulguların, labaratuvar ve radyografik görüntülemelerin akut sakroiliiti öngörmedeki olasılık oranları (odds ratio, OR) (%95 güven aralığı ile, CI)

n: 124 Bulgular	Tek değişkenli (univariate) model			Çok değişkenli (multivariate) model		
	OR	%95 CI alt limit - üst limit	p	OR	%95 CI alt limit - üst limit	P
Yaş	1,04	0,06 - 18,13	0,976			
Tanı yaşı	0,96	0,86 - 1,07	0,470			
İzlem süresi	1,28	0,25 - 6,38	0,759			
Hastalıklı yaşam süresi	1,02	0,99 - 1,06	0,125			
Cinsiyet (erkek)	1,29	0,47 - 3,51	0,618			
Ailede AS öyküsü	0,62	0,16 - 2,33	0,487			
Psöriyazis varlığı	0,31	0,02 - 4,47	0,392			
Yangısal bağ. Hastalığı	1,75	0,30 - 10,19	0,533			
FMF varlığı	0,65	0,16 - 2,60	0,545			
HLA-B27 pozitifliği	1,09	0,53 - 2,22	0,807			
Üveit varlığı	0,17	0,02 - 1,12	0,066			
Enflamatuvar bel ağrısı	1,46	0,40 - 5,30	0,560			
Kalça ağrısı	2,69	1,14 - 6,27	0,023	4,65	0,91 - 23,82	0,065
Sabah tutukluğu	0,22	0,04 - 1,16	0,076			
Sabah tutukluğunun süresi (dk)	1,00	0,97 - 1,02	0,924			
Kalça artrit	1,22	0,09 - 15,35	0,873			
Oligoartrit varlığı	1,03	0,50 - 2,12	0,923			
Entezit varlığı	0,85	0,36 - 2,03	0,723			
Sakroilyak hassasiyet	1,35	0,27 - 6,80	0,709			
FABER kısıtlılığı	1,65	0,18 - 14,53	0,648			
Schober'de kısıtlılık	0,41	0,04 - 3,62	0,428			
BASDAI skoru (<4 : hafif)	0,83	0,56 - 1,21	0,345			
BASFI skoru (<5: hafif)	1,08	0,66 - 1,76	0,735			
VAS – Hasta (0-10)	0,61	0,26 - 1,46	0,275			
VAS – Hekim (0-10)	1,55	0,56 - 4,28	0,393			
JSPADAI skoru (<4: hafif)	4,22	1,12 - 15,81	0,032	5,96	1,42 - 24,99	0,015
CRP pozitifliği (>0,5 mg/dl)	1,08	0,32 - 3,66	0,893			
Sedimantasyon yüksekliği (>15 mm/sa)	1,90	0,55 - 6,56	0,308			
Trombositoz varlığı (450000 üstü)	1,35	0,21 - 8,44	0,742			
Tanıdan son MRG' ye kadar geçen süre	0,99	0,94 - 1,03	0,698			
Pelvik grafide sakroiliit varlığı	7,486	3,80 - 14,74	0,000	6,97	3,43 - 14,16	0,000
MRG' de kalça tutulumu (n: 98)	2,262	1,19 - 4,28	0,012	2,78	1,29 - 5,98	0,009

e- Klinik bulguların sakroiliiti öngörmedeki etkinlik değerlendirmesi:

Çalışmada değerlendirilen klinik ve laboratuvar bulguların sakroiliiti saptamadaki duyarlılık, özgüllük ve kappa değerleri Tablo 7-e' de verilmiştir. Buna göre **en iyi duyarlılık % 58,4 ile akut faz yüksekliği**, sonra sırasıyla %55,3 ile pelvik direkt grafi, %52,3 ile HLA-B27 pozitifliğindedir. **En iyi özgüllük ise %100 ile BASFI skoru yüksekliğinde (>5) iken, %94 ile JSPADAI skoru yüksekliği (>4) ve %91,5 ile modifiye Schober kısıtlılığındadır.** Entezopati, sakroilyak hassasiyet ve BASDAI skorunun yüksek olması (>4) da %86,4 oranında yüksek özgüllüğe sahiptir. **En yüksek pozitif kestirim değerini (PKD) %100 oranda BASFI yüksekliği sağlarken,** 2. sırada PKD ve NKD oranları sırasıyla %81,8 ve %95,8 olmak üzere pelvik grafi yer alır.



Tablo 7-e: Klinik bulguların sakroiliiti öngörmedeki etkinlik değerlendirmesi

(n:124)	Duyarlılık %	Özgüllük %	PKD %	NKD %	Kappa
Enflamatuar bel ağrısı	26,1	77,9	56,6	48,9	0,40
Kalça ağrısı	35,3	83	69,6	53,8	0,180
Sabah tutukluğu	32,3	71,1	55,2	48,8	0,034
Kalça artrit	30,7	79,6	62,5	51	0,102
Oligoartrit	41,5	59,3	52,9	47,9	0,009
Entezopati	16,9	86,4	57,8	48,5	0,032
Sakroilyak hassasiyet	23	86,4	65,2	50,4	0,092
FABER kısıtlılığı	29,2	83	65,5	51,5	0,119
Schober kısıtlılığı	15,3	91,5	66,6	49,5	0,066
BASDAI	12,3	86,4	50	47,2	-0,012
BASFI	4	100	100	48,7	0,044
JSPADAI	18,4	94	80	51,3	0,129
Akut faz yüksekliği	58,4	54,2	58,4	54,2	0,127
HLA-B27 pozitifliği	52,3	49,1	53,1	48,3	0,15
Üveit	6,1	88,1	36,3	46	-0,055
Pelvik grafi	55,3	77,9	81,8	95,8	0,396
MRG' de kalça artrit <u>n:98</u>	47,7	81,4	67,7	65,6	0,222

ġ- Hasta ve kontrol grupları arasındaki Sakroilyak MRG bulguları ve etkinliğinin karşılaştırılması ve kontrol grubundaki MRG bulgularının değerlendirilmesi

Tablo 7-f' te görüldüğü üzere, aktif sakroiliiti gösteren yaygın kemik iliği ödemi lezyonları sadece hasta grubunda mevcuttur (%52), kontrol grubunda gözlenmemiştir. Hasta ve kontrol gruplarında 2'şer olguda pelvik kemikte fokal ödem alanları gözlenmiş, spondilitli olgularda mutlaka yaygın kemik iliği ödemi de eşlik etmiştir. Kontrol grubundaki bu fokal lezyonlar aktif sakroiliit lehine değerlendirilmemiştir ve bu lezyonların oluşum nedeni bilinmemektedir.

Kontrol grubunda bu lezyonlar dışında (ortopedik nedenli çekilen MRG'lerde):

- ✓ 1 olguda Perthes hastalığı,
- ✓ 1 hastada femur boynunda trokanterik bursit, osteoid osteom/post-travmatik stres fraktürü (kalçada efüzyon veya kapsülit yok),
- ✓ 1 hastada T1 ve T2 kesitlerde hipointens, selim karakterde stabil lezyon,
- ✓ 1 hastada L5-S1 seviyesinde spinal kanalı dolduran lezyon ve devamında filum lipomu
- ✓ 1 hastada sol sakroiliak ekleme komşu iliak yüzeyde milimetrik basit kist ve S1 vertebrada sol faset eklemi posterior komşuluğunda milimetrik sinoviyal kist

saptanmıştır. Bu lezyonların hiçbirisi enflamatuvar özellik göstermemektedir.

Tablo 7-f: Hasta ve kontrol grupları arasındaki Sakroilyak MRG bulgularının karşılaştırılması

MRG bulgusu	Hasta (JSpA+diğer)	Kontrol	n
Kemik iliği ödemi (+)			
• fokal	2 (+yaygın)	2	67
• yaygın	65	0	
Kemik iliği ödemi (-)	59	22	81
n	124	24	148

TARTIŞMA

Jüvenil spondiloartropatiler, çoğunlukla geç çocukluk döneminde başlayan, HLA-B27 ile ilişkili bir grup romatizmal hastalıktır. Entezit ilişkili artrit, jüvenil ankilozan spondilit, reaktif artrit, jüvenil psöriatik artrit, enflamatuar bağırsak hastalığı ilişkili artrit ve sınıflandırılmayan gruptaki artritleri içermektedir.³ Bu grup hastalıklarda, alt ekstremitenin büyük eklemleri asimetrik olarak tutulmakla beraber, aksiyel eklemlerin (omurga ve sakroilyak eklemler) tutulumu ve entezopati de sıkça karşılaşılan özelliklerini oluşturur.

AS jüvenil başlangıçlı hastalarda daha ağır seyretmektedir; daha çok kalça protezi gerekmede, fonksiyonel kapasiteleri daha kötü ve daha yüksek hastalık aktivitesi göstergesi olan BASFI skoru (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi) sergilemektedir.^{8,9} Ayrıca JAS hastaları yetişkin AS hastalarına göre bulgular başladıktan çok daha uzun süre sonra tanı almakta veya yanlış tanı alarak JİA' nın diğer alt tiplerine dahil edilmektedir.^{10,11} EİA' lı çocukların büyük çoğunluğunun yetişkin AS hastalarının aksine başlangıçta inflamatuvar bel ağrısı şikayetinin olmaması, çocuklarda fizik muayenenin net olarak yapılamaması ve bulguların yetersizliği, sakroiliitin atlanarak hasar oluşmadan önce tedavi başlanmasına engel olmaktadır.¹² Kısacası **fizik muayene, laboratuvar belirteçleri ve radyografik değerlendirme, JSpA tanısını koydurmada ve sakroiliiti tanılandırmada yetersiz kalmaktadır.** Diğer önemli bir nokta da jüvenil formlarda periferik artrit ve entezopatinin aksiyel eklem tutulumundan daha önce ve daha sık görülmesidir. Bu da JSpA tanısında ve JİA' dan ayırıcı tanısında zorluklara neden olmaktadır.

Etkilenen eklemlerde sık görülen patolojik bulgular yumuşak doku şişliği, eklem aralığında daralma, eklem yüzlerinde erozyonlar, subkondral sklerotik değişiklikler, ileri vakalarda ankiloz oluşumu, eklem yüzlerinde yaygın veya fokal alanlarda görülen kemik iliği ödemi, eklemdede efüzyon, kapsülit, entezopati, subkondral kistler, ödem ve fissürler olarak sayılabilir.^{276,277} Aksiyel eklem değişiklikleri genellikle bilateral görülürken, periferik eklemlerin asimetrik tutulması beklenir.²³⁴

Daha önce yapılan birçok çalışma, MRG ile saptanan kemik iliği ödeminin patolojik osteit alanlarını (kemikteki inflamatuvar değişiklikleri) gösterdiğini doğrulamaktadır.^{226,227,247,278} Ayrıca bu lezyonların, AS hastalarında ileriki dönemde görülen ciddi kemik yıkımı ve yeni kemik dokusu oluşumunu gösteren öncül lezyonlar olduğu anlaşılmıştır. Bu lezyonlar direkt radyografide görülme de MRG' de T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ağırlıklı ve STIR kesitlerindeyse hiperintens olarak görülebilmektedir. Bu sayede MRG ile erken dönemde bu öncül kemik iliği ödeminin (osteit) saptanması, kemik yapısında geri dönüşümsüz yıkım ve ankiloz gelişmeden tanıya imkan sağlamaktadır. JSpA'nın erken tanı ve tedavisi, geri

dönüşümsüz evre olan AS' ye gidişi önlemede son derece önemlidir. MRG, aksiyal inflamasyonu gösteren lezyonların radyografik olarak görünür hale gelmesinden çok daha önce sakroiliiti göstererek erken tanıya imkan sağlayan en sensitif yöntemdir.¹³⁻¹⁵

Literatüre baktığımızda, çalışmamız spondiloartropatili hastalardaki fizik muayene, laboratuvar ve radyografik görüntülemelerin MRG sayesinde rahatlıkla saptanabilen aktif sakroiliit lezyonlarını öngörmedeki etkinliğini bu kadar geniş bir hasta popülasyonunda araştıran ilk çalışmadır. Bunu yaparken de herhangi bir zamandaki değil, MR görüntülemesinin yapıldığı sıradaki anamnez ve fizik muayene bulgularının temel alınması çalışmayı değerli kılmaktadır. Çalışmamız, sadece JSpA değil, FMF, EBH ilişkili artrit ve Behçet olgularının oluşturduğu diğer hastalık grubunda da sakroiliit varlığını irdeleyerek karşılaştırma yapma imkanı sağlamıştır. Ayrıca ilk defa bu kadar geniş bir seride BASDAI, BASFI ve JSPADAI gibi yeni kullanılmaya başlanan hastalık aktivitesi skorlama sistemleri uygulanmıştır. Böylece hasta grubumuzun klinik bulguları ve hastalık seviyesi arasındaki ilişki incelenerek fonksiyonel kapasiteleri ölçülmüş, bu skorlamaların klinikte uygulanabilirliği irdelenmiştir.

Çalışmaya 134 hasta dahil edilmiştir, sosyal ve teknik nedenlerden dolayı 10 hastanın pelvik grafisi ve sakroilyak MRG' si elde edilememiştir. Çalışmamızdaki 124 hastanın (95 spondilit, 29 sakroiliitin eşlik ettiği diğer hastalık grubu) 65' inde (%52) aktif sakroiliit (MRG' de subkondral diffüz kemik iliği ödemi) saptanmış olup, olguların 59' unda (%48) kronik karakterde sklerotik ve eroziv değişiklikler, sadece 2 olguda ankiloza gidiş tespit edilmiştir. Sadece spondilit tanılı hastaları ele alırsak; %48' inde aktif sakroiliit saptanmamış olup, %47' sinde kronik değişiklikler (eroziv/sklerotik) olduğu görülmüştür.

Aynı anda radyografik görüntülemeleri de yapılan 124 hastanın, New York evreleme sistemine göre 48' inde pelvik grafi normal, 32' sinde evre 1 (şüpheli), 42' sinde evre 2 (erozyon ve skleroz), 2' sinde evre 3 (erozyon, skleroz ve kısmi ankiloz) değişiklikler belirlenmiştir. Hastalarımızın hiçbirinde terminal ankilozu gösteren 4. evre saptanmamıştır. Grafileri normal olarak yorumlanan hastaların 2'sinde, şüphede kalınanların ise 27'sinde MRG' de aktif sakroiliit saptanmıştır. Pelvik grafide sakroiliit saptanan (evre 2 ve 3) 44 hastanın 36' sında MRG'de de aktif sakroiliit tespit edilmiştir. İstatiksel çalışmalar, **pelvik grafideki patolojik değişikliklerin sakroiliit lehine güçlü bir risk faktörü olduğunu ve sakroiliiti öngörmede oldukça değerli olduğunu** göstermiştir (p: 0,000, OR: 7,486). Grafisinde erozyon ve sklerozu saptanan hastaların tümünün MRG' sinde bu kronik değişiklikler saptanmıştır. Bu yönüyle pelvik anteroposterior grafinin sakroiliiti saptamadaki **duyarlılığı %55,3, özgüllüğü %80, pozitif kestirim değeri (PKD) %82, negatif kestirim değeri (NKD) %96 bulunmuştur.** Tanı ölçütlerinde de yer alan radyografik sakroiliit varlığı,

MRG' ye ulaşılması güç bölgelerde konvansiyonel radyolojinin özgün olarak bu hastalığa tanı koyabileceğini göstermektedir. Duyarlılığının düşük olması ve şüpheli bulunan hasta oranının yüksekliği (%26) ise, radyasyon maruziyeti de göz önüne alındığında pelvik grafinin kullanımını sınırlamaktadır. İmkan varsa ciddi sakroiliit şüphesi veya risk faktörleri varlığında MRG yapılmalıdır.

Çalışmamızın en önemli çıkarımlarından biri de, klinikte hastalardan elde edilen öykü, fizik muayene ve laboratuvar verilerinin aktif sakroiliiti saptamadaki yetersizliğidir. Özellikle yetişkin AS hastalarında anamnezde oldukça yol gösterici olan ve ASAS ölçütleri içinde yer alan **enflamatuvar bel ağrısı, çocuk ve adölesan hastalarda sakroiliit lehine risk faktörü değildir (p:0,560, OR:1,46)**. Her ne kadar %78 özgülük oranına sahipse de, duyarlılık ve PKD' sinin düşüklüğü (sırasıyla %26 ve %49) ve **bel ağrısı olmayan 94 hastanın 48' inde (%51) MRG' de kemik iliği ödeminin (sakroiliitin) görölmesi** tanıda kullanımını sınırlamaktadır.

Sınıflama ve tanı ölçütlerinin bileşenlerinden olan ailede AS öyküsü, hastada psöriyazis, FMF ve üveit varlığı ile sabah tutukluğu olması ise sakroiliit lehine risk faktörü olarak görölmemiştir. İlginç olarak kalça ağrısı yakınması sakroiliiti öngörmede tek değişkenli analizde başarılyken (p: 0.023, OR: 2.69), çok değişkenli analizde risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir (p: 0,65, OR: 4,65). Sakroiliiti olan bireylerde, olmayanlara göre kalça ağrısı oranı ise anlamlı derecede yüksek bulunmuşur. Muayenede kalça artriti saptanması (muayene ile kalçada ağrı ve kısıtlılık olması) da sakroiliiti öngörmede yetersiz bulunmuştur (p:0,873, OR: 1,22). Kalça ağrısının sakroiliiti saptamadaki duyarlılığı %35, özgülüğü %83 iken, kalça artritinin duyarlılığı %30,7, özgülüğü %62' dir.

Hastaların detaylı olarak yapılan fizik muayeneleri sonucunda oligoartrit varlığı, entezit varlığı, sakroilyak hassasiyet, modifiye Schober kısıtlılığı (<4 cm) ve FABER' de kısıtlılık bulunması sakroiliiti öngördürmezken, tek tek ele aldığımızda sakroilyak hassasiyetin, modifiye Schober kısıtlılığının ve FABER kısıtlılığının duyarlılık ve özgülükleri sırasıyla %23-%86, %15-91 ve %29-%83 olmak üzere duyarlılıkları düşük, özgülükleri ile nispeten yüksek bulunmuştur. Bu fizik muayene yöntemlerinin PKD ve NKD' leri ise %50 ile %65 arasında değişmektedir. Oligoartritin ise sakroiliiti saptamadaki duyarlılığı %41,5, özgülüğü %59,3, PKD %52,9, NKD ise %47,9 (kappa: 0,009) olmak üzere tüm etkinlik değerlendirmeleri düşük bulunmuştur. Muayenede saptanan entezopati ise duyarlılığı düşük olsa da, %86 oranında özgülük göstermektedir.

Sonuçlara diğer yönden bakacak olursak, sakroilyak hassasiyeti olmayan 101 hastanın 50' sinde (%50), FABER kısıtlılığı olmayan 95 hastanın 46' sinda (%48), Schober ölçümü kısıtlı olan 109 hastanın ise 55' inde (%50) MRG' de aktif sakroiliit ile uyumlu kemik

iliği ödemi saptanmıştır. Bu da gösteriyor ki, yol gösterici şikayeti veya fizik muayene bulgusu olmayan hastalarda sakroiliit atlanabilmektedir. Diğer bir deyişle, klinikte bize yol göstermesini umduğumuz, bel ve kalça motilitesini değerlendiren temel fizik muayene yöntemleri ile aktif sakroiliiti olan hastalar kolaylıkla gözden kaçabilmektedir. Diğer yandan bu yöntemlerin duyarlılıklarının düşük olması, MRG yapılamayan hastalarda gereksiz ve fazladan yere tedavi uygulanmasına da yol açabilmektedir. Ayrıca sakroilyak hassasiyet ve enflamatuar bel ağrısı ILAR' ın EIA tanı ölçütlerinde yer alan ölçütlerden biri olması dolayısıyla, bu durum tanı ölçütlerinin yeterlilikleri açısından soru işaretine neden olmaktadır. Bütün bu sonuçlardan çocuklarda JSpA tanısında bel ağrısından ziyade oligoartrit ve entezopatinin daha yol gösterici olduğu sonucuna varılabilir.^{3,18,22,279}

Skorlama sistemlerinden yola çıkarak yapılan klinik değerlendirmede, ağrıyı nitelendirmede en yaygın kullanılan hasta ve hekim görsel analog skalaları (VAS-hasta, VAS-hekim), JSPADAI, BASFI ve BASDAI skorlamasından **sadece JSPADAI skorunun yüksek olması sakroiliit lehine bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır.** Bu klinik değerlendirme ve skorlama sistemleri, her ne kadar hastanın o anki hastalık aktivitesini, aktif sakroiliiti ve fonksiyon durumunu yüksek özgüllükte yansıtsa da, JSPADAI skorlaması dışında sakroiliiti öngördüremeyen duyarlılıkları çok düşük yöntemlerdir. Diğer önemli bir çıkarım da, romatologlar arasında nispeten yeni kullanılmaya başlanan **JSPADAI skorlaması, sakroiliiti erken saptamada ve hastalık aktivitesini ölçmede umut vadetmektedir.**

Daha önce yapılmış çalışmalarda, akut faz yanıtı yüksekliği ile sakroiliit oluşumu arasında sıkı bir ilişki olduğu düşünülse de, çalışmamızda bu ilişki kanıtlanamamıştır.^{22,228,280} Aktif sakroiliit saptanan 65 hastanın 38' inde MRG sırasında akut faz yüksekliği (CRP veya sedimentasyondan birinin pozitif olması) saptanmıştır (duyarlılığı %58, özgüllüğü %54), ancak istatistiksel açıdan anlamlı bir risk faktörü değildir (p: >0,05). CRP, sedimentasyon ve trombositoz gibi akut faz belirteçlerindeki artışlar, **sakroiliiti öngörmeye başarısız** olmuştur. Bunun nedeni, hastaların çoğunluğunun tanısının yeni olmayıp, MRG' ye kadar geçen sürede etkin tedavi alıyor olmaları olabilir. Ayrıca çoğu çalışmada belirtildiği gibi, JSpA' da çoğunlukla akut faz yanıtı çok yüksek beklenmediği gibi, aktif hastalıkla orantısız olarak normal de saptanabilmektedir, kısacası akut faz yanıtı yüksekliği JIA'da görülenin aksine JSpA' da hastalık aktivitesini yeterince yansıtmamaktadır.²⁸¹ Keza çalışmamızda da akut faz yanıtı pozitif olan çoğu hastada yanıtın çok yüksek seviyelerde olmadığı görülmüştür. Bu da literatüre paralel olarak, **akut faz yanıtı negatif veya hafif seviyede yükselmiş olan hastalarda da aktif sakroiliit lezyonlarının görülebileceği** anlamına gelmektedir.

İlginç olarak, tanıdan MRG çekilmesine kadar geçen sürenin artması ile sakroiliit saptanma oranının artacağı düşünülse de, bu ikisi arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif bir ilişki kurulamamıştır. Diğer şaşırtıcı bir sonuç da, **HLA-B27 pozitifliğinin sakroiliiti öngördürmede yetersiz kalması ve duyarlılığının ve özgüllüğünün düşük saptanmasıdır (OR: 1,09, %50 civarında duyarlılık, özgüllük ve PKD oranına sahip).** HLA-B27, üveiti %81 duyarlılıkla öngördürürken, oligoartrit ve entezopatiyi öngördürmedeki etkinliği yetersiz bulunmuştur.

Son olarak kalça ağrısı nedeniyle koksofemoral MRG' si yapılabilen 98 hastanın 44' ünde MRG' de aktif sakroiliit eşlik etmektedir. **MRG ile kanıtlanmış kalça artrit varlığı sakroiliit lehine risk faktörü olup, sakroiliiti öngörmeye başarılıdır, bu durum istatistiksel açıdan her iki modelde de anlamlı bulunmuştur (çok değişkenli modelde OR: 2,78, p: 0,009)** Daha önce klinik muayenede kalça artrit varlığı sakroiliiti öngörmeye yetersiz kalmıştı. MRG' deki kalça artrit varlığının bu anlamda başarılı olmasının nedeni, örneklem sayılarının farklı olması olabilir (124 hastada muayenede kalça artrit araştırılmış, 98 hastaya kalça MRG' si yapılabilmektedir) Ayrıca kalça MRG' si olan 98 hastanın 31' inde kalça tutulumu saptanıp, bu hastaların 12 'sinde (%39) muayenede kalça artrit (özellikle kalça hareketlerinde kısıtlılık) bulguları mevcuttur. Fizik muayenede kalça hareketlerinin ağrılı ve kısıtlı olması, kalçada efüzyon veya kapsülit varlığını göstermede yetersiz bulunmuştur.

Çıkarımlarımızı kısaca özetleyecek olursak, **direkt grafide sakroiliit saptanması, JSPADAI skorunun yüksek saptanması ve eş zamanlı çekilen kalça MRG' sinde artrit görülmesi** hastalarda MRG ile saptanan aktif sakroiliit açısından öngörme potansiyeli yüksek **bağımsız risk faktörlerini** oluştururken, tanı ölçütleri ve skorlama sistemleri içinde yer alan bel ağrısı, sakroilyak hassasiyet, mod. Schober kısıtlılığı, akut faz yüksekliği, HLA-B27 pozitifliği ve üveit varlığı gibi ölçütler ise sakroiliiti öngörmeye başarısız bulunmuştur. Bunun nedeni hasta popülasyonunun çoğunluğunun tanılarının yeni olmayıp tedavi altındaki hastalar olması ve heterojen bir grup olması olabilir. Verilen tedaviler, özellikle anti-TNF ajanlar, varolan kemik iliği ödemi, hatta eklem hasarını geriye döndürmüş olabilir.

Çalışmamızda hasta popülasyonunda aktif sakroiliit oranı %52.4 saptanmıştır. Bu hastaların çoğunda sakroilyak eklemlerdeki yıkımı gösteren eroziv ve sklerotik değişiklikler de kaydedilmiştir. Bu değişikliklerin devam eden hastalık sürecini gösterdiği düşünülmektedir.²⁸² Ancak asemptomatik hastalarda eklemlerde herhangi bir hasar gelişmeden sadece kemik iliği ödemi görülmesi, hala tartışmaya açık bir konudur. Çalışmamızda, kontrol grubundaki 2 olguda fokal karakterde ve sakroilyak eklem uzak bir noktada, daha çok kistik karakterde, enflamasyonla uyum göstermeyen kemik iliği ödemi görülmüştür. Bu olguların hiçbirinde spondilit düşündürecek herhangi bir yakınma veya semptom mevcut değildi ve **hiçbir kontrol**

olgusunun MRG'sinde aktif sakroiliit lehine bulgu saptanmamıştır. Olgulardaki kemik iliği ödeminin paterni de fokal ve eklem yüzlerinden nispeten uzakta olması dolayısıyla farklılık göstermekteydi. JSaA' da görülen kemik iliği sinyal artışının daha önce de belirtildiği gibi, eklem yüzlerine paralel, genellikle bilateral ve lineer olması beklenir. Kontrol olgularındaki fokal sinyal artışlarının nedeni, literatürde belirtildiği gibi, fiziksel aktiviteye bağlı travma, nadiren enfeksiyon ve malignite olabildiği gibi, bazen normal çocuklarda da görülebilir.^{232,236} Kontrol hastalarında görülen bu lezyonlar, asemptomatik ve eklem hasarı oluşmamış spondilit hastalarındaki lezyonların gerçekten enflamatuvar nedenli olup olmadığı konusundaki şüpheleri artırmaktadır. Bu hastalarda enflamasyonu öngörmede eşlik eden diğer klinik bulguların varlığı önem arz etmektedir.

Kontrol grubunda, kalça ağrısı yakınması ile Ortopedi polikliniğimize başvuran bir hastada **Perthes hastalığı**, başka bir hastada **osteoid osteom** saptanmıştır. Bir kısım hastada da pelvik ve spinal kemiklerde **basit kistler** gözlenmiştir. Romatolojik hadiseler ile ortopedik sorunların yarattığı yakınmalar klinikte ayırıcı tanıyı zorlaştıracak kadar benzerdir, bu tür hastalıkların ayırımında görüntüleme önemli bir yer tutmaktadır.²⁵⁷

JSaA grubundaki bazı hastalarda bel ve kalça ağrısının nedeninin, 1 hastada L5 vertebra seviyesinde hafif basıya neden olan spinal herni, 3 hastada abduktör kasların femoroasetabular eklem seviyesinde gelişen '**impingement (sıkışma) sendromu**' olduğu saptanmıştır. Impingement Sendromu, sıklığı itibarıyla akılda tutulması gereken önemli bir ortopedik patolojidir.²⁵⁸ Ayrıca literatürde **lomber hernilerin** romatizmal bel ağrılarını klinik olarak taklit edebildiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.²⁸³

Çalışmamızın kısıtlılıkları, hasta popülasyonumuzun heterojen olması ve FMF tanılı hastaların sıklığının fazla olması ve tek merkezli olmasıdır. Bilindiği gibi FMF' te sakroiliyak etkilenme oranı oldukça yüksektir ve bu durum spondilit ile ayırımında önemli bir sorun teşkil etmektedir. Nitekim yeni yapılan bir çalışmada, kliniğimizde takip edilen 23 FMF tanılı hastada JSaA tanılı hastaların oranı %10,2 saptanmıştır.¹⁵¹ Çalışmamızdaki FMF tanılı hastaların teşhisleri konusunda, mutasyon analizleri ve tanı için gereken klinik ölçütleri karşılamaları dolayısıyla herhangi bir şüphe bulunmamaktadır.

Bir diğer kısıtlılık, kontrol grubu olgularının bir kısmında pelvik ve alt abdominal MRG' lerin sakroiliyak eklemlerin görüntülenmesinde eksikliklerinin olmasıdır. Bu olguların görüntülemeleri romatizmal sakroiliyak etkilenmeye yönelik yapılmadığından, görüntülemenin teknikleri standardize edilememiştir. Sakroiliyak eklem aralıkları ise herhangi bir enflamatuvar süreç açısından uzman radyoloğumuz tarafından net olarak değerlendirilebilmiş, net olarak değerlendirilemeyen MRG'ler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu noktada önemli bir diğer kısıtlılık da, ülkemizde ve özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan, aynı görüntüleme

hizmeti ve doktor kalitesine sahip olmayan bölgelerdeki yorum farklılıklarıdır. Konusunda uzman bir radyolog ve romatolog tarafından değerlendirilemeyen hastaların tanılarında eksiklik, gecikme ya da yanlış tanı alma riskleri belirgin yükselmektedir. Bu da ileri düzey ve görece olarak pahalı bir görüntüleme yöntemi olan MRG' nin kullanımını sınırlamaktadır.

Çalışmamızda klinik bulguların aktif sakroiliiti ayırt etmedeki yetersizlikleri gösterilmiş ve şiddetle JSpA düşünülen tüm hastalara, HLA-B27 pozitif olsun olmasın sakroilyak MRG yapılması gerektiği, bu sayede gereksiz tetkik ve zaman kaybının önüne geçilerek aksiyel eklem tutulumunun erken tanı ve tedavisinin mümkün olduğu sonucuna varılmıştır.



SONUÇ

Çalışmamız, hem spondilit hem de FMF gibi sık görülen romatizmal hastalıklarda MRG ile pelvik etkilenimin sıklığını, ciddiyetini ve risk faktörlerini belirleyerek, literatürdeki bilgiler ışığında MRG' nin tanıda sağladığı yararları ve bu konudaki eksiklikleri irdellemektedir. MRG, spondilitli hastalarda enflamatuar ve yıkıcı eklem hasarını her seviyede yüksek rezolüsyonla detaylı bir şekilde inceleme imkanı sunan, girişimsel olmayan bir modalitedir. Kontrast madde gerektirmeyen, T1, T2 yağ baskılı ve STIR ağırlıklı kesitler aracılığıyla, radyasyon içeren konvansiyonel radyografi yöntemlerinden daha duyarlı bir şekilde pelvik ve sakroilyak eklem lezyonlarını değerlendirebilmesi üstün özellikleridir.^{12,231,277} Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda biyolojik ajanların hastalığın ilerleyişini yavaşlattığı düşünülse de, çocuklarda biyolojik ajanların uzun dönem etkileri net değildir. Hastalık süresi kısa olan daha genç hastalarda bu ilaçların enflamasyonu baskıladığı yönünde görüşler vardır.²⁸⁴⁻²⁸⁶ Sakroilyak MRG, gereksiz tetkik ve tedavinin önüne geçilmesi ve hastalara erken tanı konulup erken tedavi başlanmasına imkan sağladığı için daha fazla araştırılması gereken, umut vadeden bir konudur.

ÖZET

Entezit-ilişkili artrit tanılı hastalarda sakroiliit ve enteziti saptamada fizik muayene ve radyolojik görüntülemelerin (manyetik rezonans görüntüleme, ultrasonografi, direkt grafi) etkinliğinin karşılaştırılması

Giriş

Jüvenil Spondiloartropati (JSpA), omurgayı ve/veya sakroilyak (aksiyel) eklemleri etkileyen, benzer bulguların farklı alt tiplerde görüldüğü, 16 yaş öncesinde görülen kronik enflamatuvar artrit grubudur. Çocuklarda erişkinlerden farklı olarak asimetrik oligoartiküler tutulum, entezopati ve HLA-B27 pozitifliği ile kendini gösterir, erken dönemde aksiyel eklem tutulumu beklenmez. Bu klinik tablo 'entezit ile ilişkili artrit' (EİA) adını alır ve zamanla ankilozan spondilite ilerleme riski taşır. Ankilozan spondilit, jüvenil başlangıçlı hastalarda daha ağır seyretmekte, ne yazıkki öykü ve fizik muayene bulguları tanıda yetersiz kalmaktadır. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), aksiyal inflamasyonu gösteren lezyonların radyografik olarak görünür hale gelmesinden çok daha önce sakroiliiti gösteren en duyarlı yöntemdir.

Amaç

Sakroiliiti saptamada öykü, fizik muayene ve radyolojik görüntülemelerin (direkt grafi ve MRG) etkinliğini belirlemek ve karşılaştırmak.

Gereç ve Yöntem

JSpA tanılı 101 hasta ve izleminde bel ve kalça ağrısı gelişen, görüntülemelerde sakroiliit saptanan FMF, EBH ilişkili artrit, EBH+psöriazis+JAS ve Behçet Hastalığı tanılı 33 hasta (hasta grubu) ile romatolojik açıdan şikayeti olmayan, çeşitli polikliniklerce takipli 24 çocuk (kontrol grubu), toplam 158 olgu çalışmaya alındı. Hastaların tanıları çocuk romatoloji uzmanı Prof. Dr. Özgür Kasapçopur tarafından değerlendirilip, araştırmacıya yönlendirildi. Hastalara JİA tanısı ILAR tanı ölçütlerine göre konulmuştu. EİA, JAS ve JPsA tanılı hastalar JSpA grubu içine dahil edildi. EİA ve JAS tanısında kliniğimizce 2016'da yayınlanan klinik ölçütler temel alındı. Hastalar tanılardan habersiz -kör- bir araştırmacı Dr. Beste Akdeniz Eren tarafından değerlendirilerek, MRG ile eş zamanlı şikayetleri, fizik muayene bulguları ve laboratuvar bulguları değerlendirmeye alındı, BASDAI ve BASFI formları her hasta için ayrı ayrı dolduruldu (Ek-1). Diğer veriler hasta dosyalarından elde edildi. 124 hastanın takipleri boyunca yapılan görüntülemeleri (pelvik grafi ve sakroilyak ile koksofemoral MRG) gözden

geçirilerek, gerek duyulan hastalara tekrar görüntüleme yapıldı. 10 hastanın görüntülemelerine ulaşılamadı. Kontrol grubuna alınan 24 hastanın Cerrahpaşa Tıp Fakültesi (CTF)'nde çeşitli polikliniklerden romatolojik olmayan nedenlerle son 6 ay içerisinde istenmiş abdominal veya pelvik MRG'leri tanılardan habersiz -kör- bir radyoloji uzmanı Prof. Dr. Sebuhan Kuruoğlu tarafından CTF Romatoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Ölçüt değişkenlerinin olasılık oranlarının hesaplanmasında tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizleri kullanıldı, olasılığın 1 den büyük olduğu değişkenler JSpA hastalarında sakroiliit lehine pozitif risk faktörü olarak değerlendirildi. Ölçüt gruplarının özgüllük ve duyarlılık değerleri 2*2 standart tablo ile hesaplandı, kappa değerleri hesaplanarak sakroiliiti öngörmeye hangi ölçütün daha etkin olduğu değerlendirildi.

Bulgular

Çalışmamızda hasta popülasyonunda aktif sakroiliit oranı %52.4 saptanmıştır ve çoğunda kemik iliğinin yanı sıra sakroilyak eklemlerdeki yıkımı gösteren erozif ve sklerotik değişiklikler kaydedilmiştir. **Direkt grafide sakroiliit saptanması, JSPADAI skorunun yüksek saptanması ve eş zamanlı çekilen MRG' de kalça tutulumunun olması, hastalarda aktif sakroiliit açısından öngörme potansiyeli yüksek bağımsız risk faktörlerini oluştururken**, tanı ölçütleri ve skorlama sistemleri içinde yer alan bel ağrısı, kalça ağrısı, sakroilyak hassasiyet, modifiye Schober kısıtlılığı, akut faz yüksekliği, HLA-B27 pozitifliği ve üveit varlığı gibi ölçütler ise sakroiliiti öngörmeye başarısız bulunmuştur. Sakroiliiti saptamada en iyi duyarlılık % 58,4 ile akut faz yüksekliği, en iyi özgüllük %100 ile BASFI skoru yüksekliğine (>5) aitken, %94 ile JSPADAI skoru yüksekliği (>4) ve %91,5 ile mod. Schober kısıtlılığı şeklinde devam etmektedir. BASFI değerlendirmesinin sakroiliiti öngörmeye pozitif kestirim değeri %100 saptanmıştır. Kontrol grubundaki olguların hiçbirinin MRG'sinde aktif sakroiliit lehine bulgu saptanmamıştır.

Sonuç

Çalışmamızda klinik bulguların aktif sakroiliiti ayırt etmedeki yetersizlikleri gösterilmiş ve şiddetle JSpA düşünülen tüm hastalara, HLA-B27 pozitif olsun olmasın sakroilyak MRG yapılması gerektiği, bu sayede aksiyel eklem tutulumunun erken tanı ve tedavisinin mümkün olduğu görülmüştür.

ABSTRACT

Comparison of the efficacy of physical examination and radiological imaging (magnetic resonance imaging, plain radiography) in detecting sacroiliitis and enthesitis in patients with entesitis-related arthritis

Introduction

Juvenile Spondyloarthritis (JSpA) is a group of chronic inflammatory arthritis that occurs before the age of 16, with similar subtypes of different types affecting the spine and / or sacroiliac (axial) joints. In children, asymmetric oligoarticular involvement, entesopathy and HLA-B27 positivity are prominent findings and axial joint involvement is not seen in the early period unlike adult patients. This early stage is called as 'entesitis-related arthritis' (EIA), and carries the risk of progressing to ankylosing spondylitis over time. Ankylosing spondylitis is more severe in juvenile onset patients, unfortunately history and physical examination findings are not sufficient for the diagnosis. Magnetic Resonance Imaging (MRI) is the most sensitive method to show sacroiliitis long before the lesions showing axial inflammation become radiographically visible.

Aim

To determine and compare the effectiveness of history, physical examination and radiological imaging (conventional radiography and MRI) in the detection of sacroiliitis.

Material and Method

101 patients with JSpA and 33 patients diagnosed as FMF, IBD-associated arthritis, IBD + psoriasis + JAS and Behçet's Disease with lumbar and hip pain during follow-up and sacroiliitis on imaging (patient group) and 24 children without rheumatologic complaints (control group), 158 children were included in the study. The diagnoses of the patients were reevaluated by the Pediatric Rheumatologist Prof Dr Özgür Kasapçopur, then directed to the researcher. The diagnosis of JIA was made according to ILAR criteria. Patients with EIA, JAS and JPsA were included in the JSpA group. The diagnosis of EIA and JAS was based on the clinical criteria published by our clinic in 2016. Each of the patients was evaluated by the blind researcher Dr Beste Akdeniz Eren who was uninformed of the diagnosis and complaints, physical examination and laboratory findings during MRI were evaluated and the BASDAI and BASFI forms were completed separately for each patient (Appendix-1). Other data were obtained from patient files. The imaging of 124 patients during follow-up (pelvic

radiography, sacroiliac and coxofemoral MRI) were reevaluated and the patients needed a new imaging were re-screened. The imaging of 10 patients could not be reached. Abdominal or pelvic MRIs of 24 control patients who were obtained in the last 6 months for various reasons other than rheumatologic pathologies were reevaluated by the blind radiologist Prof Dr. Sebuğ Kuruğöğlü at Cerrahpaşa Medical Faculty Radiology Department. Univariate and multivariate logistic regression analyzes were used to calculate probability ratios of criterion variables and with a probability greater than 1 were considered as risk factor for sacroiliitis in JSpA patients. Specificity and sensitivity values of the criterion groups were calculated with 2 * 2 standard tables and kappa values were calculated to evaluate which criterion was more effective in predicting sacroiliitis.

Results

In our study, the rate of active sacroiliitis was found to be 52.4% in the patient population, and in most of them erosive and sclerotic changes indicating destruction of the sacroiliac joints were recorded. The presence of sacroiliitis on direct X-ray, high JSPADAI score, and simultaneous hip involvement on MRI were independent risk factors with high predictive potential for active sacroiliitis detected by MRI. The presence of sacroiliitis on direct X-ray, high JSPADAI score, and hip involvement on MRI were independent risk factors with high predictive potential for active sacroiliitis. Enflamatory lomber pain, sacroiliac sensitivity, modified Schober's limitation, acute phase elevation, HLA-B27 positivity and presence of uveitis failed to predict sacroiliitis. The best sensitivity for detecting sacroiliitis was acute phase elevation with 58.4%, the best specificity was 100% with high BASFI score (> 5), then 94% with high JSPADAI score (> 4) and 91.5% with high mod. Schober limitation score. The positive predictive value of high BASFI score in sacroiliitis was 100%. None of the patients in the control group showed enflamatory active sacroiliitis.

Conclusion

In our study, the insufficiency of clinical findings in distinguishing active sacroiliitis was shown and all patients with possible JSpA diagnosis should undergo sacroiliac MRI whether HLA-B27 positive or not. In this way, early diagnosis and treatment of axial joint involvement is considered possible.

KAYNAKLAR

1. Adrovic A, Barut K, Sahin S, Kasapçopur O. Juvenile Spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18(8):55. doi:10.1007/s11926-016-0603-y
2. Weiss J, Ilowite N. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52. doi:10.1016/j.pcl.2005.01.007
3. Kasapçopur Ö, Demirli N, Özdoğan H, et al. Evaluation of classification criteria for juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheumatol Int.* 2005;25(6):414-418. doi:10.1007/s00296-004-0460-2
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology Classification of Juvenile Idiopathic Arthritis: Second Revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol.* 2004.
5. Burgos-Vargas R. The juvenile-onset spondyloarthritides. *Rheum Dis Clin North Am.* 2002. doi:10.1016/S0889-857X(02)00033-9
6. Tse SML, Laxer RM. New advances in juvenile spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2012. doi:10.1038/nrrheum.2012.37
7. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: A guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(SUPPL. 2). doi:10.1136/ard.2008.104018
8. Calin A, Garrett S, Whitelock H, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: The development of the bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol.* 1994.
9. Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinovis D, Inman RD. Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res.* 2005. doi:10.1002/art.21174
10. Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, Learch TJ, Weisman MH, Davis JC. Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult-onset ankylosing spondylitis: Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2008. doi:10.1136/ard.2007.072512
11. O'Shea FD, Boyle E, Riarh R, Tse SM, Laxer RM, Inman RD. Comparison of clinical and radiographic severity of juvenile-onset versus adult-onset ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2009. doi:10.1136/ard.2008.092304
12. Weiss PF, Xiao R, Biko DM, Chauvin NA. Assessment of Sacroiliitis at Diagnosis of Juvenile Spondyloarthritis by Radiography, Magnetic Resonance Imaging, and Clinical Examination. *Arthritis Care Res.* 2016;68(2):187-194. doi:10.1002/acr.22665

13. Weber U, Zubler V, Zhao Z, et al. Does spinal MRI add incremental diagnostic value to MRI of the sacroiliac joints alone in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis? *Ann Rheum Dis*. 2015. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203887
14. Schueller-Weidekamm C, Mascarenhas V V., Sudol-Szopinska I, et al. Imaging and interpretation of axial spondylarthritis: The radiologist's perspective-consensus of the arthritis subcommittee of the ESSR. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2014. doi:10.1055/s-0034-1375569
15. Herregods N, Jaremko JL, Baraliakos X, et al. Limited role of gadolinium to detect active sacroiliitis on MRI in juvenile spondyloarthritis. *Skeletal Radiol*. 2015. doi:10.1007/s00256-015-2211-8
16. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol*. 1988.
17. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2012. doi:10.1002/art.33465
18. 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. *Pediatr Rheumatol*. 2012. doi:10.1186/1546-0096-10-14
19. Akkoç N. Definition, diagnosis and treatment of axial spondyloarthritis: Recommendations of Turkish Study Group. *RAED Derg*. 2014;6(1):1-7. doi:10.2399/raed.14.58076
20. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002;136(12):896-907. doi:10.7326/0003-4819-136-12-200206180-00011
21. Braun J, Khan MA, Sieper J, Franklin B. Enthesitis and ankylosis in spondyloarthropathy: What is the target of the immune response? A report from a symposium held at Klinikum. 2000:985-994. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1753046/pdf/v059p00985.pdf>.
22. Rudwaleit M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(4):375-380. doi:10.1097/BOR.0b013e32833ac5cc
23. Cassidy J, Petty R, Laxer RM, Lindsley CB. *Textbook of Pediatric Rheumatology*.; 2011. doi:10.1016/C2009-0-42830-7
24. Namey TC. Seronegative Polyarthritis. Verna Wright and John H. Moll. Amsterdam and New York, North Holland Press, 1976, 488 Pages. Price: \$65.50. *Arthritis Rheum*. 2007. doi:10.1002/art.1780210325

25. Cabral DA, Malleson PN, Petty RE. Spondyloarthropathies of childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1995;42(5):1051-1070. doi:10.1016/S0031-3955(16)40053-2
26. Martini A, Ravelli A, Avcin T, et al. Toward new classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: First steps, pediatric rheumatology international trials organization international consensus. *J Rheumatol.* 2019. doi:10.3899/jrheum.180168
27. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davi S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther.* 2016. doi:10.1007/s40744-016-0040-4
28. Demirkaya E, Özen S, Bilginer Y, et al. The distribution of juvenile idiopathic arthritis in the eastern Mediterranean: Results from the registry of the Turkish paediatric rheumatology association. *Clin Exp Rheumatol.* 2011.
29. Kunjir V, Venugopalan A, Chopra A. Profile of Indian patients with juvenile onset chronic inflammatory joint disease using the ILAR classification criteria for JIA: A community-based cohort study. *J Rheumatol.* 2010. doi:10.3899/jrheum.090937
30. Guo R, Cao L, Kong X, et al. Fever as an initial manifestation of enthesitis-related arthritis subtype of juvenile idiopathic arthritis: Retrospective study. *PLoS One.* 2015. doi:10.1371/journal.pone.0128979
31. Shen CC, Yeh KW, Ou LS, Yao TC, Chen LC, Huang JL. Clinical features of children with juvenile idiopathic arthritis using the ILAR classification criteria: A community-based cohort study in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2013. doi:10.1016/j.jmii.2012.03.006
32. Saurenmann RK, Rose JB, Tyrrell P, et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort: Ethnicity as a risk factor. *Arthritis Rheum.* 2007. doi:10.1002/art.22709
33. Aggarwal A, Misra DP. Enthesitis-related arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(11):1839-1846. doi:10.1007/s10067-015-3029-4
34. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2017. doi:10.1097/BOR.0000000000000475
35. Exarchou S, Lindström U, Askling J, et al. The prevalence of clinically diagnosed ankylosing spondylitis and its clinical manifestations: A nationwide register study. *Arthritis Res Ther.* 2015. doi:10.1186/s13075-015-0627-0
36. Stolwijk C, van Onna M, Boonen A, van Tubergen A. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res.* 2016;68(9):1320-1331. doi:10.1002/acr.22831
37. Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: Results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association disease registry. *J Rheumatol.*

- 1996.
38. Symmons DPM, Jones M, Osborne J, Sills J, Southwood TR, Woo P. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: Data from the British pediatric rheumatology group national diagnostic register. *J Rheumatol*. 1996.
 39. Barnabe C, Jones CA, Bernatsky S, et al. Inflammatory Arthritis Prevalence and Health Services Use in the First Nations and Non-First Nations Populations of Alberta, Canada. *Arthritis Care Res*. 2017. doi:10.1002/acr.22959
 40. Curtis J. Diagnostic Prevalence of Ankylosing Spondylitis Using Computerized Health Care Data, 1996 to 2009: Underrecognition in a US Health Care Setting. *Perm J*. 2016. doi:10.7812/tpp/15-151
 41. Stolwijk C, Boonen A, van Tubergen A, Reveille JD. Epidemiology of Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012. doi:10.1016/j.rdc.2012.09.003
 42. Dean LE, Macfarlane GJ, Jones GT. Differences in the prevalence of ankylosing spondylitis in primary and secondary care: Only one-third of patients are managed in rheumatology. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2016. doi:10.1093/rheumatology/kew228
 43. Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. Pediatric Rheumatology Database Research Group. *J Rheumatol*. 1996.
 44. Mathieu A, Paladini F, Vacca A, Cauli A, Fiorillo MT, Sorrentino R. The interplay between the geographic distribution of HLA-B27 alleles and their role in infectious and autoimmune diseases: A unifying hypothesis. *Autoimmun Rev*. 2009. doi:10.1016/j.autrev.2009.01.003
 45. Jacques P, Elewaut D. Spondyloarthritis: Gut inflammation in SpA: Flagellin joins the dance? *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(1):5-6. doi:10.1038/nrrheum.2013.191
 46. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum*. 1998. doi:10.1002/1529-0131(199801)41:1<58::AID-ART8>3.0.CO;2-G
 47. Ozgocmen S, Ardicoglu O, Kamanli A, et al. Pattern of disease onset, diagnostic delay, and clinical features in juvenile onset and adult onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2009. doi:10.3899/jrheum.090435
 48. Weiss PF, Beukelman T, Schanberg LE, Kimura Y, Colbert RA. Enthesitis-related arthritis is associated with higher pain intensity and poorer health status in comparison with other categories of juvenile idiopathic arthritis: The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *J Rheumatol*. 2012. doi:10.3899/jrheum.120642
 49. Beukelman T, Ringold S, Davis TE, et al. Disease-modifying antirheumatic drug use in the

- treatment of juvenile idiopathic arthritis: A cross-sectional analysis of the CARRA registry. *J Rheumatol.* 2012. doi:10.3899/jrheum.120110
50. Kasapçopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y, et al. Uveitis and anti nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatr.* 2004.
 51. Ozdogan H, Kasapçopur O, Dede H, et al. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol.* 1991.
 52. Schaller J, Bitnum S, Wedgwood RJ. Ankylosing spondylitis with childhood onset. *J Pediatr.* 1969. doi:10.1016/S0022-3476(69)80032-6
 53. Veys EM, Coigne E, Mielants H, Verbruggen A. HLA and Juvenile Chronic Polyarthritis. *Tissue Antigens.* 1976. doi:10.1111/j.1399-0039.1976.tb00553.x
 54. Ladd JR, Cassidy JT, Martel W. Juvenile ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1971. doi:10.1002/art.1780140505
 55. Edmonds J, Morris RI, Metzger AL, et al. Follow up study of juvenile chronic polyarthritis with particular reference to histocompatibility antigen W.27. *Ann Rheum Dis.* 1974. doi:10.1136/ard.33.4.289
 56. Burgos-Vargas R, Vázquez-Mellado J, Cassis N, et al. Genuine ankylosing spondylitis in children: A case-control study of patients with early definite disease according to adult onset criteria. *J Rheumatol.* 1996.
 57. Gomez KS, Raza K, Jones SD, Kennedy LG, Calin A. Juvenile onset ankylosing spondylitis - more girls than we thought? *J Rheumatol.* 1997.
 58. Calin A, Fries JF. Striking Prevalence of Ankylosing Spondylitis in Healthy W27 Positive Males and Females. *N Engl J Med.* 2010. doi:10.1056/nejm197510232931701
 59. Jimenez-Balderas FJ, Mintz G. Ankylosing spondylitis: Clinical course in women and men. *J Rheumatol.* 1993.
 60. Resnick D, Dwosh IL, Goergen TG, et al. Clinical and Radiographic Abnormalities in Ankylosing Spondylitis: A Comparison of Men and Women. *Radiology.* 1976. doi:10.1148/119.2.293
 61. Masi AT, Walsh EG. Ankylosing spondylitis integrated clinical and physiological perspectives. *Clin Exp Rheumatol.* 2003.
 62. Granfors K, Märker-Hermann E, De Keyser F, Khan MA, Veys EM, Yu DTY. The cutting edge of spondylarthropathy research in the millennium. In: *Arthritis and Rheumatism.* ; 2002. doi:10.1002/art.10041

63. Bollow M, Fischer T, Reißhauer H, et al. Quantitative analyses of sacroiliac biopsies in spondyloarthropathies: T cells and macrophages predominate in early and active sacroiliitis - Cellularity correlates with the degree of enhancement detected by magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis*. 2000. doi:10.1136/ard.59.2.135
64. Gratacós J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: A followup study. *Arthritis Rheum*. 1999. doi:10.1002/1529-0131(199911)42:11<2319::AID-ANR9>3.0.CO;2-G
65. Lange U, Jung O, Teichmann J, Neeck G. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and parathyroid hormone in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int*. 2001. doi:10.1007/s001980170013
66. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet*. 1998. doi:10.1016/S0140-6736(97)12004-9
67. Gill T, Asquith M, Rosenbaum JT, Colbert RA. The intestinal microbiome in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2015. doi:10.1097/BOR.000000000000187
68. Stoll ML. Gut microbes, immunity, and spondyloarthritis. *Clin Immunol*. 2014. doi:10.1016/j.clim.2015.05.001
69. Jacques P, van Praet L, Carron P, Van den Bosch F, Elewaut D. Pathophysiology and Role of the Gastrointestinal System in Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012. doi:10.1016/j.rdc.2012.08.012
70. Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al. Gut inflammation in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis and evolution to adult spondyloarthropathy - A prospective study. *J Rheumatol*. 1993.
71. Stoll ML, Patel AS, Punaro M, Dempsey-Robertson M. MR enterography to evaluate sub-clinical intestinal inflammation in children with spondyloarthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2012. doi:10.1186/1546-0096-10-6
72. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Cuvelier C, De Vos M. A prospective study of patients with spondyloarthropathy with special reference to HLA-B27 and to gut histology. *J Rheumatol*. 1993.
73. Mielants H, Veys EM, De Vos M, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. I. Clinical aspects. *J Rheumatol*. 1995.
74. Mielants H, Veys EM, Joos R, Noens L, Cuvelier C, De Vos M. HLA antigens in seronegative spondylarthropathies. Reactive arthritis and arthritis in ankylosing spondylitis: Relation to gut inflammation. *J Rheumatol*. 1987.

75. Jobanputra P, Choy EHS, Kingsley GH, et al. Cellular immunity to cartilage proteoglycans: Relevance to the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 1992. doi:10.1136/ard.51.8.959
76. Cameron FH, Russell PJ, Easter JF, Wakefield D, March L. Failure Of klebsiella pneumoniae antibodies to cross-react with peripheral blood mononuclear cells from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1987. doi:10.1002/art.1780300309
77. Geczy AF, Seager K, Bashir H V, de Vere-Tyndall A, Edmonds J. The role of Klebsiella in the pathogenesis of ankylosing spondylitis. II Evidence for a specific B27-associated marker on the lymphocytes of patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Immunol.* 1980.
78. Domínguez-López ML, Cancino-Díaz ME, Jiménez-Zamudio L, Granados-Arreola J, Burgos-Vargas R, García-Latorre E. Cellular immune response to Klebsiella pneumoniae antigens in patients with HLA-B27+ ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2000.
79. Tiwana H, Natt RS, Benitez-Brito R, et al. Correlation between the immune responses to collagens type I, III, IV and V and Klebsiella pneumoniae in patients with Crohn's disease and ankylosing spondylitis. *Rheumatology.* 2001. doi:10.1093/rheumatology/40.1.15
80. Ebringer A, Wilson C. HLA molecules, bacteria and autoimmunity. *J Med Microbiol.* 2000. doi:10.1099/0022-1317-49-4-305
81. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, Tang JP, Taurog JD. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human β 2m: An animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell.* 1990. doi:10.1016/0092-8674(90)90512-D
82. Breban M, Hammer RE, Richardson JA, Taurog JD. Transfer of the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats by bone marrow engraftment. *J Exp Med.* 1993.
83. Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005. doi:10.1097/01.bor.0000163447.44037.c4
84. Sieper J. Developments in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritides. *Arthritis Res Ther.* 2009. doi:10.1186/ar2562
85. Robinson PC, Brown MA. The Genetics of Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(3):539-553. doi:10.1016/j.rdc.2012.08.018
86. Brown MA. Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2009. doi:10.1097/BOR.0b013e32832b3795
87. Brown MA, Kenna T, Wordsworth BP. Genetics of ankylosing spondylitis - Insights into pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2016. doi:10.1038/nrrheum.2015.133
88. Stebbings S, Munro K, Simon MA, et al. Comparison of the faecal microflora of patients with

- ankylosing spondylitis and controls using molecular methods of analysis. *Rheumatology*. 2002. doi:10.1093/rheumatology/41.12.1395
89. Lodes MJ, Cong Y, Elson CO, et al. Bacterial flagellin is a dominant antigen in Crohn disease. *J Clin Invest*. 2004. doi:10.1172/JCI200420295
 90. Wallis D, Asaduzzaman A, Weisman M, et al. Elevated serum anti-flagellin antibodies implicate subclinical bowel inflammation in ankylosing spondylitis: An observational study. *Arthritis Res Ther*. 2013. doi:10.1186/ar4350
 91. Rosenbaum JT, Davey MP. Time for a gut check: Evidence for the hypothesis that HLA-B27 predisposes to ankylosing spondylitis by altering the microbiome. *Arthritis Rheum*. 2011. doi:10.1002/art.30558
 92. Stoll ML, Kumar R, Morrow CD, et al. Altered microbiota associated with abnormal humoral immune responses to commensal organisms in enthesitis-related arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2014. doi:10.1186/s13075-014-0486-0
 93. Shukla A, Gaur P, Aggarwal A. Effect of probiotics on clinical and immune parameters in enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Immunol*. 2016. doi:10.1111/cei.12818
 94. Aggarwal A, Sarangi AN, Gaur P, Shukla A, Aggarwal R. Gut microbiome in children with enthesitis-related arthritis in a developing country and the effect of probiotic administration. *Clin Exp Immunol*. 2017. doi:10.1111/cei.12900
 95. Horton DB, Scott FI, Haynes K, et al. Antibiotic Exposure and Juvenile Idiopathic Arthritis: A Case-Control Study. *Pediatrics*. 2015. doi:10.1542/peds.2015-0036
 96. Khare SD, Luthra HS, David CS. HLA-B27 and other predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol*. 1998. doi:10.1097/00002281-199807000-00002
 97. Salmi M, Jalkanen S. Human Leukocyte Subpopulations from Inflamed Gut Bind to Joint Vasculature Using Distinct Sets of Adhesion Molecules. *J Immunol*. 2014. doi:10.4049/jimmunol.166.7.4650
 98. Fiorillo MT, Maragno M, Butler R, Dupuis ML, Sorrentino R. CD8+ T-cell autoreactivity to an HLA-B27-restricted self-epitope correlates with ankylosing spondylitis. *J Clin Invest*. 2000. doi:10.1172/JCI9295
 99. Duchmann R, Lambert C, May E, Höhler T, Märker-Hermann E. CD4 + and CD8 + clonal T cell expansions indicate a role of antigens in ankylosing spondylitis; a study in HLA-B27 + monozygotic twins. *Clin Exp Immunol*. 2001. doi:10.1046/j.1365-2249.2001.01440.x
 100. Ramos M, López De Castro JA. HLA-B27 and the pathogenesis of spondyloarthritis. *Tissue*

Antigens. 2002. doi:10.1034/j.1399-0039.2002.600301.x

101. Braun Jür, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1995. doi:10.1002/art.1780380407
102. May E, Dorris ML, Satumtira N, et al. CD8⁺ T Cells Are Not Essential to the Pathogenesis of Arthritis or Colitis in HLA-B27 Transgenic Rats. *J Immunol*. 2014. doi:10.4049/jimmunol.170.2.1099
103. Saric T, Chang SC, Hattori A, et al. An IFN- γ -induced aminopeptidase in the ER, ERAP I, trims precursors to MHC class I-presented peptides. *Nat Immunol*. 2002. doi:10.1038/ni859
104. Nguyen TT, Chang SC, Evnouchidou I, et al. Structural basis for antigenic peptide precursor processing by the endoplasmic reticulum aminopeptidase ERAP1. *Nat Struct Mol Biol*. 2011. doi:10.1038/nsmb.2021
105. Mpakali A, Maben Z, Stern LJ, Stratikos E. Molecular pathways for antigenic peptide generation by ER aminopeptidase 1. *Molecular Immunology*. 2018.
106. Serwold T, Gonzalez F, Kim J, Jacob R, Shastri N. ERAAP customizes peptides for MHC class I molecules in the endoplasmic reticulum. *Nature*. 2002. doi:10.1038/nature01074
107. Colbert RA, Delay ML, Klenk EI, Layh-Schmitt G. From HLA-B27 to spondyloarthritis: A journey through the ER. *Immunol Rev*. 2010. doi:10.1111/j.0105-2896.2009.00865.x
108. York IA, Chang SC, Saric T, et al. The Er aminopeptidase ERAP I enhances or limits antigen presentation by trimming epitopes to 8-9 residues. *Nat Immunol*. 2002. doi:10.1038/ni860
109. DeLay ML, Turner MJ, Klenk EI, Smith JA, Sowders DP, Colbert RA. HLA-B27 misfolding and the unfolded protein response augment interleukin-23 production and are associated with Th17 activation in transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2009. doi:10.1002/art.24763
110. Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. TH-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol*. 2007. doi:10.1038/ni0407-345
111. Jandus C, Bioley G, Rivals JP, Dudler J, Speiser D, Romero P. Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides. *Arthritis Rheum*. 2008. doi:10.1002/art.23655
112. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009. doi:10.1002/art.24568
113. Singh R, Aggarwal A, Misra R. Th1/Th17 cytokine profiles in patients with reactive arthritis/undifferentiated spondyloarthropathy. *J Rheumatol*. 2007.

114. Wendling D, Cedoz J-P, Racadot E, Dumoulin G. Serum IL-17, BMP-7, and bone turnover markers in patients with ankylosing spondylitis. *Jt Bone Spine*. 2007. doi:10.1016/j.jbspin.2006.11.005
115. Hinks A, Martin P, Flynn E, et al. Subtype specific genetic associations for juvenile idiopathic arthritis: ERAP1 with the enthesitis related arthritis subtype and IL23R with juvenile psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011. doi:10.1186/ar3235
116. Chan AT, Kollnberger SD, Wedderburn LR, Bowness P. Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005. doi:10.1002/art.21395
117. Gaur P, Misra R, Aggarwal A. Natural killer cell and gamma delta T cell alterations in enthesitis related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis. *Clin Immunol*. 2015. doi:10.1016/j.clim.2015.07.012
118. Ito Y, Usui T, Kobayashi S, et al. Gamma/delta T cells are the predominant source of interleukin-17 in affected joints in collagen-induced arthritis, but not in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2009. doi:10.1002/art.24687
119. Myles A, Rahman MT, Aggarwal A. Membrane-bound toll-like receptors are overexpressed in peripheral blood and synovial fluid mononuclear cells of enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis (JIA-ERA) patients and lead to secretion of inflammatory mediators. *J Clin Immunol*. 2012. doi:10.1007/s10875-011-9640-5
120. Mahendra A, Misra R, Aggarwal A. Th1 and Th17 predominance in the enthesitis-related arthritis form of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2009. doi:10.3899/jrheum.081179
121. Weiss PF, Klink AJ, Behrens EM, et al. Enthesitis in an inception cohort of enthesitis-related arthritis. *Arthritis Care Res*. 2011. doi:10.1002/acr.20508
122. Weiss PF, Colbert RA, Xiao R, et al. Development and retrospective validation of the juvenile spondyloarthritis disease activity index. *Arthritis Care Res*. 2014;66(12):1775-1782. doi:10.1002/acr.22411
123. Gülhan B, Akkus A, Özçakar L, Besbas N, Özen S. Are MEFV mutations susceptibility factors in enthesitis-related arthritis patients in the eastern Mediterranean? *Clin Exp Rheumatol*. 2014.
124. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum*. 1984.
125. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 Subtypes Currently Known. *Curr Rheumatol Rep*. 2013. doi:10.1007/s11926-013-0362-y

126. Srivastava R, Agnihotry S, Aggarwal R, Bajpai P, Aggarwal A. HLA-B27 subtypes in the enthesitis-related arthritis category of juvenile idiopathic arthritis and ankylosing spondylitis in northern India. *Clin Exp Rheumatol*. 2015.
127. Cabral DA, Tse SML. Juvenile spondyloarthropathy. In: *A Clinician's Pearls and Myths in Rheumatology*. ; 2009. doi:10.1007/978-1-84800-934-9_6
128. Stanevicha V, Eglite J, Zavadska D, et al. HLA B27 allele types in homogeneous groups of juvenile idiopathic arthritis patients in Latvia. *Pediatr Rheumatol*. 2010. doi:10.1186/1546-0096-8-26
129. Reveille JD. Genetics of spondyloarthritis - Beyond the MHC. *Nat Rev Rheumatol*. 2012. doi:10.1038/nrrheum.2012.41
130. Lamot L, Borovecki F, Bukovac LT, et al. Aberrant expression of shared master-key genes contributes to the immunopathogenesis in patients with juvenile spondyloarthritis. *PLoS One*. 2014. doi:10.1371/journal.pone.0115416
131. Paine A, Ritchlin CT. Targeting the interleukin-23/17 axis in axial spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016. doi:10.1097/BOR.0000000000000301
132. Glatigny S, Fert I, Blaton MA, et al. Proinflammatory Th17 cells are expanded and induced by dendritic cells in spondylarthritis-prone HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2012. doi:10.1002/art.33321
133. Rosenberg AM, Petty RE. A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. *Arthritis Rheum*. 1982;25(9):1041-1047. doi:10.1002/art.1780250902
134. Hafner R. [Juvenile spondylarthritis. Retrospective study of 71 patients]. *Die Juv Spondylarthritis Retrospektive Untersuchung an 71 Patienten*. 1987.
135. Hussein A, Abdul-Khaliq H, von der Hardt H. Atypical spondyloarthritis in children: proposed diagnostic criteria. *Eur J Pediatr*. 1989. doi:10.1007/BF00441545
136. Cleary AG, Sills JA, Davidson JE, Petty RE. Revision of the proposed classification criteria for juvenile idiopathic arthritis: Durban, 1997 [5] (multiple letters). *J Rheumatol*. 2000.
137. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteres de classification des spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990.
138. Dougados M, Linden S Van Der, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991. doi:10.1002/art.1780341003
139. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, 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. doi:10.1136/ard.2009.108233
140. Rudwaleit M, Van Der Heijde D, Landewé R, 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. doi:10.1136/ard.2010.133645
 141. Boyer GS, Templin DW, Bowler A, et al. Spondyloarthropathy in the community: Clinical syndromes and disease manifestations in Alaskan Eskimo populations. *J Rheumatol*. 1999.
 142. Baek HJ, Shin KC, Lee YJ, et al. Juvenile onset ankylosing spondylitis (JAS) has less severe spinal disease course than adult onset ankylosing spondylitis (AAS): Clinical comparison between JAS and AAS in Korea. *J Rheumatol*. 2002.
 143. Mistry RR, Patro P, Agarwal V, Misra DP. Enthesitis-related arthritis : current perspectives. :19-31.
 144. Henderson LA, Zurakowski D, Angeles-Han ST, Lasky A, Rabinovich CE, Lo MS. Medication use in juvenile uveitis patients enrolled in the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry. *Pediatr Rheumatol*. 2016. doi:10.1186/s12969-016-0069-5
 145. Berntson L, Damgård M, Andersson-Gäre B, et al. HLA-B27 predicts a more extended disease with increasing age at onset in boys with Juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2008.
 146. Saraux A, Benichou J, Guillevin L, et al. Which patients with rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, or juvenile idiopathic arthritis receive TNF- α antagonists in France? The CORPUS cohort study. *Clin Exp Rheumatol*. 2015.
 147. Sherry DD, Sapp LR. Enthesalgia in childhood: Site-specific tenderness in healthy subjects and in patients with seronegative enthesopathic arthropathy. *J Rheumatol*. 2003.
 148. Bou Antoun M, Adamsbaum C, Semerano L, Koné-Paut I, Rossi-Semerano L. Clinical predictors of magnetic resonance imaging-detected sacroiliitis in children with enthesitis related arthritis. *Jt Bone Spine*. 2017. doi:10.1016/j.jbspin.2017.07.003
 149. Schumacher HR, Bardin T. The spondylarthropathies: Classification and diagnosis. Do we need new terminologies? *Baillieres Clin Rheumatol*. 1998;12(4):551-565. doi:10.1016/S0950-3579(98)80037-X
 150. Langevitz P, Livneh A, Zemer D, Shemer J, Pras M. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum*. 1997. doi:10.1016/S0049-0172(97)80007-8
 151. Ozer E, Seker D, Taner E, et al. The frequency of juvenile spondyloarthropathies in childhood familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(6):141-145.
 152. Slobodin G, Rimar D, Boulman N, et al. Enteseal involvement in systemic disorders. *Clin*

Rheumatol. 2015. doi:10.1007/s10067-015-3068-x

153. Paramarta JE, Van Der Leij C, Gofita I, et al. Peripheral joint inflammation in early onset spondyloarthritis is not specifically related to enthesitis. *Ann Rheum Dis.* 2014. doi:10.1136/annrheumdis-2012-203155
154. Balint P V., Kane D, Wilson H, McInnes IB, Sturrock RD. Ultrasonography of enthesal insertions in the lower limb in spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2002. doi:10.1136/ard.61.10.905
155. Weiss P. Diagnosis and treatment of enthesitis-related arthritis. *Adolesc Health Med Ther.* 2012. doi:10.2147/AHMT.S25872
156. Gandjbakhch F, Terslev L, Joshua F, Wakefield RJ, Naredo E, D'Agostino MA. Ultrasound in the evaluation of enthesitis: Status and perspectives. *Arthritis Res Ther.* 2011. doi:10.1186/ar3516
157. Terslev L, Naredo E, Iagnocco A, et al. Defining enthesitis in spondyloarthritis by ultrasound: Results of a delphi process and of a reliability reading exercise. *Arthritis Care Res.* 2014. doi:10.1002/acr.22191
158. Schett G, Lories RJ, D'Agostino MA, et al. Enthesitis: From pathophysiology to treatment. *Nat Rev Rheumatol.* 2017. doi:10.1038/nrrheum.2017.188
159. Gholve PA, Scher DM, Khakharia S, Widmann RF, Green DW. Osgood Schlatter syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2007. doi:10.1097/MOP.0b013e328013d8ea
160. Vreju F, Ciurea P, Rosu A. Osgood-Schlatter disease--ultrasonographic diagnostic. *Med Ultrason.* 2010.
161. Vaishya R, Azizi AT, Agarwal AK, Vijay V. Apophysitis of the Tibial Tuberosity (Osgood-Schlatter Disease): A Review. *Cureus.* 2016. doi:10.7759/cureus.780
162. Circi E, Atalay Y, Beyzadeoglu T. Treatment of Osgood–Schlatter disease: review of the literature. *Musculoskelet Surg.* 2017. doi:10.1007/s12306-017-0479-7
163. Rumsey DG, Guzman J, Rosenberg AM, et al. Characteristics and Course of Enthesitis in a Juvenile Idiopathic Arthritis Inception Cohort. *Arthritis Care Res.* 2018;70(2):303-308. doi:10.1002/acr.23256
164. Edwards JCW, Bowness P, Archer JR. Jekyll and Hyde: The transformation of HLA-B27. *Immunol Today.* 2000. doi:10.1016/S0167-5699(00)01625-X
165. Pagnini I, Savelli S, Matucci-Cerinic M, Fonda C, Cimaz R, Simonini G. Early predictors of juvenile sacroiliitis in enthesitis-related arthritis. *J Rheumatol.* 2010. doi:10.3899/jrheum.100090

166. Oen K, Duffy CNM, Tse SML, et al. Early outcomes and improvement of patients with juvenile idiopathic arthritis enrolled in a canadian multicenter inception cohort. *Arthritis Care Res.* 2010. doi:10.1002/acr.20044
167. Bowyer S. Hip contracture as the presenting sign in children with HLA-B27 arthritis. *J Rheumatol.* 1995.
168. Álvarez-Madrid C, Merino R, De Inocencio J, García-Consuegra J. Tarsitis as an initial manifestation of juvenile spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009.
169. Burgos-Vargas R, Naranjo A, Castillo J, Katona G. Ankylosing spondylitis in the Mexican mestizo: patterns of disease according to age at onset. *J Rheumatol.* 1989.
170. Burgos-Vargas R, Clark P. Axial involvement in the seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome and its progression to ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 1989.
171. Burgos-Vargas R, Zquez-Mellado JV. The early clinical recognition of juvenile-onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1995. doi:10.1002/art.1780380618
172. Cabral DA, Oen KG, Petty RE. SEA syndrome revisited: A longterm followup of children with a syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy. *J Rheumatol.* 1992.
173. Flatø B, Hoffmann-Vold AM, Reiff A, Førre Ø, Lien G, Vinje O. Long-term outcome and prognostic factors in enthesitis-related arthritis: A case-control study. *Arthritis Rheum.* 2006. doi:10.1002/art.22181
174. Minden K, Niewerth M, Listing J, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002. doi:10.1002/art.10444
175. Stoll ML, Bhore R, Dempsey-Robertson M, Punaro M. Spondyloarthritis in a pediatric population: Risk factors for sacroiliitis. *J Rheumatol.* 2010;37(11):2402-2408. doi:10.3899/jrheum.100014
176. Flatø B, Smerdel A, Johnston V, et al. The influence of patient characteristics, disease variables, and HLA alleles on the development of radiographically evident sacroiliitis in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2002. doi:10.1002/art.10146
177. Sen ES, Ramanan A V. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017. doi:10.1016/j.berh.2018.01.002
178. Pichi F, Carrai P, Lowder C. Uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. In: *Practical Management of Pediatric Ocular Disorders and Strabismus: A Case-Based Approach.* ; 2016. doi:10.1007/978-1-4939-2745-6_22
179. Constantin T, Foeldvari I, Anton J, et al. Consensus-based recommendations for the

- management of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: The SHARE initiative. *Ann Rheum Dis*. 2018. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213131
180. Semeraro F, Arcidiacono B, Nascimbeni G, Angi M, Parolini B, Costagliola C. Anti-TNF therapy for juvenile idiopathic arthritis-related uveitis. *Drug Des Devel Ther*. 2014. doi:10.2147/DDDT.S54207
181. Schmeling H, Horneff G. Etanercept and uveitis in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2005. doi:10.1093/rheumatology/keh658
182. Del Giudice E, Dilillo A, Tromba L, et al. Aortic, carotid intima-media thickness and flow-mediated dilation as markers of early atherosclerosis in a cohort of pediatric patients with rheumatic diseases. *Clin Rheumatol*. 2018. doi:10.1007/s10067-017-3705-7
183. Anderson JH, Anderson KR, Aulie HA, et al. Juvenile idiopathic arthritis and future risk for cardiovascular disease: a multicenter study. *Scand J Rheumatol*. 2016. doi:10.3109/03009742.2015.1126345
184. LaSalle SP, Deodhar AA. Appropriate management of axial spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2007. doi:10.1007/s11926-007-0060-8
185. Colbert RA. Classification of juvenile spondyloarthritis: Enthesitis-related arthritis and beyond. *Nat Rev Rheumatol*. 2010. doi:10.1038/nrrheum.2010.103
186. Jariwala M, Burgos-Vargas R. Juvenile spondyloarthropathies. *Pediatr Rheumatol A Clin Viewp*. 2016;229-246. doi:10.1007/978-981-10-1750-6_19
187. Poddubnyy D, Rudwaleit M. Early Spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(2):387-403. doi:10.1016/j.rdc.2012.04.007
188. El Maghraoui A, Bensabbah R, Bahiri R, Bezza A, Guedira N, Hajjaj-Hassouni N. Cervical spine involvement in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2003. doi:10.1007/s10067-002-0681-2
189. Vaisy M, Gizzi L, Petzke F, Consmüller T, Pflingsten M, Falla D. Measurement of Lumbar Spine Functional Movement in Low Back Pain. *Clin J Pain*. 2015. doi:10.1097/AJP.000000000000190
190. Macrae IF, Wright V. Measurement of back movement. *Ann Rheum Dis*. 1969. doi:10.1136/ard.28.6.584
191. Moll JM, Wright V. Normal range of spinal mobility. An objective clinical study. *Ann Rheum Dis*. 1971. doi:10.1136/ard.30.4.381
192. Ritchlin C, McGonagle D. Etiology and pathogenesis of psoriatic arthritis. In: *Rheumatology: Sixth Edition*. ; 2014. doi:10.1016/B978-0-323-09138-1.00121-2

193. Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, et al. Psoriatic arthritis in children. *Arthritis Rheum.* 1989. doi:10.1002/anr.1780320810
194. Helliwell PS. Relationship of psoriatic arthritis with the other spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2004. doi:10.1097/01.bor.0000129717.19777.9d
195. Ravelli A, Consolaro A, Schiappapietra B, Martini A. The conundrum of juvenile psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015.
196. Höhler T, Märker-Hermann E. Psoriatic arthritis: Clinical aspects, genetics, and the role of T cells. *Curr Opin Rheumatol.* 2001. doi:10.1097/00002281-200107000-00005
197. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: Development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006. doi:10.1002/art.21972
198. Salek SS, Pradeep A, Guly C, Ramanan A V., Rosenbaum JT. Uveitis and Juvenile Psoriatic Arthritis or Psoriasis. *Am J Ophthalmol.* 2018. doi:10.1016/j.ajo.2017.10.018
199. Rosenbaum JT. Uveitis in spondyloarthritis including psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis, and inflammatory bowel disease. *Clin Rheumatol.* 2015. doi:10.1007/s10067-015-2960-8
200. Paiva ES, Macaluso DC, Edwards A, Rosenbaum JT. Characterisation of uveitis in patients with psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2000. doi:10.1136/ard.59.1.67
201. Egeberg A, Khalid U, Gislason GH, Mallbris L, Skov L, Hansen PR. Association of psoriatic disease with Uveitis: A danish nationwide cohort study. *JAMA Dermatology.* 2015. doi:10.1001/jamadermatol.2015.1986
202. Taylor WJ, Robinson PC. Classification criteria: Peripheral spondyloarthropathy and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013. doi:10.1007/s11926-013-0317-3
203. Congi L, Roussou E. Clinical application of the CASPAR criteria for psoriatic arthritis compared to other existing criteria. *Clin Exp Rheumatol.* 2010.
204. Tillett W, Costa L, Jadon D, et al. The Classification for Psoriatic Arthritis (CASPAR) criteria - A retrospective feasibility, sensitivity, and specificity study. *J Rheumatol.* 2012. doi:10.3899/jrheum.110845
205. Coates LC, Conaghan PG, Emery P, et al. Sensitivity and specificity of the classification of psoriatic arthritis criteria in early psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2012. doi:10.1002/art.34536
206. Rudwaleit M, Taylor WJ. Classification criteria for psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis/axial spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010. doi:10.1016/j.berh.2010.05.007

207. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M. Spondyloarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: Prevalence and HLA association. *J Rheumatol*. 2000.
208. Queiro R, Maiz O, Intxausti J, et al. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: A clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2000. doi:10.1007/s100670070003
209. Arvikar SL, Fisher MC. Inflammatory bowel disease associated arthropathy. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2011. doi:10.1007/s12178-011-9085-8
210. Costantino F, Talpin A, Said-Nahal R, et al. Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: Results of the GAZEL cohort. *Ann Rheum Dis*. 2015. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204436
211. Carter JD, Inman RD. Chlamydia-induced reactive arthritis: Hidden in plain sight? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011. doi:10.1016/j.berh.2011.05.001
212. Hughes RA, Keat AC. Reiter's syndrome and reactive arthritis: A current view. *Semin Arthritis Rheum*. 1994. doi:10.1016/0049-0172(94)90075-2
213. Sieper J, Rudwaleit M, Braun J, Van Der Heijde D. Diagnosing reactive arthritis: Role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. *Arthritis Rheum*. 2002. doi:10.1002/art.504
214. Morris D, Inman RD. Reactive arthritis: Developments and challenges in diagnosis and treatment. *Curr Rheumatol Rep*. 2012. doi:10.1007/s11926-012-0280-4
215. Wright V. Seronegative polyarthritis. a unified concept. *Arthritis Rheum*. 1978;21(6):619-633. doi:10.1002/art.1780210603
216. Van Tubergen A, Weber U. Diagnosis and classification in spondyloarthritis: Identifying a chameleon. *Nat Rev Rheumatol*. 2012. doi:10.1038/nrrheum.2012.33
217. Deodhar A, Strand V, Kay J, Braun J. The term "non-radiographic axial spondyloarthritis" is much more important to classify than to diagnose patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208852
218. Braun A, Gnann H, Saracbası E, et al. Optimizing the identification of patients with axial spondyloarthritis in primary care-the case for a two-step strategy combining the most relevant clinical items with HLA B27. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013. doi:10.1093/rheumatology/ket115
219. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the German spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis Rheum*. 2009;60(3):717-727. doi:10.1002/art.24483

220. Sieper J, Rudwaleit M. How early should ankylosing spondylitis be treated with tumour necrosis factor blockers? In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. ; 2005. doi:10.1136/ard.2005.042432
221. Rudwaleit M, Schwarzlose S, Hilgert ES, Listing J, Braun J, Sieper J. MRI in predicting a major clinical response to anti-tumour necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2008. doi:10.1136/ard.2007.073098
222. Chen HA, Chen CH, Liao HT, et al. Clinical, functional, and radiographic differences among juvenile-onset, adult-onset, and late-onset ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2012. doi:10.3899/jrheum.111031
223. Eastmond CJ, Rajah SM, Tovey D, Wright V. Seronegative pauciarticular arthritis and HLA B27. *Ann Rheum Dis*. 1980;39(3):231-234. doi:10.1136/ard.39.3.231
224. Duba AS, Mathew SD. The Seronegative Spondyloarthropathies. *Prim Care - Clin Off Pract*. 2018. doi:10.1016/j.pop.2018.02.005
225. Weissman BN. *Imaging of Arthritis and Metabolic Bone Disease*.; 2009. doi:10.1016/B978-0-323-04177-5.X0001-8
226. Jaremko JL, Liu L, Winn NJ, Ellsworth JE, Lambert RGW. Diagnostic utility of magnetic resonance imaging and radiography in juvenile spondyloarthritis: Evaluation of the sacroiliac joints in controls and affected subjects. *J Rheumatol*. 2014. doi:10.3899/jrheum.131064
227. Lin C, MacKenzie JD, Courtier JL, Gu JT, Milojevic D. Magnetic resonance imaging findings in juvenile spondyloarthropathy and effects of treatment observed on subsequent imaging. *Pediatr Rheumatol*. 2014. doi:10.1186/1546-0096-12-25
228. D. P. Improving diagnosis of ankylosing spondylitis and spondyloarthritis in general. *Int J Clin Rheumatol*. 2011. doi:10.2217/ijr.11.54
229. Sudół-Szopińska I, Gietka P, Znajdek M, et al. Imaging of juvenile spondyloarthritis. Part I: Classifications and radiographs. *J Ultrason*. 2017. doi:10.15557/JoU.2017.0025
230. Sudół-Szopińska I, Eshed I, Jans L, Herregods N, Teh J, Vojinovic J. Classifications and imaging of juvenile spondyloarthritis. *J Ultrason*. 2018. doi:10.15557/JoU.2018.0033
231. Robinson PC, Sengupta R, Siebert S. Non-Radiographic Axial Spondyloarthritis (nr-axSpA): Advances in Classification, Imaging and Therapy. *Rheumatol Ther*. 2019;6(2):165-177. doi:10.1007/s40744-019-0146-6
232. Braun J, Bollow M, Eggens U, König H, Distler A, Sieper J. Use of dynamic magnetic resonance imaging with fast imaging in the detection of early and advanced sacroiliitis in spondylarthropathy patients. *Arthritis Rheum*. 1994. doi:10.1002/art.1780370709
233. Rudwaleit M, Jurik AG, Hermann KGA, et al. 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. doi:10.1136/ard.2009.110767
234. Yilmaz MH, Ozbayrak M, Kasapcopur O, Kurugoglu S, Kanberoglu K. Pelvic MRI findings of juvenile-onset ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol.* 2010;29(9):1007-1013. doi:10.1007/s10067-010-1514-3
235. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008. doi:10.1002/art.24024
236. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, et al. Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early inflammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1721-1727. doi:10.1136/ard.2008.097931
237. Baraliakos X, Hermann KGA, Landewé R, et al. Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance imaging: A comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. *Ann Rheum Dis.* 2005. doi:10.1136/ard.2004.031609
238. Hermann KGA, Landewé RBM, Braun J, Van Der Heijde DMFM. Magnetic resonance imaging of inflammatory lesions in the spine in ankylosing spondylitis clinical trials: Is paramagnetic contrast medium necessary? In: *Journal of Rheumatology.* ; 2005.
239. Madsen KB, Egund N, Jurik AG. Grading of inflammatory disease activity in the sacroiliac joints with magnetic resonance imaging: Comparison between short-tau inversion recovery and gadolinium contrast-enhanced sequences. *J Rheumatol.* 2010. doi:10.3899/jrheum.090519
240. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: Why radiologists should be concerned. *Am J Roentgenol.* 2007. doi:10.2214/AJR.06.1094
241. Bennett AN, Marzo-Ortega H, Rehman A, Emery P, McGonagle D. The evidence for whole-spine MRI in the assessment of axial spondyloarthropathy. *Rheumatology.* 2010. doi:10.1093/rheumatology/kep427
242. Bennett AN, Rehman A, Hensor EMA, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. Evaluation of the diagnostic utility of spinal magnetic resonance imaging in axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009. doi:10.1002/art.24493
243. Bennett AN, Rehman A, Hensor EMA, Marzo-Ortega H, Emery P, McGonagle D. The fatty Romanus lesion: A non-inflammatory spinal MRI lesion specific for axial spondyloarthropathy. *Ann Rheum Dis.* 2010. doi:10.1136/ard.2009.112094

244. Maksymowych WP, Chiowchanwisawakit P, Clare T, Pedersen SJ, Østergaard M, Lambert RGW. Inflammatory lesions of the spine on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis evidence of a relationship between inflammation and new bone formation. *Arthritis Rheum.* 2009. doi:10.1002/art.24132
245. Treitl M, Korner M, Becker-Gaab C, et al. Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in patients treated for ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2008.
246. Rennie WJ, Dhillon SS, Conner-Spady B, Maksymowych WP, Lambert RGW. Magnetic resonance imaging assessment of spinal inflammation in ankylosing spondylitis: Standard clinical protocols may omit inflammatory lesions in thoracic vertebrae. *Arthritis Care Res.* 2009. doi:10.1002/art.24561
247. Baraliakos X, Landewé R, Hermann KG, et al. Inflammation in ankylosing spondylitis: A systematic description of the extent and frequency of acute spinal changes using magnetic resonance imaging. *Ann Rheum Dis.* 2005. doi:10.1136/ard.2004.029298
248. Maksymowych WP, Crowther SM, Dhillon SS, Conner-Spady B, Lambert RGW. Systematic assessment of inflammation by magnetic resonance imaging in the posterior elements of the spine in ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res.* 2010. doi:10.1002/acr.20007
249. Darwish AF, Ismael FM, Ell-Laban A, Hamed A, Kader MA, Osman A. Implementation of musculoskeletal ultrasonography in detection of early juvenile idiopathic arthritis. *Eur J Radiol Open.* 2016. doi:10.1016/j.ejro.2016.11.001
250. Janow GL, Panghaal V, Trinh A, Badger D, Levin TL, Ilowite NT. Detection of active disease in juvenile idiopathic arthritis: Sensitivity and specificity of the physical examination vs ultrasound. *J Rheumatol.* 2011. doi:10.3899/jrheum.110360
251. Shenoy S, Aggarwal A. Sonologic enthesitis in children with enthesitis-related arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016.
252. Dincer U, Cakar E, Kiralp MZ, Dursun H. Diagnosis delay in patients with ankylosing spondylitis: Possible reasons and proposals for new diagnostic criteria. *Clin Rheumatol.* 2008. doi:10.1007/s10067-007-0727-6
253. Sieper J, Rudwaleit M. Early referral recommendations for ankylosing spondylitis (including pre-radiographic and radiographic forms) in primary care. *Ann Rheum Dis.* 2005. doi:10.1136/ard.2004.028753
254. Seo MR, Baek HL, Yoon HH, et al. Delayed diagnosis is linked to worse outcomes and unfavourable treatment responses in patients with axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2015. doi:10.1007/s10067-014-2768-y
255. Alshryda S, Wright J. Differentiating between septic arthritis and transient synovitis of the hip in

- children: An evidence-based clinical prediction algorithm. In: *Classic Papers in Orthopaedics.* ; 2014. doi:10.1007/978-1-4471-5451-8_156
256. Lehman TJA, Hanson V, Kornreich H, Peters RS, Schwabe AD. HLA-B27-Negative Sacroiliitis: A Manifestation of Familial Mediterranean Fever in Childhood. *Pediatrics.* 2013. doi:10.1542/peds.61.3.423
257. Leroux J, Abu Amara S, Lechevallier J. Legg-Calvé-Perthes disease. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2018. doi:10.1016/j.otsr.2017.04.012
258. Banerjee P, McLean CR. Femoroacetabular impingement: A review of diagnosis and management. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2011. doi:10.1007/s12178-011-9073-z
259. Hegazi MO, Micu MC. Fibromyalgia. In: *Comorbidity in Rheumatic Diseases.* ; 2017. doi:10.1007/978-3-319-59963-2_11
260. Bal A, Eksioğlu E, Gülec B, et al. Effectiveness of corticosteroid injection in adhesive capsulitis. *Clin Rehabil.* 2008. doi:10.1177/0269215508086179
261. É. T. Current therapeutics for spondyloarthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(16):2469-2477. doi:10.1517/14656566.2011.604313 LK
<http://rd8hp6du2b.search.serialssolutions.com?sid=EMBASE&issn=14656566&id=doi:10.1517%2F14656566.2011.604313&atitle=Current+therapeutics+for+spondyloarthritis&stitle=Expert+Opin.+Pharmacother.&title=Expert+Opinion+on+Pharmacotherapy&volume=12&issue=16&spage=2469&epage=2477&aulast=Toussirot&aufirst=%C3%89ric&auinit=%C3%89.&aufull=Toussirot+%C3%89.&coden=EOPHF&isbn=&pages=2469-2477&date=2011&auinit1=%C3%89&auinitm=>
262. Tugal-Tutkun I, Ayrancı Ö, Kasapcopur Ö, Kir N. Retrospective analysis of children with uveitis treated with infliximab. *J AAPOS.* 2008. doi:10.1016/j.jaapos.2008.08.007
263. Lerman MA, Rabinovich CE. The Future Is Now: Biologics for Non-Infectious Pediatric Anterior Uveitis. *Pediatr Drugs.* 2015. doi:10.1007/s40272-015-0128-2
264. S. S, S. B, E. B, et al. Evaluation of long term safety and indications of biologic agents in juvenile rheumatic diseases: A single center experience in Turkey. *Pediatr Rheumatol.* 2017. doi:10.1186/s12969-017-0186-9
265. D. A, A. A, S. B, et al. The frequency of infections in patients with juvenile idiopathic arthritis on biologic agents: One year prospective study. *Pediatr Rheumatol.* 2017. doi:10.1186/s12969-017-0186-9
266. Barut K, Şahin S, Adrovic A, et al. Tuberculin skin test response in patients with juvenile idiopathic arthritis on anti-tnf therapy. *Turkish J Med Sci.* 2018. doi:10.3906/sag-1710-190

267. Kilic O, Kasapcopur O, Camcioglu Y, Cokugras H, Arisoy N, Akcakaya N. Is it safe to use anti-TNF- α agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease? *Rheumatol Int*. 2012. doi:10.1007/s00296-011-2030-8
268. Duffy CM. Measurement of Health Status, Functional Status, and Quality of Life in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis: Clinical Science for the Pediatrician. *Rheum Dis Clin North Am*. 2007. doi:10.1016/j.rdc.2007.07.003
269. Tse SML, Burgos-Vargas R, Colbert RA. Juvenile spondyloarthritis treatment recommendations. In: *American Journal of the Medical Sciences*. ; 2012. doi:10.1097/MAJ.0b013e3182514043
270. Makay B, Gücenmez ÖA, Ünsal E. Inactive disease in enthesitis-related arthritis: Association of increased body mass index. *J Rheumatol*. 2016. doi:10.3899/jrheum.151208
271. Stone M, Warren RW, Bruckel J, Cooper D, Cortinovis D, Inman RD. Juvenile-onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Care Res*. 2005;53(3):445-451. doi:10.1002/art.21174
272. Berntson L, Nordal E, Aalto K, et al. HLA-B27 predicts a more chronic disease course in an 8-year followup cohort of patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol*. 2013. doi:10.3899/jrheum.121257
273. Ozdogan H, Ruperto N, Kasapcopur O, et al. The Turkish version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2001.
274. Machado P, Van Der Heijde D. How to measure disease activity in axial spondyloarthritis? *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(4):339-345. doi:10.1097/BOR.0b013e3283470f23
275. Zochling J. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Sp. *Arthritis Care Res*. 2011;63(SUPPL. 11). doi:10.1002/acr.20575
276. Erdem CZ, Sarikaya S, Erdem LO, Ozdolap S, Gundogdu S. MR imaging features of foot involvement in ankylosing spondylitis. *Eur J Radiol*. 2005. doi:10.1016/j.ejrad.2004.03.013
277. Weiss PF, Colbert RA. Radiography versus magnetic resonance imaging (mri) in juvenile spondyloarthritis: Is the mr image everything? *J Rheumatol*. 2014. doi:10.3899/jrheum.140212
278. Orr KE, Andronikou S, Bramham MJ, Holjar-Erlc I, Menegotto F, Ramanan A V. Magnetic resonance imaging of sacroiliitis in children: frequency of findings and interobserver reliability. *Pediatr Radiol*. 2018;48(11):1621-1628. doi:10.1007/s00247-018-4185-x

279. Heuft-Dorenbosch L, Spoorenberg A, Van Tubergen A, et al. Assessment of enthesitis in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2003. doi:10.1136/ard.62.2.127
280. Strand V, Singh JA. Evaluation and Management of the Patient With Suspected Inflammatory Spine Disease. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(4):555-564. doi:10.1016/j.mayocp.2016.12.008
281. Adrovic A, Barut K, Sahin S, Kasapcopur O. PEDIATRIC RHEUMATOLOGY (M STOLL, GUEST SECTION EDITOR) Juvenile Spondyloarthropathies. *Curr Rheumatol Rep*. 1926. doi:10.1007/s11926-016-0603-y
282. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Bennett AN. Magnetic resonance imaging in spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(4):381-387. doi:10.1097/BOR.0b013e328339381e
283. Gerdan V, Akar S, Solmaz D, et al. Initial diagnosis of lumbar disc herniation is associated with a delay in diagnosis of ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2012;39(10):1996-1999. doi:10.3899/jrheum.120106
284. Hugel B, Burgos-Vargas R, Inman RD, et al. Long-term outcome of anti-tumour necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondyloarthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014.
285. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, Sieper J, Braun J. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2014. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202698
286. Haroon N, Inman RD, Leach TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 2013. doi:10.1002/art.38070

EKLER

EK 1 – Klinik çalışma formu

Tarih:

EİA - JUVENİL SPONDİLOARTROPATİ ÇALIŞMA FORMU

ADI SOYADI:

DOĞUM TARİHİ:

CİNSİYET:

DOSYA NO:

TELEFON:

ADRES:

HASTALIK BAŞLANGIÇ YAŞI:

BAŞVURU TARİHİ/TANI YAŞI:

ANAMNEZ:

Ailede romatolojik hastalık (psöriazis, SpA):

Ailede HLA-B27 (+) hastalık:

İlk şikayet:

1) Bel ağrısı

>3 ay:

Sinsi başlangıç:

Aktiviteyle düzelmeye:

Gece ağrı:

2) Değişken kalça ağrısı:

3) Sabah tutukluğu > 15 dk

4) Entezit bölgelerinde ağrı:

Aschilles

Plantar fasya

Tuberositas tibia

Diğer:

FİZİK MUAYENE:

Boy:

Tartı:

Sistemik bulgular (ateş, döküntü, LAP,HSM...):

Aktif entezit sayısı:

Aktif eklem sayısı ve tutulum yerleri:

Palpasyonla sakroiliak hassasiyet:

Kalça artriti:

Metatarsal eklem artriti:

FABER:

Modifiye Schober (<4 cm):

Lateral spinal fleksiyon:

Lomber lordozun kaybı:

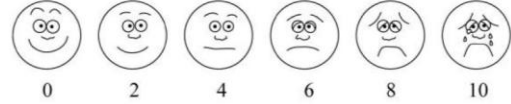
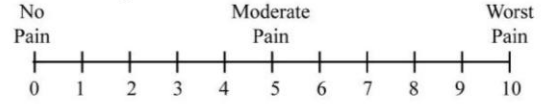
Üveit:

Daktilit/onikoliz/pitting:

Yangısal bağırsak hastalığı:

1-Aile- hasta görsel analog skalaları:

• Ağrı:



• BASDAI:

• BASFI:

2-JSpA hastalık aktivite skoru:

3-Hekim toplam iyilik değerlendirmesi:

LABORATUAR:

BK: neut:

lenf:

Hb: Hct:

MCV:

plt:

Üre/Kreatinin:

AST/ALT:

T.prot/Alb:

CRP:

ESH:

TİT:

RF IgM:

ANA/anti-dsDNA:

C3/C4:

HLA-B27:

RADYOLOJİ:

1- Direkt grafi (sakroiliitin derecesi):

2- Eklem USG (entezite yönelik):

3- Pelvik MRI:

- ✓ Kemik iliği ödemi:
- ✓ Erozyon:
- ✓ Skleroz:
- ✓ Sakroiliak eklem enteziti:
- ✓ Kalça enteziti:
- ✓ Kapsülit:

TEDAVİ:

Kullandığı ilaçlar (NSAID, DMARD, anti-TNF...):

Klinik yanıt (özellikle NSAID cevabı):

Varsa yan etki:

EK 2 – BASDAI formu

Adı-Soyadı:

Tarih:

BASDAI

Geçtiğimiz hafta ile ilgili olarak aşağıdaki her soruya yanıtınızı göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

ÖRNEK:



1. Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?



2. Ankilozan spondilite bağlı boyun, sırt, bel veya kalça ağrılarınızın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



3. Boyun, sırt, bel ve kalçalarınız dışındaki diğer eklemlerinizdeki ağrı / şişliğin düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



4. Dokunmaya veya basya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



5. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuzun düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız?



6. Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



TOPLAM : I _ I _ I , I _ I

EK 3 – BASFI formu









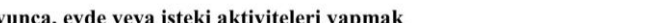

Adı-Soyadı:

Tarih:

BASFI (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeks)

Geçtiğimiz hafta süresince, aşağıdaki aktivitelerin her birindeki beceri düzeyinizi göstermek için, her bir çizgi üzerine lütfen bir işaret koyunuz.

** Yardımcı araç, bir iş veya hareketi yapmanız için size yardımcı olan alettir.

1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek
0 10
| |
Kolay  Mümkün Değil
2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek
0 10
| |
Kolay  Mümkün Değil
3. Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak
0 10
| |
Kolay  Mümkün Değil
4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak
0 10
| |
Kolay  Mümkün Değil
5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak
0 10
| |
Kolay  Mümkün Değil
6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak
0 10
| |
Kolay  Mümkün Değil
7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak
0 10
| |
Kolay  Mümkün Değil
8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak
0 10
| |
Kolay  Mümkün Değil
9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)
0 10
| |
Kolay  Mümkün Değil
10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak
0 10
| |
Kolay  Mümkün Değil

TOPLAM: I _ I _ I , I _ I

EK 4 – JSPADAI değerlendirme formu

Juvenil Spondiloartrit hastalık aktivite indeks skorlaması:

Bulgu	Skor
Aktif eklem sayısı - max. 10 adet	0 eklem – 0 1-2 eklem – 0.5 >2 eklem – 1
Aktif entezit sayısı - max. 10 adet	0 entezit – 0 1-2 entezit – 0.5 >2 entezit – 1
Ağrı – geçen hafta olan VAS a göre derecelendirilmiş.	0 = 0 1-4 = 0.5 5-10=1
ESH veya CRP	Normal – 0 Normalin 1-2 katı – 0.5 Normalin >2 katı - 1
Sabah tutukluğu - >15 dk	Yok - 0 Var – 1
Klinik sakroiliit – muayenede hassasiyet, FABER pozitifliği, inflamatuvar bel ağrısından en az ikisi olacak	Yok - 0 Var – 1
Üveit	Yok - 0 Var – 1
Bel mobilitesi – modifiye Schober <20 cm	Normal – 0 Kısıtlı – 1
Skor aralığı	0-8