

**T.C.**  
**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ**  
**CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. ÖZGÜR KASAPÇOPUR**

**JÜVENİL SPONDİLOARTROPATİLER İÇİN YENİ TANI  
ÖLÇÜTLERİNİN GELİŞTİRİLMESİ**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi**

**Dr. METİN SEZEN**

**İstanbul 2014**

# İÇİNDEKİLER

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| İÇİNDEKİLER.....         | ii  |
| ÖNSÖZ.....               | iii |
| KISALTMALAR .....        | iv  |
| TABLolar.....            | vi  |
| GİRİŞ .....              | 1   |
| GENEL BİLGİLER.....      | 3   |
| GEREÇ ve YÖNTEMLER ..... | 41  |
| BULGULAR .....           | 44  |
| TARTIŞMA .....           | 52  |
| SONUÇLAR .....           | 58  |
| ÖZET.....                | 59  |
| ABSTRACT .....           | 61  |
| KAYNAKLAR.....           | 63  |

## ÖNSÖZ

Tıp eğitimimde ve asistanlık eğitimim süresince, her konuda bilgi ve deneyimleriyle yol gösterici olan, tezimin planlanması ve yapım aşamasında yakın desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR' a,

Tezimin klinik çalışmaları süresince bilgi ve birikimleriyle her zaman bana destek olan Uzm. Dr. Kenan BARUT ve Uzm. Dr. Aida KOKA 'ya,

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

İstatistiksel analizlerin yapılmasında destek olan GATA Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Cengizhan AÇIKEL' e,

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım fedakâr doktor arkadaşlarıma ve tüm çocuk kliniği çalışanlarına,

Tüm hayatım boyunca bana her zaman destek olan anneme, babama,

Varlıklarıyla hayatıma anlam katan oğlum Mert Selman, kızım Deniz ve sevgili eşim Sebahat' e

Teşekkür ederim.

Dr. METİN SEZEN

## KISALTMALAR

|       |                                                         |
|-------|---------------------------------------------------------|
| AAA   | Ailesel Akdeniz Ateşı                                   |
| ACR   | Amerikan Romatoloji Birliği                             |
| ANA   | Anti Nükleer Antikor                                    |
| ASAS  | Assessment of Spondylo Arthritis international Society  |
| CHAQ  | Childhood Healthcare Assessment Questionnaire           |
| CRP   | C Reaktif Protein                                       |
| EBV   | Ebstein Barr Virüs                                      |
| E A   | Entezit İlişkili Artrit                                 |
| EULAR | Avrupa Romatizma İle Savaş Ligi                         |
| HLA   | Human Leukocyte Antigens (İnsan Lökosit Antijenleri)    |
| ILAR  | Uluslararası Romatizma İle Savaş Ligi                   |
| EB A  | Enflamatuvar Barsak hastalıkları ile ilişkili Artritler |
| JAS   | Jüvenil Ankilozan Spondilit                             |
| J A   | Jüvenil İdyopatik Artrit                                |
| JKA   | Jüvenil Kronik Artrit                                   |
| JP A  | Jüvenil Psöriatik Artrit                                |
| JSPA  | Jüvenil Spondiloartropati                               |

|              |                                                  |
|--------------|--------------------------------------------------|
| <b>JRA</b>   | <b>Jüvenil Romatoid Artrit</b>                   |
| <b>MAS</b>   | <b>Makrofaj Aktivasyon Sendromu</b>              |
| <b>NSAEİ</b> | <b>Non Steroid Antienflamatuvar İlaç</b>         |
| <b>RF</b>    | <b>Romatoid Faktör</b>                           |
| <b>SEA</b>   | <b>Seronegatif Entesopati Artropati Sendromu</b> |
| <b>SİE</b>   | <b>Sakroiliyak eklem</b>                         |
| <b>SPA</b>   | <b>Spondiloartropati</b>                         |
| <b>TNF</b>   | <b>Tümör Nekrotizan Faktör</b>                   |
| <b>uSPA</b>  | <b>Sınıflandırılmayan Spondiloartropati</b>      |

## **TABLÖLAR**

**Tablo II-a** -AS için Modifiye New York Sınıflama Ölçütü (1984)

**Tablo II-b** -Amor ölçütleri

**Tablo II-c** -Jüvenil idyopatik artritte sınıflama ve tanılandırma

**Tablo IV-a** -Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

**Tablo IV-b** -Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları

**Tablo IV-c** -Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri

**Tablo IV-d** -Ölçüt gruplarının değişkenlerinin olasılık oranları (odds ratio)

**Tablo IV-e** -Tanı ölçütlerinin etkinlik değerlendirilmesi

EK 1 – Klinik çalışma formu

## GİRİŞ

Spondiloartropati (SpA), omurgayı ve/veya sakroiliak eklemleri etkileyen, benzer bulguların farklı alt tiplerde görüldüğü, bir grup enflamatuvar artriti kapsamaktadır. Bu grubun genel örneği ankilozan spondilittir (AS) (1).

Ankilozan spondilit nüfusun %0,2-0,8'sini etkileyen kronik, enflamatuvar romatizmal bir hastalıktır (1). Genellikle 20-30'lu yaşlarda ortaya çıkmasına karşın çocukluk çağında da ortaya çıkabilir. Jüvenil ankilozan spondilit (JAS) bulguları 16 yaş öncesi başlar ve devamında sakroiliite ve spinal tutulumla ilerleyebilir. Beyaz ırkta AS hastaları arasında JAS prevalansı %9-21 arasında değişmektedir (2). Jüvenil ve erişkin başlangıçlı spondiloartropatiler, özellikle AS, birçok açıdan farklı bulgular göstermektedir. Değişikliklerin çoğunluğu başvuru bulgularından oluşur. Erişkinler daha çok aksiyel bulgularla başvururken, çocuklar ve ergenler periferik artrit ve entezit ile başvurmaktadır. Ayrıca; ilk bulgulardan 5-10 yıl sonra aksiyel bulgular oluşabilmektedir. AS jüvenil başlangıçlı hastalarda daha ağır seyretmektedir; daha çok kalça protezi gerekmektedir, fonksiyonel kapasiteleri daha kötü ve daha yüksek hastalık aktivitesi göstergesi olan BASFI skoru (Bath Ankilozan Spondilit Fonksiyonel İndeksi) sergilemektedir. Ayrıca JAS hastaları yetişkin AS hastalarına göre bulgular başladıktan çok daha uzun süre sonra tanı almaktadır veya yanlış tanı alarak jüvenil idiyopatik artrit' in (JIA) diğer alt tiplerine dahil edilmektedir (3-8).

Spondiloartropati olan çocuk ve yetişkinlerin ankilozan spondilite (AS) ilerlemeleri öngörülemez. Yetişkin SpA' dan farklı olarak, Jüvenil SpA' da başlangıçta aksiyel tutulum (omurga ve sakroiliak eklem) nadirdir ve genellikle asimetrik alt ekstremitte artrit ve enteziti ile kendisini göstermektedir. Bu nedenle, Jüvenil SpA için spondiloartropatilerin erken ya da belirlenmemiş şekli denmektedir. Bu hastalık çocukluk artritinin yaygın bir şeklidir ve AS' ye ilerleme riski yüksektir, bu nedenle

erken tanı konulması ve tedavi başlanması geri dönüşümsüz evre olan ankilozan spondilit gelişmesini önlemede son derece önemlidir (9-12).

Jüvenil SpA grubu hastalıklar; jüvenil ankilozan spondilit (JAS), reaktif artritler ve Reiter sendromu (ReA), enflamatuar barsak hastalıkları ile ilişkili artritler (İBİA), psoriyatik artrit (PsA) ve erken ya da henüz sınıflandırılmayan artropatilerdir (uSpA) (2, 9-12).

Çocuklarda spondilartropatilerin erken tanılandırılması için, seronegatif entezopati ve artropati sendromu ölçütleri (SEACr) (13), Garmisch- Partenkirchen ölçütleri (G-PCr) (14), atipik spondiloartropati ölçütleri (ASCr) (15), İLAR' ın (uluslararası romatizma ile savaş ligi) EİA (entezitle ilişkili artrit ) ölçütü (16), daha çok yetişkinlerde tanı amaçlı kullanılan Amor ölçütleri (A-Cr) (17) ve European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) (18) ölçütleri önerilmiştir. Son yıllarda ise Assessment of Spondylo Arthritis international Society (ASAS) sınıflandırma ölçütleri (19,20) yetişkinlerde önerilmiş ve bununda çocuklarda kullanabileceği belirtilmiştir (9,11). Yapılan tüm çalışmalarda ve özellikle grubumuzun yaptığı çalışmalarda bu ölçütlerin çocukluk çağı spondiloartropatilerini erken tanılandırmada ve ayırıcı tanıda yetersiz olduğu kanıtlanmıştır(9,11,12). Bundan ötürü, bu çalışmada daha önce jüvenil spondiloartropatiler için tanımlanmış tanı ölçütlerinin karşılaştırılması, tanı koydurabilirliklerinin sınanması ve JSpA'lar için yeni tanı ölçütlerinin geliştirilmesi amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### Jüvenil Spondiloartropatiler

Uzun yıllar romatoid artrit ve ankilozan spondilit erişkinlerde aynı hastalık olarak değerlendirilmiştir. Ancak; romatoid faktörün (RF) ve daha sonra HLA B27' nin rolünün ortaya konulması ile bunların farklı patogeneze sahip ayrı hastalıklar olduğu kabul edilmiştir (3,10,21-25). Bu duruma paralel olarak çocuklarda da juvenil spondiloartropatilerin (JSpA) önemli bir kısmı, eskiden juvenil kronik artrit (JKA) ya da juvenil romatoid artrit (JRA) başlığı altında, özellikle de geç başlangıçlı oligoartiküler, tip II oligoartiküler JRA ve/veya seronegatif poliartiküler JKA alt gruplarında değerlendirilmiştir. Bu karışıklık, çocuklarda erişkinlerden farklı olarak, SpA' ları erken dönemde ayırt etmenin güç olmasından kaynaklanmaktadır (3,10,21-25). Daha sonra ILAR sınıflandırma ölçütleri içerisinde juvenil idiyopatik artrit ve entezitle ilişkili artrit tanımlanması ile bu hastalıklar EİA başlığı altında incelenmeye başlamıştır (16). Son yıllarda juvenil SpA'ları genel JİA tanımı altından kurtarmak ve kendi alt gruplarını oluşturmak için yoğun çalışmalar yapılmaktadır.

Jüvenil SpA; 16 yaş altındaki çocuklarda, özellikle alt ekstremit ve aksiyel eklemlerde artrit, entezit yapan ve HLA B27 ile yakın ilişkisi olan seronegatif enflamatuvar bir grup hastalığı kapsar (9-11). Ortak özellikleri arasında özellikle erkek çocuklarda görülmeleri, 6 yaşından sonra daha sık ortaya çıkmaları, akut ön üveit varlığı ve pozitif aile hikâyesi sayılabilir (3,9-11,21-25). Bunlar, juvenil ankilozan spondilit, reaktif artrit ve Reiter sendromu, enflamatuvar barsak hastalıkları ile ilişkili artrit, sedef artrit ve erken ya da henüz sınıflandırılmayan atipik sendromlardır (2, 3, 9 -12). Bu son başlık altında ise seronegatif entezopati ve artropati (SEA) sendromu, ankilozan tarsit, HLA B27 ile ilişkili izole daktilit bulunmaktadır. Görüldüğü gibi juvenil SpA bir ucunda izole enflamatuvar tutulumların, diğer ucunda ise yapısal değişikliklerle giden tipik hastalıkların yer aldığı geniş bir spektrumdur. Hastalığın ilk dönemlerinde

SpA gibi düşünölen ancak; tam olarak tanımlanamayan bir hasta zaman içinde ölçütleri doldurup kesin bir forma, örneğın ankilozan spondilite dönüşebilir (12, 14, 25-28).

Bu hastalıkları spondiloartropati ana başlığında birleştirmenin çeşitli nedenleri vardır:

1. Aksiyel iskeletin eklemlerinin enflamasyonu ve enteziti bu gruptaki hastalıklarda en önemli klinik özellik iken, bu semptomlar; diğer kronik artritlerde daha az sıklıkta gözlenmektedir.
  2. Jüvenil SpA' lı çocukların akrabalarında genellikle AS, psoriyatik artrit, enflamatuvar barsak hastalığı ve daha az sıklıkla reaktif artrite sahiptir ve bu ailelerde yüksek sıklıkla HLA B27 pozitifdir.
  3. Bu gruptaki hastalıklar değişik ekstraartiküler özellikleri paylaşmaktadır. Genellikle üveit bu grup hastaların hepsinde görülür. Psoriyazisin ve reaktif artritın deri bulguları birbirinden ayırt edilemeyebilir.
  4. RF ve diğer otoantikörler nadiren pozitifdir, ayrıca spondiloartropati grubunun her üyesi diğerlerinden farklılık gösterir.
- Tüm bu belirteçler; spondiloartropati grubu hastalıkları JİA' nın diğer alt tiplerinden ve diğer bağ dokusu hastalıklarından ayıran önemli karakteristik özellikleri paylaşır (3, 9, 11, 12).

## **Tarihçe**

Çocukluk spondilartropatileri terimi ilk olarak 1976 yılında Wright ve Moll tarafından tanımlanan kronik artrit ve romatoid faktörün bulunmaması ile ilgili tanımlamalarından uyarlanmıştır(29). Daha sonraki dönemlerde ise; seronegatiflik ve kronik periferik eklem artritine ilave olarak omurga eklemlerinin artrit, entezit ve HLA B27 ile ilişkili olan artropatiler için seronegatif spondiloartropati terimi kullanılmaya başlanmıştır.

## **İnsidans ve Prevalans**

Jüvenil spondiloartropati insidansı Kanada'da 100.000 çocukta 1.4 ile 2.1, ABD'de ise 2 olarak bildirilmiştir. Amerika, Kanada, İngiltere' nin ulusal pediatrik romatoloji

hasta kayıtlarının incelenmesi ile çocuk romatoloji hastaları arasında JAS oranı %1-7 arasında hesaplanmıştır. Hırvatistan'da yapılan bir araştırmada 1264 çocuk romatoloji hastasından 103' ü (%8.2) ESSG tanı ölçütlerine göre JSpA tanısı almıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 1082 juvenil idyopatik artritli çocuktan %10,6' sında EİA olduğu bildirilmiştir (30,31,32,33). JSpA' nın diğer çocuk çağı kronik artritleri ile ayırımında, farkındalığın artması; bu kategorideki enflamatuvar artritli çocukları doğru tanılandırmada yardımcı olacaktır.

Yetişkin AS hastaları içinde juvenil başlangıçlı AS oranı %8.64 ile %21 arasında değişmektedir (1,33). Ülkemizde yapılan bir çalışmada; 322 AS hastasının %13.4' ünde bulgular 16 yaş öncesi başlamıştır (34). Çeşitli etnik ve ırksal gruplar arasında AS nin görülme sıklığı geniş şekilde değişmektedir. Carter ve meslektaşları Modifiye New York (mNY) Ölçütlerini kullanarak ve sakroiliyak artrit radyolojik kanıtını da dahil ederek, Kuzey Avrupa kökenli Amerika' lılarda prevalansı 129/100.000 oranında saptamışlardır. Ayrıca; bu çalışmada AS' nin insidansının zamanla değişmediğini göstermişlerdir (35). Başka bir çalışmada ise HLA B27 antijeninin prevalansı ve HLA B27 pozitif popülasyonda sakroiliyak artrit prevalansı temel alınarak AS' nin prevalansı %0.86 ila %1 arasında saptanmış olup, en yüksek AS prevalansı HLA B27 pozitif olgular arasında bulunmuştur (1,36).

### **Başlangıç Yaşı**

JAS daha küçük çocukların rapor edildiği örnekler olmasına rağmen genellikle geç çocukluk ve adolesan döneminde başlar. Bir çalışmada; EİA' lı 115 çocuk arasında ortalama tanı koyma zamanı 11.7 yıl (2.1-17.6) olarak saptanmıştır (33). Kasapçopur ve ark. çalışmasında 62 JSpA tanılı çocukta, ortalama hastalık başlangıç yaşı 9.52 tanı koyma yaşı ise 12,1 olarak saptanmıştır (12).

### **Cinsiyet Oranı**

Jüvenil AS ve genel olarak JSpA erkeklerde kızlara göre daha fazla görülür. JAS tanılı 247 çocukta yapılan bir değerlendirmede erkek/kadın oranı 7/1 dir (14, 37-40). Başka bir çalışmada EİA' lı çocuklarda erkek kız oranı 3.4/1 olarak gözlenmiştir (25).

Grubumuzun 2005 yılında yaptığı çalışmada ise JSpA olarak değerlendirilen 62 hastada erkek/kadın oranı 3.4/1 bulunmuştur (12). İngiltere’de National Anklosing Spondylitis Society’ nin üyeleriyle yapılan bir anket çalışmasında erkek kadın oranı 2.7/1 bulunmuştur. JAS ve EİA’ nın HLA B27 ile kuvvetli ilişkisi, ayrıca erkek ve kadınlarda eşit olarak dağılımı, JAS ve EİA’ nın kızlarda erkekler kadar yaygın olması gerektiğini düşündürmektedir. HLA B27 pozitif yetişkin asemptomatik olguların radyografik olarak incelemesinde; sakroiliak artrit kadınlarda erkekler kadar sık olduğu bulunmuştur (41-44). Buna rağmen 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.

### **Coğrafi ve Irksal Dağılım**

Ankilozan spondilit insidansı Afrika kökenli Amerika’ lılarda ve Japon’ larda düşük; Pasifik Kanada’nın Haiti yerlilerinde ise yüksek bulunmuştur. Bu popülasyonlardaki HLA B27 sıklığı AS sıklığına paraleldir. Fakat bu durum sadece HLA B27 ile açıklanamaz; çünkü AS hastası olan Afrika kökenli Amerika’ lıların yalnızca %50’ sinde ve AS hastası olan Japonların %90’ ında HLA B27 pozitifliği görülmektedir.(45-49). Jüvenil AS, Kanada toplumunda Avrupa kökenli çocuklarda diğer kökenlere göre iki kat sık görülmektedir (33).

### **Etyoloji ve Patogenez**

JSpA nın nedeni bilinmemektedir. Bu hastalıkların klinik, genetik ve epidemiyolojik benzerlikleri ve reaktif artrit gibi enterik ve genitoüriner yol enfeksiyonlarının tekikleyici rolü olduğu hastalıklar hiçbir kanıtlanmamasına rağmen enfeksiyöz patolojinin rolü olduğunu düşündürmektedir. Hiç bir organizmanın eklemlerden izole edilememesine rağmen, çevresel uyaranla oluşan, antijenlere karşı gelişen, enlamatuar antikor yanıtı olduğu düşünülmektedir (50,51).

Hastalığın HLA-B27 ile kuvvetli ilişkisi, genetik olarak yönlendirilmiş mekanizmanın, patogenezin merkezinde olduğunu düşündürmektedir (52-56).

Transgenik teknoloji kullanılarak deney hayvanlarında SpA geliştirilmiştir. HLA B27 ve  $\beta$ 2 mikroglobulin taşıyan transgenik fareler SpA' lere benzer bir klinik tablo göstermişlerdir. Bunlar sakroiliit, entezit, artrit, cilt ve tırnak lezyonları, oküler enflamasyon, kardiyak enflamasyon, GİS ve genitoüriner sistemde enflamasyon olarak sayılabilir. Ayrıca HLA B27 pozitif farelerin germ-free çevrede klinik olarak hastalık geliştirmedikleri, fakat; normal çevrede bakteriye maruz kalanlarda SpA klinik bulguları geliştiği görülmüştür. Bu da genetik ve çevresel faktörler arasındaki ilişkinin SpA gelişiminde önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir (57-60).

HLA B27'nin hastalık patogenezinin mekanizması birçok tartışmanın konusudur. Klas 1 MHC molekülü olarak HLA-B27'nin rolü endojen peptitleri CD8+ lenfositlerdeki T hücre reseptörüne sunmaktır. HLA B27 molekül ve peptitlerinin mikrobial antijen ile amino asit sekansları paylaştığı gösterilmiştir ve bundan dolayı CD8+ T hücreleri veya çarpaz reaksiyon veren antikorlar için hedef haline gelirler (53,56).

İnsanlarda inflamatuvar bağırsak hastalığı, HLA-B27 ve sakroileit arasında kuvvetli bir bağlantı vardır. HLA B27 ile Klebsiellanın gastrointestinal izolasyonunun, AS'li yetişkinlerdeki ilişkisi, tam olarak aydınlatılamamıştır (50,51, 60,61). Mielans ve meslektaşları spondiloartropatili adolösanlardaki inflamatuvar barsak değişiklikleri varlığının spondilit ile gastrointestinal traktın inflamasyonu arasındaki ilişkiyi desteklediğini tanımlamışlardır (62,63,64).

HLA-B27'nin ağır zincirinin endoplazmik retikulumda yanlış katlanması inflamatuvar yanıtı provoke edebilir (65,66).

HLA-B27'nin ağır zincirlerinin katlanması diğer HLA antijenlerinden çok daha yavaştır. Sonuçta bu molekül endoplazmik retikulumda yıkılır. Yersinia enterocolitica ve Salmonella enteritidis gibi bakterilerin B27 molekülünün yüzey ekspresyonunun hafifletici etkisi fare hücrelerinde gösterilmiş fakat insan fibroblast veya lenfositlerinde gösterilmemiştir. Bazı araştırmacılar, HLA B27 eksprese eden hücrelerin bakteriyel invazyonu normal olmasına rağmen, etkilenmiş hücredeki organizmaların öldürülmesinin, infektif organizmaların konakta kalıcı olmasına yol açtığını göstermişlerdir(67-73).

Entezitin patogenezi, ERA ve JAS' daki karakteristik anormallik, Benjamin ve McGonagle tarafından yoğun şekilde incelenmiştir. CD8+ ve CD14+ hücrelerini içeren enflamatuvar infiltrasyon; subkondral kemiğin entezit alanlarında kemik absorpsiyonu ve yeni kemik formasyonu yapmaktadır. Tümör nekroz faktor-alfa (TNF-alfa) messenger RNA etkilenmiş kemikte artmıştır. T hücre aktivasyon markırı olan CD2R JAS ve JRA' lı hastalarda yüksek seviyede eksprese edilmiştir. Tip 1 T hücre helper(Th1) yanıtı lenfositik ve mononükleer hücre infiltrasyonlarında incelenmiştir. Sinovyal membran hücreleri diğer JIA tiplerine sahip çocuklarda da benzer şekilde TNF-alfa, TNF-beta ve TNF reseptörleri eksprese etmişlerdir (74-77).

### **Genetik Temel**

Yapılan çalışmalar ve SpA' lı çocukların ebeveynlerinde de AS sıklığının fazla bulunması; ailesel geçiş olabileceğini düşündürmektedir. Ansell ve meslektaşlarının yapmış olduğu çalışmada artriti olan 12 monozigotik ikizin 6' sında HLA B27 pozitif saptanmıştır (79). Ankilozan spondilitli ailelerde yapılan çalışmada; AS' nin %20 oranında otozomal dominant olarak ailesel geçiş yaptığını gösterilmiştir (80). HLA B27 pozitiflerin AS geçirme riski tam olarak bilinmemesine rağmen, epidemiyolojik çalışmalar AS' li akrabaları olanlarda 10 ile 20 kat daha fazla ve AS' li ana babaları olanlarda; 50 ila 80 kat daha fazla spondilit geçirme riski olduğunu göstermiştir (81,82).

HLA B27 heterozigot anne babanın AS hastası erkek çocuk sahip olma riski yaklaşık %5 ila %10 arasındadır. (çocuk da B27 pozitif ise %20, çocuk B27 negatif ise sıfıra yakındır) , JAS' lı kız çocuk sahip olma riski daha düşüktür (82). İlk doğan çocukta risk artadabilir artmayadabilir (83).

JAS ile HLA B27 arasındaki ilişki çocuklarda yetişkinlerde olduğu gibi kuvvetlidir. JAS' lı 247 çocukta HLA B27 %91' inde pozitif saptanmıştır(37-39). Homozigot HLA B27'nin juvenil başlangıçlı AS'den sorumlu olma bir çalışmadaki verilerle uyuşmadı ve bu hastalığın şiddetinin genetik olarak belirlenmesi fikri çözümlenmemiş olarak kaldı (84-86).

Ankilozan spondilitte, genetik açıdan en güçlü ilişkili faktör HLA B27 dir ve genetik riskde en büyük payı taşımaktadır (%15-%60) (82,87). Buna rağmen başka genetik

faktörlerde şüphesiz mevcuttur. Van der Lindenn ve meslektaşları HLA B27 pozitif popülasyonun %5' inin AS geliştirdiğini bulmuşlardır (81). Zıt olarak AS' li akrabaları olan HLAB27 pozitif kişilerin yaklaşık %20' si benzer bir hastalık geçirmektedir, bu durum HLA B27 dışındaki genetik faktörlerinde bu hastalıkların predispozisyonuna katkıda bulunduğunu göstermektedir.

Jüvenil AS hastalarında HLA B27 dışında diğer çocukluk kronik artritleriyle ilişkisi paylaşılan HLA A2 artışı da vardır (88). Woodrow meta-analiz kullanarak HLA A2 pozitif hastalarda spondiloartritin rölatif riskinin 1.72 olduğunu hesaplamıştır (89). HLA B27 pozitif AS' li hastalarda HLA A28 de artmış sıklıkla saptanmaktadır, bu durum HLA A28' inde hastalığın oluşumda etkisi olabileceğini düşündürmektedir (90,91). HLA B60 ise HLA B27' nin varlığından bağımsız olarak AS' li yetişkinlerde yüksek bulunmuştur(92,93). Bir çalışmada TNF geninin promotor bölgesinde a-308 polimorfizminin B27' den bağımsız şekilde AS ile ilişkili olduğunu iddia etmiştir (94). İnterlökin 1 reseptör antagonisti genindeki polimorfizminde ankilozan spondilit ile ilişkisi gösterilmiştir (95).

Jüvenil AS tanılı Meksikalı çocuklarda HLA DRBB1\*08' in sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (96). Maksymowych ve meslektaşları üveitli yetişkin ve jüvenil başlangıçlı AS hastalarında LMP2A alelinin sıklığını üveiti olmayanlara göre iki kat daha yüksek bulmuşlardır (odds ratio 2.51) (97). Ploski ve meslektaşları B\*4001,DRB1\*08,DPB1\*0301 fenotipinin JAS' lı hastalarda HLA B27 pozitif kontrol grubuna veya AS'li yetişkinler göre artmış olduğunu rapor etmişlerdir (98) .

## **Laboratuar Bulguları**

JSpA' lar de akut faz değişkenleri genelde yüksektir. Sedimentasyon yüksekliği, CRP pozitifliği, lökositoz, nötrofili, trombositoz görülebilir, ancak bunların normal olduğu vakalarda vardır. Bunun yanında kronik hastalık anemisi de olabilir. HLA B27 pozitifliği önemli bir laboratuar bulgusudur, ANA ve RF negatifliği de büyük oranda görülür fakat pozitif vakalarda vardır (3,10,11,12)

## **Klinik Bulgular**

JSpA klinik bulguları erişkin SPA' lerinden belirgin olarak farklıdır. JSpA' lerde görülebilecek olan klinik bulguların oldukça değişken ve farklı karakterlerde olması hastalığın ortaya çıkış şeklini de etkiler. JSpA' ler klinik bulgularına göre iki farklı başlık altında incelenir (3,10,11,12,22,23,24). Birinci grupta yer alan erken ya da sınıflandırılmayan JSpA dir. Bu grup spondiloartropati klinik bulgularını düşündüren fakat tam bir spondiloartropati kliniğine dönüşmemiş olan JSpA olgularını içerir. İkinci grubu ise kesin JSpA hastaları oluşturmaktadır. Bu grupta Jüvenil ankilozan spondilit (JAS), enflamatuvar barsak hastalıklarına ikincil JSpA, jüvenil psoriyatik artrit (JPsA) ve reaktif artrit (Reiter Sendromu) (ReA) yer almaktadır (3,10,11,12,22,23,24). Aşağıda söz konusu hastalıkların klinik bulguları gözden geçirilecektir.

### **Sınıflandırılmayan spondiloartropatiler:**

Çocukluk çağı spondiloartropatilerini; hastalığın başlangıcında tanımak ve diğer kronik artritlerden ayırt edebilmek oldukça zordur. Özellikle sakroiliyak ve spinal tutulumun olmadığı dönemde hastalarda entezopati ve periferik eklem tutulumu ön plandadır (3,10,11,12,22,23,24). Bu gruptaki hastaların büyük çoğunluğu başlangıçta bundan ötürü JIA tanısı alabilmektedir. Buna bağlı olarak bu grupta yer alan hastaların tanılandırılmaları ve sınıflandırılmaları özellikle son 20 yıl içinde pediatrik romatolojinin önemli tartışma konularından birisini oluşturmuştur. Bu grupta yer alan hastaların tanımlanması amacı ile Tip II oligoartiküler JRA, geç başlangıçlı jüvenile kronik artrit, seronegatif entezopati ve artropati sendromu, HLA B27 ile birlikte olan artropati ve entezitle ilişkili artrit (16) tanımları önerilmişse de en uygun tanım erken (undifferentiated, sınıflandırılmayan) JSpA tanımıdır.

Hastalık çoğunlukla erkek çocuklarda görülür ve 6 yaşından sonra ortaya çıkar. Bu grupta yer alan çocukların en önemli özellikleri RF ve ANA' larının negatif olması, entezopatilerinin ve alt ekstremitte artrit ya da artraljilerinin bulunmasıdır. Hastaların yaklaşık %60-80' inda HLA B27 pozitif olarak saptanır (3,9,10,11,12,21,22,23,24) .

Entezopati, tendonların kemiğe yapışma noktalarının enflamasyonudur. En çok aşı tendonu etkilenir. Kalkaneus alt ucunda (topuk diken), tibial tuberositasda, ramus pubislerde de sık olarak entezopati gelişir. Çocuklarda çoğunlukla topuk ağrısı ya da ilgili tendon bölgesinde belirginleşen ağrı ve duyarlılık ile ortaya çıkar. Entezopati varlığı akla öncelikle SpA' ları getirir ancak; diğer JIA' lilerde de görülebilir (3,9,10,11,12,21,22,23,24). Ayrıca, ailesel akdeniz ateşinin (AAA) seyri sırasında da hastaların bir kısmında entezopati ve erken JSpA kliniği gözlenebilmektedir (99). Entezopati görüntüleme yöntemleri ile de gösterilebilir, erken dönemde ultrasonografi ve MR (manyetik rezonans görüntüleme), geç dönemde ise direk radyografi faydalı olabilir.

Bu grup hastalarda görülebilen eklem tutulumu çoğunlukla alt ekstremiteye yerleşen, asimetrik ve oligoartiküler tiptedir. Hastalarda artrit ortaya çıkışını ateşli hastalıklar ya da travma provoke edebilir. Hastalık başlangıcında alt ekstremiteye yerleşen, uzun süren artralji de klinik tabloya eşlik edebilir. En sık kalça eklemlerinde artrit görülür. Ayrıca sıklıkla ayak bileği ve diz eklemleri de tutulabilir. Nadiren üst ekstremitelerde artritide olabilir. Oligoartiküler JIA' den ayıran en önemli farkı ise kalça ekleminin de çok sık olarak etkilenebilmesidir. Eklem tutulumu NSAİ ilaçlara hızla yanıt verir. Artropati yineler tarzda sürebilir ve bazen de uzun süren tam ya da parsiyel remisyonlar olabilir. Eklemlerde sekel oluşma oranı JIA' ya göre oldukça azdır. Aksiyel iskelet sistem tutulumu çok nadirdir. Öncül bulgu olarak bel hareketlerinde kısıtlanma, gece ağrısı ve sabah katılığı görülebilmektedir. Nadiren sakroiliit, lomber ve servikal vertebra tutulumu gözlenir (3,10,11,12,22,23,24).

Hastalığın gidişini etkileyen en önemli gösterge HLA B27 pozitifliğidir. HLA B27 pozitif olan olgularda ankilozan spondilite dönüşme oranı oldukça yüksektir ve hastalık sık sık yinelemeler ile sürer (25-27,100).

Hastalık başlangıcında EiA' ya da benzer tanı alan hastaların % 90' ının hastalık başlangıcından 10 yıl sonra ankilozan spondilite dönüştükleri iki farklı çalışma ile gösterilmiştir. İlkinde 1982'de SEA sendromunun tanımlandığı 39 olgu ortalama 11 yıl sonra değerlendirilmiş ve bunların 36' sında ankilozan spondilit geliştiği gösterilmiştir (27). Benzer verileri Meksika' lı araştırmacılar da göstermişlerdir(100). Bundan ötürü

EİA' nın aslında jüvenil spondilartropatilerin erken dönemi olduğunu savunan ve bu grup hastalıkların JİA başlığı altında değil de spondilitler içinde değerlendirilmesini öneren araştırmacılar da vardır (3, 9, 10, 11, 12, 22 ).

Akut semptomatik üveit entezitle ilişkili artrit hastaların yaklaşık %10-20' sinde görülür, özellikle HLA B27 pozitif olan grupta ortaya çıkma ihtimali daha fazladır (101). Üveit akut, ağrılı ve fotofobik iritis, sklera ve konjonktivanın belirgin kızarıklığı ile karakterizedir. Üveit tek taraflı ve ataklar halinde belirginleşebilir. Hatta iskelet yakınmalarından önce kendini gösterebilir (102). Yani akut, tekrarlayıcı, bazen tek taraflı olabilen ön üveit durumunda gelişebilecek spondilit ve alt ekstremitelerin asimetrik büyük eklem artritii akılda tutulmalıdır.

### **Jüvenil ankilozan spondilit**

Jüvenil ankilozan spondilit (JAS) JSpA' lerin prototipik hastalığıdır. JAS' de genellikle 10 yaşın üzerinde başlar ve erkek çocuklarda belirgin olarak artmış sıklıkla (1/7) görülür. Hastalıkta özellikle aksiyel ve periferik eklem tutulumu ön plandadır. Hastalıkta enflamatuar bel ağrısı ve özellikle sabahları belirginleşen bel tutulumu ön plandadır. JAS' ın HLA B27 pozitifliği, ANA, RF negatifliği de JAS' in belirgin laboratuar bulgularıdır (3,10,11,12,22-26).

JAS görülme sıklığı JİA' ya göre daha nadirdir; toplumda görülme sıklığı 12-33/100.000 olarak bildirilmektedir. Hastalığın dağılımı belirgin bir ırksal ve coğrafik farklılıklar gösterir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde daha sıktır. Bunun nedeni daha önce değindiğimiz gibi büyük bir olasılıkla gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyonların yaygın olması ve geçirilen birçok enfeksiyonun da hastalığın etyopatogenezinde tetik çekici rol oynamasıdır. HLA B27 ye bağlı olan genetik geçiş oldukça belirgindir (3,10,22).

Hastalığın klinik bulguları oldukça değişkendir. Eklem bulguları kronik bir seyir göstermekle birlikte, başlangıçta akut ve septik bir olayı taklit edebilir. Tam klinik tablonun oturması uzun bir zaman dilimini alabilir. JAS' de görülen periferik artropati de en sık alt ekstremitayı ve büyük eklemleri tutar. Kalça ve omuzlar da tutulabilir.

Eklem tutulumu çoğunlukla oligoartikülerdir. Aksiyel iskelet sistem tutulumu çoğunlukla sakroiliak eklemlerin asemptomatik tutulumu ile başlar, daha sonra lumbodorsal 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 (depren dede). Servikal vertebra tutulumu nadiren görülür (3,9,10,21-24).

Hastalığın en önemli eklem tutulumu sakroiliit' dir. Sakroiliit' in çocuklarda gösterilmesinde erken dönemde direkt AP pelvis grafi yararlı olmamaktadır. Hem radyasyon maruziyeti, hemde akut dönemde değişiklikleri saptamadaki yetersizlik ve değerlendirene göre sonucun değişkenlik göstermesi kullanımını kısıtlar. İlk radyolojik bulgular hastalık başladıktan seneler sonra gözlenebilir. En erken değişiklikler sakroiliak eklemden subkondral kemik dokunun kortikal marjininin düzensizleşmesi, erozyon ve sklerozudur. Erozyon ilerledikçe eklem aralığı genişler, ardından fibrozis ve ankiloz eklem aralığını doldurur.

Omurgadaki hasarın antero-posterior/lateral lomber ve lateral servikal grafiyle, kalça ve sakroiliyak eklem (SİE)' lerdeki hasarın pelvis grafisiyle değerlendirilebilir. Sakroiliak eklem tutulumu için New York evreleme sistemi kullanılır (103).

Grade 1: Şüpheli

Grade 2: Erozyon ve skleroz bulguları

Grade 3: Erozyon, skleroz ve erken ankiloz

Grade 4: Total ankiloz

En yararlı olan inceleme pelvisin magnetik rezonans görüntülenmesidir. MR enflamasyonun en sensitif uyarıcısı olabilecek hem sakroiliak hem de omurgadaki erken değişiklikleri tanımlar. Spesifik hastalarda erken tanı koymak ve tedaviyi belirlemede son derece önemlidir. Yetişkinlerdeki çalışmalar entezit, kapsülit, sinovit de gösterilebilmesine rağmen MR' da görülen kemik iliği ödemi ve osteoitin aktif sakroileitin en önemli belirtici olduğunu göstermiştir. MR hem akut değişikliklerde hassas olması hemde kronik hastalarda alevlenmeyi gösterebilmesi açısından son derece önemlidir (3,9,105). Radyasyon maruziyeti olmaması özellikle çocuklarda

avantaj sağlar. Maliyetin yüksek oluşu ve özellikle küçük çocuklarda genel anestezi gereksinimi dezavantajlarıdır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ortalama yaşı 12,2 yıl olan, bulguları 12 aydır devam eden 11 JSpA hastası incelemiştir. AS için modifiye New York ölçütlerini dolduran hastaların SİE' leri hem düz grafi hem MR ile değerlendirilmiştir. Hastaların hepsinde düz grafiler normal bulunurken MR' da SİE tutulumu saptanmıştır (104). Bilgisayarlı tomografide sakroiliitin gösterilmesinde yararlı bir yöntemdir ancak yoğun radyasyon maruziyeti nedeniyle çocuklarda tercih edilmez.

Hastalığın tanısında bel hareketlerinin ölçümü de çok önemlidir. Bel hareket ölçümü için çeşitli yöntemler önerilmiş olsa da en çok kullanılan Schober yöntemidir. Sağlıklı çocuklarda Schober testinin 4 cm' in üzerinde olması gerekmektedir. Ayrıca hastalarda göğüs ekspansiyonu ve el-parmak zemin aralığı da ölçülmelidir (106).

JAS önemli klinik bulgularından birisi de tüm JSpA' erde olduğu gibi entezopatidir. Entezopati; özellikle büyük eklemler çevresindeki tendonların yapışma noktalarında yerleşmiştir. Ayak bileği çevresinde hem entezopatinin hem de artropatinin olduğu durumlarda tablo ankilozan tarsit olarak adlandırılır. Bu oldukça ağrılı bir klinik tablodur. Tarsit JSpA ayırıcı tanısında oldukça önemli bir klinik bulgudur, JİA' da görülmez (3,9,11,12).

Hastalığın eklem dışı bulgularını konstitüsyonel 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 genellikle sekel bırakmaz (3,10).

### **Jüvenil psoriyatik artrit**

Jüvenil psoriyatik artrit (JPsa) psoriyazise (sedef) ikincil olarak ortaya çıkan 16 yaşın altında görülen, daktilit, tırnak üzerinde yeniklerle birlikte olan ve aile öyküsünün pozitif olduğu bir artropatidir. JPsa' in yalnız periferik atropati ile giden tipinin JİA başlığı altında incelenebileceği de önerilmektedir. Genellikle 9-12 yaşları arasında başlar ve kız çocuklarında erkeklere oranla biraz daha sık görülür (3/2). Bazı

olgularda önce eklem tutulumu, bazılarında ise deri bulguları ortaya çıkar. Nadiren bu bulgular eş zamanlı olarak belirir. JPsA' de farklı eklem tutulum özellikleri vardır,

- a) Özellikle alt taraf büyük eklemleri tutan asimetrik oligoartrit,
- b) seropozitif romatoid artrite benzer simetrik ufak eklem tutulumu,
- c) 'sosis parmak' olarak nitelenen el ve ayaklarda bazı parmakların tümüyle şiştiği form (daktilit),
- d) daha az sıklıkta görülen sakroiliak ve omurgayı tutan form,
- e) nadiren ileri derecede destrüksiyonla giden 'arthritis mutilans' gözlenir (10,22,107-109) .

Hastalığın en önemli klinik bulgularından birisi olan daktilittir. Etkilenen parmakta tırnaklarda çukurcuklar görülür (nail pitting). Bazı hastalarda ise sero-pozitif poliaritiküler JİA' dakine benzer simetrik poliartrit ile karşımıza gelebilir. Hastaların bir bölümünde ise sakroiliit ve spondilit tipi tutulum olabilir. Sakroiliit genellikle tek taraflıdır. Jüvenil psoriyatik artritte aksiyel tutulum erişkinlere oranla daha azdır ve yaşamlarının daha ileri dönemlerinde ortaya çıkar. Erişkinlerden bir farkı da artroplasti gerektiren kalça tutulumunun çocuklarda daha fazla olmasıdır (10,22,107-109).

Sedefin deri bulguları bazen çok belirgin ve yaygın olabilir. Ancak bazı olgularda özellikle aramak gerekebilir. Tipik olarak sedef plakları eklemlerin ekstansör yüzlerine, saçlı deriye, umbilikal çukura, perineye yerleşir. Tırnaklardaki sedef bulguları da oldukça tipiktir. Yüksük tırnak görünümü, subungal hiperkeratoz, onikoliz gibi değişiklikler artrit ile seyreden sedef olgularında %60 oranında görülmesine karşılık, artrit olmayanlarda % 30-40 kadardır (10,22,107-109).

Kronik anterior üveit, JPsA' da %17 oranında görülmekte ve bunların %60-70' inde ANA pozitif olarak bulunmaktadır. O nedenle 3-6 ay aralarla biyomikroskopla göz muayenesi yapılması gerekmektedir (10,22,107-109).

JPsA' in en önemli klinik bulgularından birisi tırnaklar üzerinde oluşan 'yüksük tırnak' diye tanımlanan nokta tarzındaki yenikleridir. Hastalarda kronik anterior üveit, perikardit, mitral valv prolapsusu, enflamatuvar barsak hastalığı, kronik tekrarlayan

multifokal osteomyelit, pustülosis palmoplantaris ve amiloidoz görülebileceği de bildirilmiştir (10,22,107-109).

### **Enflamatuar barsak hastalıklarına ikincil spondiloartropati**

Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit gibi enflamatuar barsak hastalıklarına ikincil olarak oluşan, süregen, enflamatuar artropatilerdir. Enflamatuar barsak hastalığı olan çocukların, 7% ile 21% de artropatide görülmektedir. JSpA' lerin ortalama %5' ini oluşturmaktadırlar. Eklem tutulumu aktif barsak hastalığının başlangıcını izleyerek ve genellikle 10 yaşından sonra ortaya çıkar. Hastalık cins farkı göstermez. Başlangıçta periferik eklem tutulumu olur, bunu izleyerek sakroiliak eklemler ve aksiyel iskelet sistemi de tutulur. Eklem tutulumu, çoğunlukla alt ekstremiteye yerleşen ve oligoartiküler tipte olmasına karşın nadirdir. Çoğunlukla bu olgularda HLA B27 negatiftir. Hastalığın ağırlığı barsak tutulumuna bağlı olarak gelişir (10,23,24,110,111)

### **Reaktif artrit ve Reiter sendromu**

Reaktif artrit (ReA) özellikle HLA B27 pozitif çocuklarda geçirilen enterik ve genitoüriner enfeksiyonları izleyerek ortaya çıkan bir klinik tablodur. Bu klinik tabloya en sık bakteriyel, viral ve parazitik ajanlar yol açmaktadır. En sık yol açan bakteriler ise; shigella, salmonella, yersinya, kamblibakter ve klamidya türü bakterilerdir. ReA' in artrit, üretrit ve konjunktivitle birlikte olan şekli ise "Reiter sendromu" adı ile anılmaktadır. ReA' de en çok alt ekstremitte artrit ve entezopati ortaya çıkmaktadır. Ekstraartiküler tutulum olarakta aftöz stomatit, eritema nodozum, konjunktivit ve balanit görülebilir (3,10,23,24).

### **Tanı**

Juvenile spondiloartropatilerin tanılandırılması tamamı ile klinik ölçütlere dayanılarak yapılmaktadır. Bugüne dek tanılandırma amaçlı tanımlanan bir çok tanı ve sınıflandırma ölçütü olmasına karşın bu ölçütlerin hiçbirisi JSpA tanılandırmada yeterli olduğu saptanmamıştır (9,11,12).

Bu ölçütler seronegatif entezopati ve artropati sendromu ölçütleri (SEACr) (13), Garmisch- Partenkirchen ölçütleri (G-PCr) (14), atipik spondiloartropati ölçütleri (ASCr) (15) ,İLAR' ın ERA (entesitle ilişkili artrit ) ölçütüdür(16).

Yetişkinlerde AS' de tanı amaçlı kullanılan New York ölçütleri ve farklılaşmamış SPA tanısında kullanılan Amor ölçütleri (A-Cr) (17), European Spondylarthropathy Study Group (ESSG) (18) ölçütleri ve son yıllarda ise Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) sınıflandırma ölçütleri (19,20) yetişkinlerde önerilmiş ve bu ölçütlerin çocuklarda kullanabileceği belirtilmiştir. Aşağıda çocuklarda ve yetişkinlerde önerilen ölçütlerin değişkenleri verilmiştir.

#### **a.Çocuklarda kullanılan sınıflama ölçütleri:**

##### **1.SEA sendromu ölçütleri**

- 17 yaş öncesi muskuloskeletal semptomların başlaması.
- RF ve ANA negatifliği.
- Entezopatik bulgular.
- Artralji veya artrit.

##### **2. Garmisch-Partenkirchen ölçütleri**

- **Major:** Kalça, diz, ayak bileği tutulumlu asimetrik oligoartrit; entezopati; lomber omurga veya sakroiliak bölge ağrısı; akut iridosiklit.
- **Minor:** ≥5 periferel eklem tutulumu; erkek cinsiyet; 6 yaş sonrası hastalık belirtileri; HLA B27 pozitifliği; aile anamnezinde SpA olması.

**Tanı:** 2 major veya 1 major+2 minor değişkenin karşılanmasıyla tanı koyulur.

##### **3. Çocuklarda atipik SpA ölçütleri**

- **Major:** SpA aile anamnezi; entezopati; parmak eklemlerinin artrit; sakroiliit; HLA B27 pozitifliği; artrit veya artraljinin sık gelişmesi.
- **Minor:** 10 yaş sonrası hastalık başlangıcı; erkek cinsiyet; alt ekstremitte tutulumu; akut iridosiklit veya konjoktivit; kalça eklemi tutulumu; enterit öyküsü sonrası gelişim.

**Tanı:** 4 major veya 3 major ve 3 minor ölçüt ile konur.

#### 4. İLAR JİA sınıflandırılması (EİA ve PsA ölçütleri)

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

**Alt gruplar:** Sistemik; oligoartrit( uzamış veya persistan); RF negatif poliartrit; RF pozitif poliartrit; PsA; EİA; nondiferansiyel artrit

**EİA sınıflandırılması: artrit ve entezit veya artrit veya entezit ile en az ikisi ≥2: SİE hassasiyeti ve/veya enflamatuvar 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 ölçütünü dolduran artrit.

**PsA sınıflandırılması: Artrit ve psoriyazis veya artrit ile ≥2: daktilit, yüksük tırnak veya onikoliz, 1. derece akrabada psoriyazis varlığı.**

**PsA dışlama ölçütleri:** 6y sonrası erkekte HLA B27 pozitif artrit; 1. Derece akrabada AS, ERA, EBH ile sakroiliit, reaktif artrit veya akut anterior üveit varlığı veya anamnezi; RF pozitifliği; Sistemik JİA; JİA ölçütü dolduran artrit

#### b. Yetişkinlerde kullanılan ölçütler.

##### 1. Ankilozan spondilit Modifiye New York Ölçütü (112)

Tablo II-a : AS için Modifiye New York Sınıflama Ölçütü (1984)

|                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A. Klinik ölçütler</b>                                                                                   |
| 1. Egzersiz ile düzelen fakat dinlenmeyle hafiflemeyen en az 3 ay süren enflamatuvar bel ağrısı ve tutukluk |
| 2. Lomber omurganın sagittal (yanlara) ve frontal (ön ve arka) düzlemlerde hareket kısıtlılığı              |
| 3. Göğüs ekspansiyonunda yaş ve cins için normal değerlere göre azalma                                      |
| <b>B. Radyolojik ölçütler</b>                                                                               |
| 1. İki taraflı 2-4. derece sakroiliit                                                                       |
| 2. Tek taraflı 3-4. derece sakroiliit                                                                       |
| <b>Kesin AS, 1 radyolojik ve 1 klinik ölçüt bulunması</b>                                                   |
| <b>Olası AS, 3 klinik ölçüt veya klinik ölçüt olmaksızın 1 radyolojik ölçüt olması</b>                      |

## 2. Amor ölçütleri

Tablo II-b Amor ölçütleri

| <b>Klinik semptomlar ve öykü</b>                                                                                                           | <b>skor</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Dorsal veya lomber omurgada gece ağrısı veya sabah tutukluğu                                                                               | 1           |
| Asimetrik oligoartrit                                                                                                                      | 2           |
| Gluteal ağrı (yer değiştiren)                                                                                                              | 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           |
| <b>Radyoloji</b>                                                                                                                           |             |
| Sakroiliit (evre $\geq 2$ çift taraflı veya evre $\geq 3$ tek taraflı)                                                                     | 3           |
| <b>Genetik zemin</b>                                                                                                                       |             |
| HLA-B27 pozitifliği veya ankilozan spondilit, Reiter sendromu, üveit psoriyazis veya enflamatuar barsak hastalığı için pozitif aile öyküsü | 2           |
| <b>Tedaviye yanıt</b>                                                                                                                      |             |
| NSAEİ'a 48 saat içerisinde iyi yanıt veya kesilmesi durumunda 48 saat içinde relaps                                                        | 2           |
| <b>Tanı: Toplam skor 6 ve üzeri olması</b>                                                                                                 |             |

## 3. ESSG Ölçütleri (European Spondyloarthtopathy Study Group – Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu)

**Enflamatuar 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

#### 4. ASAS Periferik SpA Ölçütü

**Artrit veya Entezit veya Daktilit** varsa aşağıdakilerden en az 1 tanesi

- Sedef hastalığı
- Enflamatuvar barsak hastalığı
- Geçmiş enfeksiyon
- HLA-B27
- Üveit
- Görüntüleme Sakroiliit (radyografi veya MRG)

**veya  $\geq 2$ :** aşağıdakilerden en az iki tanesi

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

#### 5. ASAS Aksiyel SpA Ölçütü

- Enflamatuvar bel ağrısı ağrısı  $\geq 3$  ay ve başlangıç yaşı  $< 45$  olan hastalarda

**Görüntülemede sakroiliit var** ise 1 veya daha fazla SpA bulgusu

Sakroiliit yok ise HLA-B27 pozitifliği var ise  $\geq 2$  SpA bulgusu ile tanı konulur.

##### **SpA bulguları**

- Enflamatuvar bel ağrısı
- Artrit
- Entezit (topuk)

- Üveit
- Daktilit
- Psoriyazis
- Crohn/kolit
- NSAİİ' lere iyi yanıt
- SpA için pozitif aile öyküsü
- HLA-B27 pozitifliği
- CRP yüksekliği

### **Görüntülemede sakroiliit**

- MRG'de aktif (akut) enflamasyon SpA

ile ilişkili sakroiliit için oldukça anlamlıdır

- Modifiye New York ölçütlerine göre

kesin radyografik sakroiliit varlığı.

### **Tedavi**

Tüm romatizmal hastalıklarda olduğu gibi JSpA tedavisi bir ekip işidir. Bu ekipte pediatrik romatolog, fizyoterapist, ortopedist, çocuk psikiyatristi, göz hekimi, dermatoloji uzmanı, çocuk gastroenteroloji uzmanı ve hasta ailesi aktif olarak yer almalıdır. Tedavide amaç öncelikli olarak ağrının kesilmesi, hastalık aktivitesinin baskılanması, kısıtlanan hareket açıklığının geri kazanılması ve JAS' lerde omurga fonksiyonlarının korunmasıdır.

Medikal tedavi temelini oluşturan ilaçları yakından inceleyecek olursak çocuklarda en sık kullanılanlar non-steroidal antienflamatuar ilaçlardır (NSAİİ). Daha çok kötü prognoztik faktörü olmayan hastalarda tercih edilir. En yaygın kullanımı olan NSAİİ' ler ibuprofen (30-40 mg/kg/gün), indometazin (1.5-3mg/kg/gün), ve naproksen sodyumdur (10-20 mg/kg/gün ). Bu ilaçlar düşük dozlarda analjezik etki ile ağrıyı azaltırlar, yüksek dozlarda ise antienflamatuar etki gösterirler. Yüksek dozlarda siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin oluşumunu engellerler, fosfolipaz C inhibisyonu, oksijen radikallerin oluşumunun engellenmesi ve yangısal sitokinlerin haberci RNA' larının transkripsiyonunu engelleyerek antienflamatuar etkinlik

gösterirler. Tedavinin ilk 2-3 günü ağrının azalması şeklinde yanıt alınır. Bu ilaçlara yanıt alınması JSpAnin tedavi ve prognozu ve ayırıcı tanısı açısından son derece önemlidir. Psoriyatik artritli; hastalarda cilt bulgularını alevlendirmedikinden genellikle naproksen sodyum tercih edilir. Yan etkileri daha çok GİS' le ilgilidir. (3,114).

Tedavide çoğunlukla NSAİİ yalnız başına etkili olamadıklarından ve kötü prognoztik risk faktörü olan hastalarda diğer uzun etkili ve daha güçlü antienflamatuar ilaçlara gereksinim duyulur. En çok kullanılan ve etkinliği yapılan çalışmalarla kanıtlanmış olan sulfasazalindir. NSAİİ lere ek olarak 5-lipoksigenazı inhibe ederek lökotrien sentezini de engelleyerek antienflamatuar etkinlik gösterir. Tedaviye 10-20 mg/kg/gün başlanıp daha sonra 30-50 mg/kg/güne yükseltilir. Tedaviye yanıt 6-8 hafta içinde ortaya çıkar. Yan etkileri; allerjik reaksiyonlar, kemik iliği baskılanması, gastrointestinal şikâyetler, hepatik ve renal toksititedir. Bu açıdan hastalar dikkatle izlenmelidir (3, 114-116). Diğer uzun etkili ilaç Metotreksattır. JİA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve yan etkileri oldukça az gözlenen uzun etkili bir ajandır, JSpA da JİA kadar etkili bulunmasa kullanımı önerilmektedir. Düşük dozlarda interlökin-1 yapımını ve birçok hücresel fonksiyonları inhibe ederek antienflamatuar etkinlik göstermektedir. Tedavi dozu 0,5–1 mg/kg/hafta'dır. metotreksatın en önemli yan etkileri karaciğer ve kemik iliği üzerinedir, hastalar bu açıdan belli aralarla izlenmelidir(3, 114-116).

Kortikosteroidler, antienflamatuar ilaçlar içinde en etkili olanıdır. Ancak yan etkilerinin fazla olması ve eklem hasarını belirgin olarak önlememeleri nedeniyle sistemik kullanımı sınırlıdır. Daha çok eklem içine enjeksiyon şeklinde ve entezit bölgesine mikroekjeksiyon şeklinde kullanım tercih edilir. Bu amaçla metil prednizolon asetat ya da triamnisolon heksasetonid kullanılmaktadır. Kalça, diz, ayak bileği eklem artritlerinde 1 mg/kg maksimum 40 mg olarak yapılmaktadır. Aynı zamanda üveit tedavisinde lokal olarak uygulanması çok etkilidir, dirençli hastalarda sistemik olarakta kullanılabilir.(114, 117-119)

Biyolojik ajanlar dan JSpA tedavisinde kullanılanlar TNF- $\alpha$  inhibitörü olan etanersept, infliksimab ve adalumimabtır. Klasik tedaviye dirençli JSpA hastalarında yapılan çalışmalarda artrit, entezit, enflamatuar belirtiçler, ağrı ve fiziksel fonksiyonlarda

anlamalı iyileşmeler kaydedilmiştir. Ayrıca yetişkin SpA ve JİA tecrübeleri de yüz güldürücüdür. **Etanersept**, insan TNF reseptörüne karşı üretilmiş olan dimerik bir füzyon proteindir. Rekombinan DNA teknolojisi ile üretilir. 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. Haftalık tek doz 0,8 mg/kg/doz olarak kullanımı da önerilmektedir. **İnfliksımab**, kimerik insan/fare anti-TNF etkili monoklonal antikorudur. Hücre yüzeyindeki tüm TNF-alfa reseptörlerini bağlar. İnfliksımab, 3–6 mg/kg/doz olarak damar içi enfüzyonlar şeklinde uygulanmaktadır, 4-8 haftalık aralarla tekrarlanır. İlacın etkinliği yaklaşık birinci ayda ortaya çıkar. İnfliksımabın uygulaması diğer anti-TNF ajanlara göre daha zordur. Hastane koşullarında ve yakın izlem altında enfüzyonun yapılması gerekmektedir. Enfüzyon sırasında anafilaktik reaksiyonlar yanında ürtiker, kasılma, baş ağrısı ve ateş nöbetleri görülebilir. Adalimumab, TNF-alfa'ya karşı üretilmiş bir insan monoklonal antikorudur. **Adalimumab**, inflksimaba göre daha az immünojenik ve yarı ömrü daha uzundur, iki haftada bir 40 mg, cilt altı enjeksiyonu olarak kullanılmaktadır. Çocuklardaki kullanım dozu ise 24 mg/m<sup>2</sup>/15 gündür. Anti-TNF tedavi verilen hastalar özellikle tüberküloz gibi enfeksiyonlara karşı belli aralıklarla semptomatik olmasalarda taranmalıdır (114, 117-119,172).

Jüvenil SpA tedavisinde ilaç tedavisi tek başına yeterli olmamaktadır. Medikal tedavi ile eş zamanlı olarak mutlaka fizik tedavi de uygulanmalıdır. Hastanın etkilenen eklemlerine uygulanan aktif ve pasif egzersizlerin yanında deformitelerin oluşmasını engellemek ve düzeltmek amacı ile atelleme yapılabilir. Yüzme ve hafif aerobik sporlar omurga sağlığı açısından son derece önemlidir. Ayrıca solunum kasları, sırt kasları, karın kasları kuvvetlendirilmelidir. (3, 114, 137-152).

Aşil tendonu tek başına tutulduğunda hafif yüksek bir topuk kullanımı bu bölgedeki stresi azaltmada yardımcı olabilir. Terapotik ultrason ve transkutanöz sinir sitümilasyonu ayağın etrafında entezitten kaynaklanan ağrının giderilmesinde fayda sağlayabilir.

İleri hareket kısıtlılığı oluşmuş ise ortopedik tedavi düşünülür ve özellikle kalça ve diz eklemlerine artroplasti, osteotomi veya yumuşak doku serbestleştirilmesi gibi girişimler uygulanabilir.

Büyüme çağında bu hastaların birçok psikolojik sorunları ortaya çıkmaktadır. Psikolojik destekten hasta kadar ailenin de yararlanması gerekmektedir (3,114, 127,128).

## **2.Jüvenil İdyopatik Artrit**

Jüvenil idyopatik artrit (JİA), çocukluk döneminde en sık rastlanan ve kronik sakatlığın önemli bir nedeni olan, ağırlıklı olarak periferik artrit ile ortaya çıkan, endojen ya da ekzojen antijenlerin patogenezinde rol aldığı bağışıklık sisteminde artmış yangısal yanıtla belirginleşen süregen bir hastalıktır. Jüvenil idyopatik artrit, tekil bir hastalık olmaktan çok çeşitli klinik tabloların bir arada görülebileceği bir hastalıklar toplamıdır.

### **Tarihçe**

Jüvenil idyopatik artrit, jüvenil romatoid artrit (JRA) ve jüvenil kronik artrit (JKA) yerine geçen ve her iki eski tanımı da ortak olarak kapsayan bir terimdir. Jüvenil idyopatik artrit, eski çağlardan beri tanınan bir hastalıktır. Hastalığın 1500'lerde tanımlanmasına karşın özenli çalışmalar 1800'lerde Cronil ve Diamestberg'in çalışmalarına kadar yapılmamıştır. 1890 yılında kronik artritli çocuklarda büyüme bozuklukları iki araştırmacı tarafından ilk kez bildirilmiştir. Bunu izleyerek 1897'de Dr. George F. Still tarafından yapılan çalışma ile çocuklardaki süregen artrit in yetişkinlerdeki romatoid artrit ten oldukça farklı olduğu gösterilmiştir. 1972 yılında Amerikan Romatoloji Birliği (ACR), JRA olarak adlandırılan hastalığı klinik formlarına göre sistemik başlangıçlı, oligoartiküler ve poliartiküler tip olmak üzere 3 alt tipe ayırmışlardır. Fakat bu sınıflamanın hastalığın bazı tiplerini tam olarak açıklayamadığını düşünen Avrupa romatizma ile savaş ligi (EULAR)'a bağlı pediatrik romatoloji grubu, 1977 yılında hastalığı jüvenil kronik artrit (JKA) olarak adlandırıp yeniden sınıflandırdı. Bu sınıflamaya göre hastalık klinik formlarına göre

oligoartiküler, RF pozitif poliartiküler, RF negatif poliartiküler, juvenil spondiloartropati, juvenil ankilozan spondilit, juvenil psoriatik artrit ve yangısal barsak hastalıkları ile ilişkili artrit olarak alt tiplere ayrılmıştır (137-152). Uluslararası bir sınıflandırma oluşturmak amacıyla 1995 yılında Santiago’da toplanan Avrupalı ve Amerikalı bilim adamları hastalığı Juvenil İdyopatik Artrit (JIA) olarak adlandırıp ILAR sınıflamasını oluşturdular (16,135,136). (Tablo II-c)

### **Juvenil İdyopatik Artrit Sınıflaması**

Hastalığın ana tanısal ölçütleri, 16 yaşından önce başlayan, 6 haftadan uzun süren, bir veya daha fazla eklemi tutan artritin varlığı ile eklem iltihabına neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanmasıdır. Artrit, eklemde şişme, ısı artışı, hareket kısıtlılığı ya da kızarıklık olarak tanımlanır. Bu tabloya ağrı da eşlik edebilir (16,135,136).

Günümüzde tüm merkezlerce kullanılmasına çalışılan ILAR ölçütleri önce 1995 yılında Santiago, 1998’de ise Durban sınıflama ölçütleri adı altında, bir kez daha gözden geçirilip, son olarak ise 2001 Edmonton düzenlemesi ile yayımlandı. (16,135,136).

Onaltı yaşından önce başlayan (juvenil), nedeni bilinmeyen (idyopatik) ve en az 6 hafta süren artritlerin sınıflaması Durban ölçütlerine göre Tablo II-c’ deki gibi yapılmaktadır (16,135,136).

**Tablo II-c Jüvenil idyopatik artritte sınıflama ve tanılandırma**

|                                                                |                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hastalık</b><br><b>1-Sistemik artrit</b><br><b>a- Kesin</b> | <b>Ölçütler</b><br>1- En az 2 hafta süren gösterilmiş, pik yapan ateş<br>2- Eritematöz döküntü<br>3- Artrit                               | <b>Tanımlayıcılar</b><br>1- Başlangıç yaşı<br>2- Artritin gidişi<br>Oligoartiküler<br>Poliartiküler<br>Yinelemeyen tip<br>3- Hastalık gidişi<br>4- Pozitif ANA<br>5- Pozitif RF                                      | <b>Dışlanacak hastalıklar</b><br>1- Yeni doğan başlangıçlı multienflamatuvar hastalık<br>2- Periyodik sendromlar (özellikle ailesel Akdeniz ateşi)<br>3- İlaç duyarlılığı |
| <b>b- Olası</b>                                                | Artritin olmadığı durumda yukarıdaki ikisine ek olarak<br>1-Yaygın lenf bezi büyüklüğü<br>2-Hepatomegali ya da splenomegali<br>3- Serozit |                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                           |
| <b>2- RF negatif poliartrit</b>                                | Hastalığın ilk 6 ayında 5 ya da daha fazla eklem aritriti                                                                                 | 1- Başlangıç yaşı<br>2-Artrit dağılımı<br>Simetrik<br>Asimetrik<br>3- Pozitif ANA<br>4- Üveit                                                                                                                        | Pozitif RF                                                                                                                                                                |
| <b>3- RF Pozitif poliartrit</b>                                | 1- Hastalığın ilk 6 ayında 5 ya da daha fazla eklem aritriti<br>2- 3 aylık süre dışında en az 2 kez saptanan pozitif RF                   | 1- Başlangıç yaşı<br>2.Artrit dağılımı<br>Simetrik<br>Asimetrik<br>3.Pozitif ANA                                                                                                                                     | Ailedepsoriyazis öyküsü                                                                                                                                                   |
| <b>Hastalık</b><br><b>4- Oligoartrit</b>                       | <b>Ölçütler</b><br>Hastalığın ilk 6 ayında 1-4 eklem tutulduğu artrit                                                                     | <b>Tanımlayıcılar</b><br>1- Başlangıç yaşı<br>2- Artrit dağılımı<br>Büyük eklemler<br>Küçük eklemler<br>Ağırlıklı üst ekstremitenin tutulduğu<br>Ağırlıklı alt ekstremitenin tutulduğu<br>3- Pozitif ANA<br>4- Üveit | <b>Dışlanacak hastalıklar</b><br>1- Ailesel psoriyazis<br>2- Ailesel spondilartropati<br>3- Pozitif RF                                                                    |
| <b>5- Uzamış oligoartrit</b>                                   | 1- Hastalığın ilk 6 ayında 1-4 eklem tutulduğu artrit<br>2- Hastalığın ilk 6 ayından sonra 5 ya da daha fazla eklem tutulduğu artrit      | 1- Başlangıç yaşı<br>2- Artrit dağılımı<br>Büyük eklemler<br>Küçük eklemler<br>Ağırlıklı üst ekstremitenin tutulduğu<br>Ağırlıklı alt ekstremitenin tutulduğu                                                        | 1- Ailede psoriyazis<br>2- Pozitif RF                                                                                                                                     |

|                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                     | 3- Pozitif ANA<br>4- Üveit                                                                                                                                                                                                                       |                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| Hastalık                                                                                                                                               | Ölçütler                                                                                                                                            | Tanımlayıcılar                                                                                                                                                                                                                                   | Dışlanacak hastalıklar                                                       |
| <b>6- Entezitle ilişkili artrit</b><br>Artrit ya da entezitin birlikte olduğu ya da her birinin aşağıdakilerden en az ikisi ile birlikte olduğu durum: | 1-Sakroilyak eklem duyarlılığı<br>2- Enflamatuar bel ağrısı                                                                                         | 1- Başlangıç yaşı<br>2- Artrit dağılımı<br>Büyük eklemler<br>Küçük eklemler<br>Ağırlıklı üst ekstremitenin tutulduğu<br>Ağırlıklı alt ekstremitenin tutulduğu<br>Büyük, küçük eklem tutulum farkının olmadığı<br>Aksiyel iskelet sistem tutulumu | 1- Pozitif ANA<br>2- Pozitif RF<br>3-Enflamatuar hastalığı artriti<br>barsak |
| <b>7- Psöriatik artrit</b>                                                                                                                             | Artrit ve psoriyazis ya da artrit ile birlikte psoriyazisin aile öyküsü ile birlikte<br>1- Daktilit<br>2-Tırnak bozuklukları (yenik ya da onikoliz) | EİA' da olduğu gibi                                                                                                                                                                                                                              | Pozitif RF                                                                   |

Bu kadar çok sınıflama yapma çabasının birkaç nedeni vardır. Bu başlık veya başlıklar altında toplanmaya çalışılan tek bir hastalık değildir, çocukluk çağında eklem iltihabına yol açan ancak nedeni bilinmeyen, ortak özellikleri yanında birçok farklılıkları da olan heterojen bir grup klinik tablolar bütünüdür. Dolayısı ile bu alt grupların birbirinden farklı etyo-patogenetik, klinik, prognostik ve tedavi farklılıkları vardır. Ayrıca dünyanın değişik merkezlerinde bu grup hastalıklar ile uğraşan araştırmacıların ve klinisyenlerin aynı dili kullanması da çok önemlidir. Uluslararası bir sınıflama ile hem daha homojen yeni alt gruplar tanımlanabilir, hem de elde edilen araştırma sonuçları herkes tarafından anlaşılabilir ve paylaşılabilir hale getirilir. Söz konusu tanı ölçütlerinin ülkemizde de doğrulaması yapılmış olup, kullanılabilirliği kanıtlanmıştır(153).

Her alt grup için bir başlangıç, bir de gidiş (seyir) tipi değerlendirilmesi yapılmaktadır. Başlangıç tipi ilk 6 aydaki tabloya göre değerlendirilir. Hastalık gidiş tipi saptanırken ise 6 aydan sonra tabloya yerleşen değişiklikler temel alınır. Örneğin tipik ateş, döküntü ile başvuran bir hastaya inceleme sonucu sistemik başlangıçlı JİA tanısı

konur. Ancak izlem sırasında hastanın sistemik bulguları gerileyip, beşden fazla eklemde artrit tabloya hakim olabilir. O zaman sistemik başlayan ama poliartiküler devam eden JİA' dan söz edilir. Bu değerlendirme hastalığın prognozunu, dolayısı ile tedavisini belirlemede ve daha homojen alt gruplar oluşturmada önem kazanmaktadır.

## **Epidemiyoloji**

Çocukların % 7-8'i eklem ağrısından yakınırken bunların ancak % 1'inde süregen artrit gelişir(137-152).

Jüvenil idyopatik artrit görölme sıklığı ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Yapılan çalışmalarda çeşitli ülkelerde saptanan ortalama insidans değerleri 9.2-25/100.000, ortalama prevalans değerleri ise 12-113/100.000 arasındadır (154,155). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise JİA prevalansı 64/100.000 olarak bulunmuştur (156).

JİA ile ilgili olarak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda saptanan önemli bulgulardan birisi de hastalığın dağılımının ve alt gruplarının özellikle farklı etnik gruplarda ve sosyoekonomik düzeylerde değişkenlik göstermesidir. Gelişmiş ülkelerde JİA' nın özelliklerde kızlarda daha sık görölmesine karşın geliştirmekte olan ülkelerde erkeklerde hastalık daha sık görölmemektedir. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen JİA tipi ANA pozitifliği ve üveit varlığı ile süren oligoartrit iken geliştirmekte olan ülkelerde bu alt gruba daha az sıklıkta rastlanmaktadır. Buna karşın, bize benzeyen ülkelerde en sık görülen JİA tipi ise sistemik JİA, geç başlangıçlı ya da entezitle ilişkili artrit ve poliartiküler JİA olmaktadır(137-152, 155,157,158)

## **Etyopatogenezi**

JİA başlığı altında toplanan klinik tabloların etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir, iki ana neden üzerinde durulmaktadır. Bunlardan birincisi hastalarda bulunan immünolojik yatkınlık, ikincisi ise çevresel etkenlerdir. Çevresel nedenler içinde en çok suçlanan enfeksiyonlar olmakla birlikte stres ve travma da etyolojide önemli rol oynamaktadır. Özellikle düşme sonrası oluşan oligoartrit hasara bağlı yeni

otoantikörlerin ortaya çıkmasına bağlanabilir. İmmünolojik yatkınlıkta en çok suçlanan nedenler ise belli doku gruplarının varlığıdır. Bu başlık altında en çok sözü edilenler ise HLA-B27 ve HLA DR4'tür. Çevresel etmenler arasında en çok suçlananlar ise enfeksiyonlardır. Hastalık enfeksiyonla birlikte ya da postenfeksiyöz süreçte ortaya çıkabilir. Özellikle enterik enfeksiyonlar, parvovirus B19, rubella, kabakulak, hepatit B, Epstein-Barr virus (EBV) ve mikoplazma enfeksiyonunu sonrasında söz konusu klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir (142-152). Ama bugüne dek yapılan çalışmalarda net bir enfeksiyon ve ardından ortaya çıkan JİA klinik tablosu ilişkisi gösterilememiştir (159).

Çeşitli nedenler ile uyarılmış olan T lenfositleri Th1 ve Th2 olmak üzere iki ana alt gruba farklılaşırlar. JİA' da baskın olan Th2 hücrelerdir. Bu hücrelerden salınan medyatörler makrofajları uyararak yangısal sitokinlerin (özellikle interlökin 1 ve 6, tümör nekrozis faktör 6) ve öncülerinin salınmasına yol açmaktadır. Bu salınım sonucu ise hedef eklem üzerinde çeşitli yangısal olaylar başlamaktadır. Eklemde oluşan yangısal etkileşim sonucu sinovit ve eklem içi sıvı miktarında artma olmaktadır. Sinovit, villöz hipertrofi ve subsinovyal dokuda hiperemi ile karakterizedir. Süreğenleşmiş enflamasyon sonucu oluşan sinovyal hipertrofi ve sinovit ise pannus olarak adlandırılmaktadır (137-152).

## **Klinik Belirtiler**

Jüvenil idyopatik artrit başlığı altında incelenen alt grupların klinik gidişi ve özellikleri alt gruplara göre aşağıda anlatılacaktır.

## **Sistemik JİA**

Jüvenil idyopatik artritli hastaların yaklaşık %10-20'sini sistemik JİA alt grubu oluşturmaktadır. Aralıklı yüksek ateş ve diğer eklem dışı bulgularla karakterizedir. Kız ve erkeklerde görülme oranı eşittir. Etkilenen çocuklar genellikle 4 yaşından küçüktür. Ateş gün içinde sabah ve akşam olmak üzere 2 kez pik yapar, genel olarak 39.5 - 40 dereceye kadar yükselebilir. Daha sonra normale iner. Hastaların çoğunda ateşle beraber vücudun herhangi bir bölümünde çoğunlukla gövde ve proksimal

ekstremitelerde pembe renkli, ateşin düşmesi ile beraber kendiliğinden sönen; bazen kaşıntılı olabilen tipik olarak maküler, ortası soluk, döküntüler ortaya çıkar. Ateş pikleri hastalığın başlangıç dönemlerinde tipik olmayabilir. Çoğunlukla tedavi başladıktan sonra da karakteristik ateş pikleri görülebilir. Diğer sistemik bulgular yorgunluk, huzursuzluk, uykuya eğilim ve kas ağrılarıdır. Bu belirtiler genellikle ateşin yükselme döneminde görülür. Ateşin düşmesi ile birlikte bu yakınmalar kaybolur. Hastaların büyük bölümünde belirgin myalji, artralji veya geçici artrit özellikle ateşli atak sırasında görülebilir. Bu belirtiler ateşin düşmesi ile geriler.

Bazen hastalık sırasında, bir kısmında persistan artrit görüldüğü çoklu eklem tutulumunun olduğu, hem küçük hem de büyük eklemlerin tutulduğu poliartiküler tip gelişebilir. Eklem tutulumu başlangıçta oligoartitiküler olmasına karşın zaman içinde hastalık çoğunlukla poliartiküler tipe dönüşür. Tutulan eklemler, çoğunlukta diz, dirsek, el-ayak bileği ve kalça eklemleri olmakla birlikte herhangi bir küçük eklemden tutulabilir. Kalça eklemi tutulduğunda çoğunlukla bilateral ve destrüktif gidişlidir. Hastaların çoğunda kullanılan steroide, hareketsizliğe, kötü beslenme ve artmış sitokin düzeylerine bağlı olarak ortaya çıkan osteoporoz vardır. Poliartit geliştikten sonra tipik ateş ve döküntü atakları çoğunlukla kaybolur. Bu durumda hastalık poliartiküler tipten ayırt edilemez.

Bazen hastalık sistemik semptomlar dışında herhangi bir klinik belirti göstermeden ataklar halinde yineleyebilir (ateş ve döküntü gibi). Daha az sıklıkta hastalarda tenosinovit, sinovyal kist, peritonit, myokardit olmadan valvülit veya beraberinde myokardit, pulmoner parenkimal hastalık, santral sinir sistem tutulumu, renal tutulum, krikaritenoid eklem tutulumuna bağlı olarak stridor ve lenfödem gibi daha nadir klinik belirtilerle karşımıza çıkabilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde belirgin lenfadenopati ve / veya hepatosplenomegali görülür. Yangısal sürece bağlı olarak karaciğer enzimlerinde hastalığın aktif döneminde hafif yükselik saptanabilir. Plörezi ve özellikle de perikardit hastaların yaklaşık % 50 sinde görülür. Buna rağmen hastaların çoğu asemptomatiktir. Perikardit ve myokardit steroid tedavisine çok hızlı yanıt verir. Artrit ise bu semptomlara eşlik edebilir ya da haftalar veya aylar sonra ortaya çıkabilir ve tanıyı zorlaştırabilir. Sistemik artriti olan hastalarda genellikle semptomların şiddeti daha belirgindir. Ancak nadiren ciddi ağrıları olur. Bu durumda malignite şüphesi

dışlanmalıdır. Sistemik artriti olan hastaların çoğu serözit ile başvurabilirler. Bunların % 33'ü perikardittir. Ateş ve diğer semptomlar nadiren aylarca sürebilir ancak 6 aydan daha fazla sürekli olması nadirdir (137-152)

Sistemik JİA' lı hastalarda belirgin lökositoz vardır. Belirgin sola kayma vardır. C-reaktif protein, ferritin, C3 ve C4 düzeyinde yükselme vardır. Sedimentasyon belirgin olarak yükselmiştir ve çoğunlukla 100 mm/saatten fazladır. Hastalarda belirgin olarak normositik-normokrom ya da mikrositik-hipokrom karakterde kronik hastalık anemisi vardır. Belirgin anemi hastaların % 40' ında görülür. Aneminin nedeni demir eksikliği, etkisiz eritropoez, yetersiz beslenme ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan gastrointestinal kayıp olabilir. Sistemik başlangıçlı JİA'lıların hemen hemen tamamında ANA ve RF negatiftir. Tüketim koagülopatisi ve karaciğer fonksiyonlarında ciddi bozukluk görülebilir. Akut faz göstergesi olan ferritin belirgin olarak artmıştır. Yüksek sedimentasyon hızı ve süregelen enflamasyonun diğer bulguları eşliğindeki düşük ve hatta normal trombosit sayısı farklı bir tanıyı (lösemi, sepsis) ya da tüketim koagülopatisi ile komplike olmuş JİA' yı düşündürmelidir. Sistemik artriti olanlarda orta şiddette koagülopati görünürde sıktır. Ancak hastaların küçük bir kısmında hastalığın erken döneminde makrofaj aktivasyon sendromu ( MAS ya da Hemofagositik sendrom) gelişebilir.

MAS yaşamı tehdit edici bir hastalıktır. Bu hastalarda tipik olarak; orta /ağır DİK (trombositopeni, artmış fibrin yıkım ürünü, artmış fibrin d-dimer, azalmış fibrinojen, uzamış protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanı) vardır. MAS' lı hastalarda ayrıca belirgin olarak azalmış eritrosit sedimentasyon hızı, ağır anemi, lökopeni, karaciğer fonksiyon bozuklukları görülür. MAS poliartritli hastalarda da bildirilmiş ve özellikle EBV gibi viral enfeksiyonlar, NSAİİ gibi ilaçlar, intramusküler altın preparatları ve sülfasalazin'e bağlı olarak gelişebileceği öne sürülmüştür. MAS'ın görülmesi için hastaların tipik sistemik başlangıçlı dönemde olmasına gerek yoktur. Hastalarda süregen ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati ve ensefalopati vardır. Kesin tanı kemik iliği aspirasyonu ve doku biopsilerinde hemofagositozun gösterilmesi ile konur.

Sistemik başlangıçlı JİA'lı hastalarda genellikle üveit görülmez.

JİA' ya ikincil olarak gelişen AA tipi amiloidoz hastalığın önemli komplikasyonlarından birisidir. Amerika'da nadir görülmesine karşın, Avrupa'da % 5 oranda görülebileceği bildirilmiştir (137).

Bu hastalarda büyüme-gelişme geriliği sıklıkla görülür. Bu durum aktif hastalık, yetersiz beslenme ve kullanılan kortikosteroide bağlı olabilir. Ancak aktif hastalığın kontrol altına alınması ve remisyonu ile birlikte normal büyüme yakalanabilir. JİA'lılarda mortalite oranı Amerika'da %1'in altındadır. Ancak sistemik JİA' lılarda 15 yıllık sürvi % 86 yı geçmemektedir (137-157).

### **Oligoartiküler JİA**

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen alt gruptur. Hastaların üçte ikisini kızlar oluşturur. Hastalık genellikle 1 ve 4 yaşları arasında başlar. Oligoartiküler tip, hastalığın izlem süresinde yeni eklem tutulumu olup olmamasına göre iki alt grupta değerlendirilir:

Sürekli (Persistan) oligoartiküler JİA: 6 aydan sonra da tutulan eklem sayısı 4 veya daha az ise hasta bu kategoride değerlendirilir.

Uzamış (extended) oligoartiküler JİA: 6 aydan sonra hastalık yavaş olarak ilerliyor ve tutulan eklem sayısı giderek artıyorsa hasta bu gruba alınır (137,152,155).

Daha önce kullanılan EULAR sınıflamasına göre oligoartiküler form, başlangıç yaşına göre erken ve geç başlangıçlı olmak üzere 2 alt gruba ayrılmakta idi. Durban sınıflama ölçütlerinde sözü edilen oligoartiküler form erken tipe uymaktadır. Geç başlangıçlı olan, yani 6 yaşından sonra başlayan, erkek çocuklarında daha sık görülen, alt ekstremitede, özellikle kalçalarda, genellikle asimetrik artrit yapan ve sık olarak HLA B27 ilişkisi gösterilebilen alt grup, oligoartiküler başlığı altından alınıp 'entezit ile ilişkili artritler' grubuna sokulmuştur (16,135,136).

Oligoartiküler tutulum genellikle 6 yaşından önce başlar ve özellikle kız çocuklarında görülür (5/1). Nadiren başlangıç yaşı 7 yaşını geçer. Hastaların tümünde RF negatiftir, % 70 kadarında ise ANA pozitif bulunur.

Daha çok alt taraf eklemleri asimetrik olarak tutulur. En sık diz, ayak bileği hastalığa katılırken kalça tutulumu çok nadirdir. Küçük eklemlerde de artrit nadiren görülebilir. Erken dönemde ufak eklem tutulumu hastalık seyrinde tutulan eklem sayısının

artabileceğini ya da sedef artropatisi gelişebileceğinin habercisi olabilir. Bazen sadece tek eklem tutulumu da olabilir. Eklem bulguları genellikle geriler, ciddi bir fonksiyon kaybına yol açmaz.

Yakınmalar sinsi veya ani başlangıçlı olabilir. İlk yakınma genellikle dinlenme sonrası topallamadır. Hasta genellikle başlangıçta bunun farkında değildir. Sabah sertliği geçtikten sonra hasta koştuğunda topallama daha belirgin hale gelir. Eklemde şişlik, kızarıklık, ısı artışı da görülebilir. Ateş, yorgunluk ve kilo kaybı gibi genel hastalık belirtileri nadiren görülür (135-152).

Bu grupta temel sakatlık nedeni eklemde çok göz tutulumudur. Çocukların ortalama dörtte birinde sinsi olarak başlayan kronik ön üveit (iridosiklit) ortaya çıkmaktadır. Erken tanı konmaz ve tedavi edilmezse band keratopati, katarakt ve giderek körlük gelişebilir. Ancak elimizde göz tutulma riski taşıyan çocukları önceden belirleme olanağı vardır. Bu çocukların % 95'inde antinükleer antikor (ANA) pozitif olarak bulunmaktadır. Özetlersek, 6 yaşından küçük bir çocukta, özellikle kız çocuğunda, 1-4 eklemde artrit saptanırsa ve bu çocuk ANA pozitif ise onda kronik ön üveit riski % 80 civarındadır. Bu nedenle bu çocukta yakınma olsun olmasın 3 ayda bir biomikroskop yardımıyla üveit taraması yapılması ana koşuldur. Bu ilişki gösterildiğinden beri bu hastalarda üveite bağlı ciddi görme kaybı sıklığı anlamlı olarak azalmıştır. Ülkemiz JİA'lı hastalarında üveit sıklığı ve ANA pozitifliği Batı ülkelerinden bildirilen serilere göre daha azdır (137-141,157,158).

Genel büyüme geriliği nadirdir. Ancak tutulan eklemdeki hasarın şiddetine bağlı olarak ekstremiteler arasında belirgin uzunluk farkı görülebilir. Oligoartritli hastaların yaklaşık %20'si 5 yıl içinde yineleyebilir.

Oligoartiküler erken başlangıçlı hastaların %70 'inde antinükleer antikor pozitifliği ile birlikte romatoid faktör genellikle negatiftir. Hastalığın akut epizodik dönemi dışında akut faz yanıtı genellikle belirgin değildir. Aktif artrit durumunda hafif anemi ve hafif lökositoz görülebilir (137-152).

Uzamış (extended) oligoartiküler gidiş: Bu gruba giren hastalar daha önceki sınıflamalarda oldukça ciddi sorun oluşturmakta idi. Hastalık başlangıcında oligoartiküler tipte eklem tutulumu olan fakat ne ANA pozitifliği ne de üveiti saptanan

ve çoğunlukla da erkek olan bu çocukların hangi başlık altında toplanacağı belirsizdi. Bu grup çocukların en ilginç özelliklerinden birisi de bu hastaların belli bir süre sonunda poliartiküler tutulumuna dönüşmeleridir. Bu grupta yer alan hastaların özgün bir laboratuvar verisi yoktur ve gidişleri de genellikle iyidir. Bu grup olgular çoğunlukla metotreksat tedavisine de oldukça olumlu yanıt verirler (137-152,160,161)

## **Poliartiküler JİA**

Poliartrit JİA' lı hastaların yaklaşık %30-40'ında görülür. Bu grupta 5 ve/veya daha fazla eklem tutulumu vardır. Hastaların yaklaşık %75'i kızdır. Hastalık 1–3 ve 8–10 yaşlarında yoğun olarak görülür.

Hastalık RF pozitif veya negatif olmak üzere 2 alt gruba ayrılır. RF negatif hastalık tüm JİA' lıların % 20-30'unu oluşturur. RF pozitif hastalık ise tüm JİA' lıların % 5–10 'nunu oluşturur. RF negatif poliartrit herhangi bir yaşta görülebilir. Ancak çoğunlukla erken çocukluk yaşlarında görülür. Ancak RF pozitif hastalık 8 yaşından önce nadiren görülür. Her iki grupta da kızlar daha çok etkilenir. RF pozitif poliartiküler tip erişkin tip romatoid artritinin çocuklardaki karşılığıdır. RF negatif olan hastaların ancak % 20 'si erişkin sero-negatif romatoid artrite benzer. Her iki gruptan hastaların tipik olarak yorgunluk hafif ateş, hafif kilo kaybı ve anemiye ait bulgu ve semptomları vardır. Ayrıca hastalarda orta derecede hepatosplenomegali ve hafif düzeyde büyüme geriliği görülebilir. Başlangıçta artrit genellikle simetriktir. Nadiren asimetrik poliartrit olarak başlayabilir. Bazı olgularda bir kaç eklem tutulumu şeklinde başlayıp zamanla poliartrit şeklini alır. Elin küçük eklem tutulumu (özellikle proksimal küçük eklemler ve metakarpofalangeal eklemler) ve el bileği eklemlerinin simetrik tutulumu tipiktir. Aynı zamanda ayakların küçük eklem tutulumu, daha az sıklıkta olsa da görülebilir. Kalça, boyun, omuz, temporomandibuler eklem tutulumu hastaların yaklaşık % 50' sinde görülebilir. Zamanla servikal spinal eklem tutulumu füzyonlara, C1 ve C2 subluksasyonlarına ve buna bağlı spinal kord basısına bağlı semptomlara yol açabilir. Özellikle kalça tutulumu yüksek morbidite ile ilişkilidir ve sıklıkla 20 yaşından önce eklem değiştirilmesi gerekebilir. Başlangıçta üveit olmamakla birlikte hastaların %5'inde hastalık seyri sırasında üveit gelişebilir(137-152) .

Seronegatif poliartrit'i olan hastalarda yakınmalar ani başlangıçlı ya da sinsidir. Genellikle erken yaş çocuklarda görülür. Sistemik hastalığa özgü olan ateş ve döküntü genellikle görülmez. Tutulan eklemlerde şişlik, kızarıklık, ağrı ve hareket kısıtlılığı belirgindir. Bu hastaların yaklaşık % 25'inde ANA pozitif olabilir. Bu hastalarda başlangıçta negatif olan RF hastalık süresince de negatif kalır (137-152).

Seropozitif poliartrit JİA' lı hastalarda da yakınmalar ani veya sinsi başlangıçlı olabilir. Bu grup tüm JİA 'lı hastaların %5 'ini oluşturur. Bu grup hastalar çoğunlukla 8 yaşından büyük çocuklardır. Subkutan nodüller genellikle basınca maruz kalan yerlerde daha belirgin olarak görülürler. Histolojik olarak bu nodüller erişkin romatoid artritteki romatoid nodüllere benzer. Nodüller spontan olarak gerileyip tekrar ortaya çıkabilir. Nodül varlığı RF titresini ile paraleldir. Bazı hastalarda romatoid vaskülit kendisini çoğunlukla alt ekstremitelerde ülseratif lezyonlar şeklinde gösterir. Bu durum romatoid faktör, immünglobulin ve immün komplekslerin damar duvarına oturması sonucu görülür. Eklemlerdeki yıkım ilerleyicidir ve çoğunlukla bir yıl içinde kalıcı deformite bırakır. Nadiren hastalarda lökopeni ve splenomegalinin eşlik ettiği Felty sendromu veya Sjögren sendromuna ait bulgular eşlik edebilir. Ancak son iki durum çoğunlukla erişkin romatoid artrit özelliğindedir. Bu hastaların hemen hemen hepsinde RF, yaklaşık yarısında ANA pozitifdir (137-152).

Poliartiküler tip JİA' da genellikle süregen enflamasyona bağlı olarak orta derecede kronik hastalık anemisi vardır. Aktif hastalık döneminde lenfadenopati ve hepatosplenomegali saptanabilir. Hastalığın aktivitesinin derecesine göre belirgin olarak büyüme ve gelişme geriliği görülebilir. Karaciğer enzimlerinde hastalığın aktivitesi ve kullanılan tedaviye bağlı olarak yüksek değerler görülebilir. Aktif hastalığın kontrol altına alınması ile enzim düzeyleri normale döner (137-152).

**Entezitle ilişkili Artrit:** Bu grupta yer alan hastalıklar JSpA kısmında anlatılmıştır.

**Jüvenil psoriatik artrit:** Bu grupta yer alan hastalıklar JSpA kısmında anlatılmıştır.

## **Tanı**

Jüvenil idyopatik artrit tanısı tamamı ile klinik ölçütlere dayanılarak yapılmaktadır. (Tablo 2’de JİA’ nın sınıflama ve tanılandırılması sunulmuştur). JİA tanısının konulabilmesi ve tam klinik tablonun oturması bazen uzun bir zaman dilimini alabilir. Hastalar başlangıçta farklı tanımlar ile izlenebilir. Hastalığın özgün bir laboratuvar verisi yoktur. Laboratuvar verileri yalnızca ayırıcı tanıda, alt grupları ayırmada ve izlemde yardımcı olmaktadır. Tanıda mutlaka her hastaya göz ön kamara muayenesi yapılmalıdır.

## **Tedavi**

Tüm romatizmal hastalıklarda olduğu gibi JİA tedavisi de bir ekip işidir. Bu ekipte pediatrik romatolog, fizyoterapist, ortopedist, çocuk psikiyatristi, göz hekimi ve hasta ailesi aktif olarak yer almalıdır. Tedavide amaç öncelikli olarak ağrının kesilmesi, hastalık aktivitesinin baskılanması ve kısıtlanan hareket açıklığının geri kazanılmasıdır. Son yıllarda çocuk romatoloji alanında yapılan birçok çalışma ile medikal tedavinin temelini oluşturan ilaçların kullanılabilirliği ve etkinliği ortaya konulmuştur.

## **Medikal Tedavi**

En yaygın kullanımı olan ilaçlar NSAİD’lerdir. NSAİD’lerden en çok tercih edilenler ise ibuprofen, indometazin, tolmetin ve naproksen sodyumdur. Bu ilaçlar öncelikle 12 yaş altı çocuklarda kullanılmaktadır. Bu ilaçlar düşük dozlarda analjezik etki ile ağrıyı azaltırlar, ancak yüksek dozlarda antienflamatuar etki gösterirler. Yüksek dozlarda siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostaglandin oluşumunu engellerler. Ayrıca fosfolipaz C inhibisyonu, oksijen radikallerin oluşumunun engellenmesi ve yangısal sitokinlerin haberci RNA’larının transkripsiyonunu engelleyerek antienflamatuar etkinlik gösterirler. Tedavinin ilk 1–3 günü ağrının azalması şeklinde yanıt alınır. Yan etkileri anoreksi, gastrit ve gastrointestinal kanama, daha az sıklıkla hepatik, renal ve santral sinir sistemine ait yan etkilerdir. Mide yan etkilerini azaltmak amacıyla ilaçlar yiyeceklerle alınmalıdır, ancak sütle birlikte verilmemelidir. Olası gastrik yan etkilerini

azaltmak amacıyla sukralfat, misoprostol, antiasit ve histamin-2 reseptör antagonistleri ile birlikte kullanılmalıdır. Yüksek doz NSAİİ alan hastalar dışkıda gizli kan, karaciğer ve böbrek fonksiyonları açısından 3–6 aylık aralarla izlenmelidir (114, 137-152).

Tedavide çoğunlukla NSAİİ yalnız başına etkili olmadıkları için diğer uzun etkili ve daha güçlü antienflamatuar ilaçlara gereksinim duyulur. Özellikle oligoartrit ve entezitle ilişkili artritlerde sulfasalazinin etkinliği yapılan çalışmalarda kanıtlanmıştır. Yukarıda anlatılan NSAİİ'lere ek olarak 5-lipoksigenazı inhibe ederek lökotrien sentezini de engelleyerek antienflamatuar etkinlik gösterirler. Bu nedenle oligoartrit ve entezitle ilişkili artritli hastalarda sıklıkla kullanılmaktadır.

Tedaviye yanıt 6–8 hafta sonunda alınır. Yan etkileri; allerjik reaksiyonlar, kemik iliği baskılanması, gastrointestinal şikâyetler, geriye dönüşlü oligospermi, hepatik ve renal yan etkilerdir. Sistemik JİA'da yan etki riski arttığı için kullanılmaması önerilmektedir. Başlangıç dozu 10–20 mg/kg/gün olup haftalar sonra doz 30–50 mg/kg/güne çıkılır (114, 137-152).

Metotreksat RA'da olduğu gibi JİA' da da hastalığın prognozunu anlamlı olarak düzeltmiştir. JİA tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve yan etkileri oldukça az gözlenen uzun etkili bir ajandır. Düşük dozlarda interlekin-1 yapımını ve birçok hücrel fonksiyonları inhibe ederek antienflamatuar etkinlik göstermektedir. Tedavi dozu 0,5–1 mg/kg/hafta'dır. Bu dozun üzerinde tedavi yanıtı değişmemektedir. Oral, subkutan ya da intramüsküler olarak verilebilir. Çoğu hasta tedaviye başlangıcın ilk 2–3 haftasında yanıt verir. Ancak tedaviye yanıt bazen uzun sürebilir. Boş mideye alındığında hızlı emilir. Haftalık dozlar halinde kullanılan metotreksatın en önemli yan etkileri karaciğer ve kemik iliği üzerinedir. Bundan ötürü 2–3 aylık aralarla tekrar edilecek karaciğer enzimleri ve tam kan sayımı ile yan etkilerin izlenmesi gerekmektedir. Kemik iliği üzerindeki etkilerini azaltmak, bulantı, oral ülser, orta derecede saç dökülmesi gibi yan etkileri kontrol etmek için 1 mg/kg/gün folinik asit veya folik asit eklenmesi önerilmektedir. (114, 137-152, 162-164).

Kortikosteroidler, antienflamatuar ilaçlar içinde en etkili olanıdır. Ancak yan etkilerinin fazla olması ve destrüktif eklem hasarını belirgin olarak önlememeleri nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Oligoartiküler tip hastalıkta özellikle monoartrit olarak kendisini

gösteren büyük eklem tutulumunda intraartiküler steroid kullanımı oldukça yararlıdır (165). Bu amaçla metil prednizolon asetat ve triamnisolon heksasetonid kullanılmaktadır. Bu şekilde steroidlerin sistemik yan etkilerinden korunmuş olunur. Tedaviye yanıt genellikle yavaş olarak gelişir; ancak zamanla hastaların klinik bulguları düzelir. Aynı ekleme yineleyen intraartiküler steroid injeksiyonu gerektiğinde aradan 3–4 aylık bir sürenin geçmesi gereklidir (114, 137-152, 162-165).

Sistemik tip artrit grubunda steroidlerin oral veya parenteral kullanımı sistemik bulguları belirgin olarak geriletir. Eklemdeki ağrı, şişlik, duyarlılık veya hastalıkla ilişkili kardit, hepatit, pulmoner hastalığa ek olarak ateş, kaşeksi ve anemi gibi bulgular steroid tedavisine anlamlı yanıt verirken, eklemlerdeki destrüktif olaylar çoğunlukla devam eder.

Sistemik steroidlerin kullanılmasına bağlı olarak büyüme geriliği, glukoz intoleransı, şişmanlık, hirsutizm, osteopeniye bağlı patolojik kemik kırıkları ve vertebral kollaps, oküler katarakt oluşumu, hiperlipidemi, hipertansiyon, immün baskılanma, psşik durumda bozulma ve miyopati gibi yan etkiler görülebilir. Ancak hastalığın aktif süreci kontrol altına alındıktan sonra düşük doz veya gün aşırı doz sistemik steroid kullanımına bağlı gelişen bu yan etkilerin görülme sıklığını azaltır. Doz kardit veya perikardite bağlı gelişen konjestif kalp yetersizliği veya tamponat durumunda 1–2 mg/kg/güne çıkartılabilir. Bunun dışında genellikle 1mg/kg/gün den daha az dozda verilir. Hastanın yakınmalarının ve fizik bulgularının azalmasına bağlı olarak doz azalması yapılabilir. Nadir durumlarda 30 mg/kg gibi yüksek dozlarda yoğun yüksek doz steroid kısa süreli şiddetli sistemik hastalığı baskılamak için parenteral yolla kullanılabilir (114, 137-152).

Metotreksata yanıt vermeyen özellikle erişkin RA'lı olgularda yeni tedavi seçenekleri ortaya konulmaktadır. Bu konuda en çok dile getirilenler anti TNF-  $\alpha$  inhibitörü olan etanersept, infliksimab ve adalumimabtır. Bunların arasında JİA'lı çocuklarda kontrollü çalışmalar yapılmış ve kullanım onayı olan adalumimab ve etanersepttir. (114, 137-152,166) Etanersept, insan rekombinant solubl TNFp75 reseptör ile IgG1 Fc kısmının füzyon proteindir. İnfliksimab, TNF alfa'ya karşı kimerik insan-fare monoklonal antikoru, Adalumimab ise TNF'ye karşı oluşturulmuş insan monoklonal

antikorudur. Etanerseptin sistemik JİA'dan çok poliartiküler tipte etkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi dozu 0,4 mg/kg/haftada 2 doz olarak subkutan olarak uygulanır. Haftalık tek doz 0,8 mg/kg/doz olarak kullanımı da önerilmektedir. İnfliksımab'ın ise kontrollü olmayan çalışmalarda hastalık aktivitesini baskıladığı bildirilmiştir. Önerilen doz 3–5 mg/kg/infüzyon'dur. En önemli yan etkisi enfeksiyon, özellikle tüberküloz riskinin artmasıdır. Özellikle infliksımab ile erişkin hastalarda tüberküloz gelişen olgular yayınlanmış ve bu nedenle riskli hasta grubuna INH profilaksisi uygulanması uygun görülmüştür. Anti IL–1 ve anti IL–6 reseptör monoklonal antikorları da yeni önemli tedavi seçenekleri arasında sayılabilir (114,137-152). Jüvenil idyopatik artrit tedavisi süresince oluşabilecek osteoporoz komplikasyonuna karşı olgulara mutlaka D vitamini ve kalsiyum desteği yapılmalıdır.

Jüvenil idyopatik artrit tedavisinde ilaç tedavisi tek başına yeterli olmamaktadır. Medikal tedavi ile eş zamanlı olarak mutlaka fizik tedavi de uygulanmalıdır. Hastanın etkilenen eklemlerine uygulanan aktif ve pasif egzersizler yanında deformitelerin oluşmasını engellemek ya da düzeltmek amacı ile atelleme yapılır (114, 137-152). İleri hareket kısıtlılığı oluşmuş ise ortopedik tedavi düşünülür ve özellikle kalça ve diz eklemlerine artroplasti, osteotomi veya yumuşak doku serbestleştirilmesi gibi girişimler uygulanabilir.

Büyüme çağında bu hastaların birçok psikolojik sorunları ortaya çıkmaktadır. Psikolojik destekten hasta kadar ailenin de yararlanması gerekmektedir (114, 137-152).

### **Jüvenil İdyopatik Artritte Kullanılan Hastalık Değerlendirme Ölçüm Yöntemleri:**

Yaşam kalitesini değerlendiren ölçüm teknikleri tedavi etkinliğini ya da tedavi yöntemlerini karşılaştırmada kullanılabilir. Bu teknikler genel ve hastalığa spesifik olarak ikiye ayrılır (167). Genel ölçümler hastalığın şiddeti, tipi, tedavi çeşitleri, kültürel alt grupların değerlendirilmesini içerirken spesifik yöntemler ise özel bir hastalığa ya da hasta grubuna yönelik oluşturulur ve hastalığa ilişkin değişiklikleri daha iyi gösterir.

Bugüne kadar geliştirilmiş olan ölçüm yöntemlerinden hiç biri JİA için altın standart değildir.

İlk kez 1997’ de Giannini ve ark. (168) tarafından geliştirilen ACR 30, tanımlanmış altı değişkenin (aktif eklem sayısı, hareket kısıtlılığı olan eklem sayısı, hekim değerlendirme skoru, fiziksel fonksiyonların ölçümü, enflamasyon göstergelerinin ölçümü) en az %30 ‘unda düzelme olması prensibine dayanır. Bunun dışında JİA için spesifik geliştirilmiş CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), JAFAR (Juvenile Arthritis Functional Assessment Report), JAFAS (Juvenile Arthritis Functional Assessment Scale), JAQQ (Juvenile Arthritis Quality of Life Questionnaire), CHQ (The Child Health Questionnaire), Peds QL (The Pediatric Quality of Life Inventory), QoMLQ (The Quality of My Life Questionnaire) yöntemleri kullanılabilmektedir (167).

#### **CHAQ ( CHILDHOOD HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE ):**

CHAQ hastalığa özel olup fonksiyonel durumu değerlendiren en yaygın kullanılan bir ölçüm yöntemidir (169). Bedensel engellilik ve ağrıyı değerlendirir. Bedensel engellilik sekiz bölümde değerlendirilir; giyinme, ayağa kalkma, yemek yeme, yürüme, vücut bakımı, uzanma, tutma ve günlük aktiviteler. Otuz sorudan oluşur. Her soru hastanın zorlanma durumuna göre 0 dan 3’ e kadar puan verilir. Ağrı ise 100 mm hekim toplam iyilik değerlendirmesi ( görsel analog skor – VAS) ile yapılır.

Bu ölçümün güvenilirliği ve geçerliliği oldukça iyidir. Hastalık aktivitesi ile oldukça iyi uygunluk gösterir. CHAQ anketi tüm yaşlarda aileler ve sekiz yaş üstü çocuklarda hasta tarafından doldurulur ve 10 dakika sürer. Türkçe de olmak üzere birçok dile çevirisi yapılmıştır (170).

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.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

### Çalışma grupları:

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Romatoloji polikliniğinde takip edilmekte olan yaşları 3-18 arasında değişen, juvenil spondiloartropati tanılı 113 hasta (hasta çalışma grubu) ve juvenil idyopatik artrit (kontrol çalışma grubu) tanılı 150 hasta olmak üzere toplam 263 hasta 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 (16). Bu grup içinde yer alan EİA ve JPsA hastaları JSpA grubu içinde değerlendirildi. Juvenil ankilozan spondilit tanısı modifiye New York tanı ölçütlerine göre konuldu (112).

Hastalar tanılardan habersiz bir araştırmacı Dr. Metin Sezen tarafından değerlendirilerek, daha önce tanımlanmış ölçüt gruplarının (Çocuklarda atipik SPA ölçütü, SEA sendromu ölçütleri, ILAR' ın EİA ölçütleri, Garmisch- Partenkirchen ölçütleri, ESSG ölçütleri, Amor ölçütleri, ASAS periferik SPA ölçütü, ASAS aksiyel SPA ölçütü) değişkenlerine ilişkin soruları içeren formlar her hasta için ayrı ayrı dolduruldu (Ek-1). Tüm hastaların yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, tanı yaşı, izlem süreleri, almakta olduğu tedaviler ve tedavi cevapları kaydedildi ve anketin doldurulduğu anda her hastaya Schober ölçümü yapıldı (106). Gerekli bazı veriler ise daha sonradan hasta dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesi ile elde edildi. Hastaların anket sorularına vermiş oldukları cevaplar hasta dosyalarındaki bilgilerle karşılaştırılarak çelişkili bilgiler düzeltildi. Hastaların ilk ziyaret sırasında dosyaya kaydedilmiş olan laboratuvar bulguları (ANA, HLA B27, RF, sedimentasyon, CRP, trombosit sayısı) değerlendirmeye alındı. Üveitin varlığı ya da

yokluğu, sakroiliit bulgusu hasta dosyalarından elde edildi. Sakroiliak eklemlerin değerlendirilmesi için sakroiliak grafi veya MR, hasta semptomatik olmadığı sürece istenmemiştir. Aksiyel iskelet sisteminin tutulumunu düşündürecek semptomu olmayan, sakroiliak grafi ve MR tetkikleri yapılmayan hastaların sakroiliitlerinin olmadığı kabul edildi. (Ek I)

#### **Ölçüt değişkenlerinin tanımı ve değerlendirilmesi:**

**Enflamatuvar bel ağrısı** 4 parametreden 3' ü mevcut ise pozitif değerlendirildi.

3 aydan fazla bel ağrısı olması, sinsi başlangıç, egzersizle düzelme, ,gece ağrısı ve sabah tutukluluğu.

**Artrit:** Hekim tarafından tanı konulmuş geçmiş veya halen mevcut aktif sinovit.

**Pozitif aile öyküsü:** Aşağıdakilerden herhangi birisinin birinci veya ikinci derece akrabalarında olması pozitif kabul edildi

Ankilozan spondilit, psoriyazis, üveit, reaktif artrit, enflamatuvar barsak hastalığı.

**Psoriyazis:** Hekim tarafından tanı konulmuş geçmiş veya halen mevcut psoriyazis.

**Enflamatuvar barsak hastalığı:** Hekim tarafından tanı konulmuş geçmiş veya halen mevcut Crohn hastalığı - ülseratif kolit.

**Daktilit:** Hekim tarafından tanı konulmuş geçmiş veya halen mevcut daktilit(parmak iltihabı).

**Entezit:** Aşil tendon veya plantar fasyanın kalkaneusa yapışma yerinde muayene ile spontan ağrı veya hassasiyetin geçmişte olmuş veya halen mevcut olması.

**Üveit:** Oftalmotolog tarafından tanı konulmuş, geçmiş veya halen mevcut anterior üveit

**NSAEİ iyi yanıt** Tam doz NSAEİ alımından 24-48 saat sonra artrit, artralji veya bel ağrısının tamamen düzelmesi veya azalması

**X-Ray' de sakroiliit:** Modifiye New York ölçütlerine göre çift taraflı evre 2-4, tek taraflı evre 3-4 sakroiliit

**MR' de sakroiliit:** Kesin kemik iliği ödemi/osteoit ile birlikte olan sakroiliak eklemlerin akut enflamatuvar lezyonları

**Schober kısıtlılığı:** 4 cm' nin altındaki ölçümler kısıtlı kabul edildi.

**Yeni tanı ölçütlerinin oluşturulması:** Verilerin toplanması ve kaydedilmesi tamamlandıktan sonra, ölçütlerin değişkenlerinin ve klinik bulguların JSpA ve JİA tanıları arasındaki olasılık analizi (odss ratio) yapıldı. Bu olasılık analiz bulguları ve klinik özelliklere dayanılarak JSpA grubu hastalıkların ana bulgusu olan değişkenler belirlendi. Bunlar; oligoartrit varlığı, entezopati, 6 yaş veya 10 yaşından sonra hastalık başlangıcı, enflamatuvar bel ağrısı, kalça artrit, metatarsal eklem artrit, erkek cinsiyet, NSAEİ yanıtı, sakroiliit (MR veya radyografide), HLA B27 pozitifliği, schoberde kısıtlılık (4cm altı), ailede SpA grubu hastalık öyküsü, daktilit, psoriyazis ya da EBH varlığıdır.

Bu değişkenlerden 3 adet yeni tanı ölçüt grupları oluşturuldu

JSpA ve kontrol grubundaki hastaların mevcut tanı ölçütlerine göre konmuş olan tanıları ve yeni önerdiğimiz ölçüt gruplarına göre konmuş olan tanıların özgüllük ve duyarlılıkları hesaplandı, Kappa değerleri hesaplanarak hangi ölçütün tanıda daha etkin olduğu değerlendirildi.

Çalışma öncesi çalışma İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı( 01.10.2013-A-18). Çalışmaya alınan her hasta çalışma için bilgilendirildi.

## **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 (odss ratio) analizinde lojistik regresyon analizi kullanıldı, olasılığın 1 den büyük olduğu değişkenler JSpA lehine risk faktörü, 1 den küçük değişkenler JİA 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 uygulanabilirlik derecesi artmaktadır. Veriler SPSS 15. 0 programı kullanılarak analiz edildi.

## BULGULAR

### 1. Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri:

a. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo IV-a da verilmiştir. JSpA grubu olguların kız/erkek oranı 29/84, JİA grubunda 100/50 idi. JSpA grubunda yaş ortalaması  $14.35 \pm 2.75$  yıl, JİA grubunda ise  $10.69 \pm 4.30$  yıl olarak saptandı. Tanı yaşı JSpA lı hastalarda  $11.3 \pm 3.42$  yıl, JİA' da ise  $5.40 \pm 3.68$  yıl dı, hastalık semptomlarının başlangıç yaşı JSpA da  $10.46 \pm 3.42$  yıl, JİA da  $4.74 \pm 3.58$  yıl dı. Tüm bu parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı fark görüldü.

Tablo IV-a: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

|                        | Jüvenil<br>Spondiloartropati<br>(n:113) | Jüvenil idyopatik<br>artrit<br>(n:150) | p     |
|------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|-------|
| Yaş                    | $14.35 \pm 2.75$ yıl                    | $10.69 \pm 4.30$ yıl                   | <0.05 |
| Tanı yaşı              | $11.30 \pm 3.42$ yıl                    | $5.40 \pm 3.68$ yıl                    | <0.05 |
| Başlangıç yaşı         | $10.46 \pm 3.42$ yıl                    | $4.74 \pm 3.58$ yıl                    | <0.05 |
| İzlem süresi           | $2.85 \pm 2.81$ yıl                     | $4.71 \pm 3.74$ yıl                    | <0.05 |
| Cinsiyet: Erkek n ( %) | 84 (74.3)                               | 50 (33.3)                              | <0.05 |
| Kız n ( %)             | 29 ( 25.7)                              | 100 (66.7)                             |       |

### b. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları:

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları tablo Tablo IV-b de verilmiştir ANA, HLA B27, RF, sedimentasyon pozitifliği, CRP, trombosit sayısı ve trombositoz varlığı her iki grup arasında anlamlı olarak farklı bulundu.

**Tablo IV-b Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları**

|                                              | <b>Jüvenil<br/>Spondiloartropati<br/>(n:113)<br/>n (%)</b> | <b>Jüvenil<br/>idyopatik<br/>artrit<br/>(n:150)<br/>n (%)</b> | <b>p</b>        |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Ortalama trombosit sayısı</b>             | 354464                                                     | 462300                                                        | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>Trombositoz varlığı<br/>(450000 üstü)</b> | 24 (21.2)                                                  | 72 (47.8)                                                     | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>CRP pozitifliği</b>                       | 69 (61.0)                                                  | 127 (84.9)                                                    | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>Sedimentasyon pozitifliği</b>             | 82 (72.7)                                                  | 137 (91.1)                                                    | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>ANA pozitifliği</b>                       | 18 (15.9)                                                  | 64 (43.2)                                                     | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>RF pozitifliği</b>                        | -                                                          | 13 (8.8)                                                      | -               |
| <b>HLA B27 pozitifliği</b>                   | 75 (68.2)                                                  | 1 (0.7)                                                       | <b>&lt;0.05</b> |

**c. Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri:**

Hasta ve kontrol grubunda yer alan ve çalışmamızda değerlendirilen değişkenler Tablo IV-c de verilmiştir. JSpA ve JİA grupları arasında ailede AAA varlığı, sinovit ve üveit bulgusunda anlamlı fark bulunmazken, diğer bütün parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark bulunmuştur.

**Tablo IV-c Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri**

|                                                | <b>Jüvenil<br/>Spondiloartropati<br/>(n:113)<br/>n (%)</b> | <b>Jüvenil<br/>idyopatik<br/>artrit<br/>(n:150)<br/>n (%)</b> | <b>p</b>        |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Kalça artrit</b>                            | 63 (55,8)                                                  | 24 (16)                                                       | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>Metatarsal eklem artrit</b>                 | 29 (25,7)                                                  | -                                                             | -               |
| <b>Entezit</b>                                 | 83 (73,5)                                                  | 35 (23,3)                                                     | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>Schoberde kısıtlanma</b>                    | 43 (38,1)                                                  | 23 (15,3)                                                     | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>NSAEİ yanıtı</b>                            | 81 (71,7)                                                  | 38 (25,3)                                                     | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>Oligoartrit varlığı</b>                     | 109 (95,8)                                                 | 97 (64,3)                                                     | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>Semptomların 6 yaş<br/>sonra başlaması</b>  | 101 (89,4)                                                 | 47 (31,3)                                                     | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>Semptomların 10 yaş<br/>sonra başlaması</b> | 79 (69,9)                                                  | 21 (14)                                                       | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>Ailede SPA grubu<br/>hastalık</b>           | 30 (26,5)                                                  | 17 (11,3)                                                     | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>PİP artrit</b>                              | 35 (31,0)                                                  | 73 (48,7)                                                     | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>Yangısal bel ağrısı</b>                     | 43 (38,1)                                                  | 7 (4,7)                                                       | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>Ailede AAA varlığı</b>                      | 5 (4,5)                                                    | 8 (5,4)                                                       | 0.52            |
| <b>Üveit</b>                                   | 11 (9,7)                                                   | 13 (8,7)                                                      | 0.56            |
| <b>Psoriyazis varlığı</b>                      | 17 (15)                                                    | 1 (0,7)                                                       | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>Daktilit</b>                                | 15 (13,3)                                                  | 9 (6,0)                                                       | <b>&lt;0.05</b> |
| <b>Sinovit</b>                                 | 95 (84,1)                                                  | 131 (87,3)                                                    | 0.282           |
| <b>EBH</b>                                     | 1 (0,9)                                                    | -                                                             | -               |

## 2. Ölçüt gruplarındaki değişkenlerin olasılık oranları (odds ratio)

Ölçütlerin değişkenlerinin ve klinik bulguların JSpA ve JİA arasındaki olasılık analizi Tablo IV-d de belirtilmektedir. CRP pozitifliği, trombositoz varlığı, poliartrit varlığı ve PİP artrit değişkenleri JİA lehine risk faktörü olarak görülmektedir ve bu durum istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Bunun dışında sinovit ve ailede AAA varlığı JİA lehine risk faktörü olarak değerlendirilmiş olup fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

JSpA lehine risk faktörü olan değişkenler ise, kalça artrit, tarsit varlığı, erkek cinsiyet, yangısal bel ağrısı, psoriyazis varlığı, entezit, röntgende sakroiliit, MR' da sakroiliit, değişken kalça ağrısı, pelvik hareketle oluşan kalça ağrısı, lomber ve dorsal gece ağrısı + sabah katılığı'nın olması, schoberde kısıtlılık, HLA B27 pozitifliği, ANA negatifliği, ailede SpA grubu hastalık öyküsü olması, NSAİ yanıtı, oligoartrit varlığı, 6 yaş sonrası semptomların başlaması ve 10 yaş sonrası semptomların başlaması JSpA lehine risk faktörü olarak değerlendirilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Üveit, daktilit, tekrarlayan artrit ve artralji varlığı da JSpA lehine risk faktörü olarak değerlendirilmiş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

**Tablo IV-d Ölçüt gruplarının değişkenlerinin olasılık oranları (odss ratio)**

| <b>Değişkenler</b>                                  | <b>Olasılık oranı</b> | <b>%95 CI düşük</b> | <b>%95 CI yüksek</b> | <b>p</b>         |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|---------------------|----------------------|------------------|
| <b>CRP</b>                                          | 0,27                  | 0,11                | 0,68                 | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Trombositoz (450000 üstü)</b>                    | 0,29                  | 0,14                | 0,62                 | <b>0.001</b>     |
| <b>Kalça artrit</b>                                 | 6,61                  | 3,73                | 11,73                | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Metatarsal eklem artrit</b>                      | 2,78                  | 2,34                | 3,30                 | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Erkek cinsiyet</b>                               | 5,45                  | 3,18                | 9,36                 | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Yangısal bel ağrısı</b>                          | 12,54                 | 5,37                | 29,31                | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Sinovit</b>                                      | 0,76                  | 0,38                | 1,53                 | 0.282            |
| <b>Psoriyazis varlığı</b>                           | 26,30                 | 3,45                | 201,15               | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Ailede AAA varlığı</b>                           | 0,83                  | 0,24                | 2,87                 | 0.521            |
| <b>Entezit</b>                                      | 9,09                  | 5,17                | 15,96                | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Radyografide Sakroiliit</b>                      | 1,31                  | 1,03                | 1,66                 | <b>0,005</b>     |
| <b>MR da sakroiliit</b>                             | 31,5                  | 3,68                | 270,26               | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Değişken kalça ağrısı</b>                        | 6,53                  | 3,56                | 11,98                | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Pelvik hareketle kalça ağrısı</b>                | 7,40                  | 3,86                | 14,17                | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Lomber ve dorsal gece ağrısı, sabah katılığı</b> | 4,06                  | 2,31                | 7,13                 | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Schoberde kısıtlılık</b>                         | 2,78                  | 1,52                | 5,08                 | <b>0,001</b>     |
| <b>Daktilit</b>                                     | 2,39                  | 1,00                | 5,69                 | <b>0,036</b>     |
| <b>Proksimal interfalangial eklem artrit</b>        | 0,47                  | 0,28                | 0,78                 | <b>0,003</b>     |
| <b>Tekrarlayan artrit ve artralji</b>               | 1,67                  | 0,69                | 4,03                 | 0.171            |
| <b>Üveit</b>                                        | 1,02                  | 0,43                | 2,42                 | 0.563            |
| <b>HLA B 27 pozitifliği</b>                         | 145                   | 34,30               | 622,79               | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>ANA negatifliği</b>                              | 3,89                  | 2,13                | 7,10                 | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Ailede SPA grubu hastalık</b>                    | 2,82                  | 1,46                | 5,44                 | <b>0,001</b>     |
| <b>NSAEİ yanıtı</b>                                 | 7,46                  | 4,30                | 12,93                | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Oligaortrit varlığı</b>                          | 14,88                 | 5,19                | 42,65                | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Poliartrit varlığı</b>                           | 0,06                  | 0,02                | 0,19                 | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>6 yaş sonrası başlama</b>                        | 18,44                 | 9,24                | 36,80                | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>10 yas sonrası başlama</b>                       | 14,27                 | 7,74                | 26,31                | <b>&lt;0.001</b> |

- CI (Confidence interval, güvenilirlik aralığı)

### 3- Yeni tanı ölçütlerinin oluşturulması:

Yeni tanı ölçüt grupları oluşturulurken, mevcut ölçüt gruplarının değişkenlerinin JSpA ve JİA için olasılık oranları ve klinik bulgularına dayanılarak JSpA grubu hastalıkların ana özellikleri belirlendi. Bu şekilde toplam 14 adet değişken belirlendi. Bunlar, oligoartrit varlığı, entezopati, 6 yaş veya 10 yaşından sonra hastalık başlangıcı, enflamatuvar bel ağrısı, kalça artrit, metatarsal eklem artrit, erkek cinsiyet, NSAİİ yanıtı, sakroiliit (MR veya radyografide), HLA B27 pozitifliği, schoberde kısıtlılık (4cm altı), ailede SpA grubu hastalık öyküsü, daktilit, psoriyazis ya da EBH varlığıdır.

Yetişkin ölçütlerinde ve bazı çocuk ölçütlerinde olan üveit varlığı JSpA ve JİA grubumuzda eşit olarak görüldüğünden ve olasılık oranı istatistiksel olarak anlamlı olmadığından ölçüt değişkeni olarak belirlenmedi.

Yeni ölçüt grupları oluşturulurken öncelikli olarak major değişkenleri belirlendi. JSpA grubu hastalıkların önemli iki bulgusu olan entezit ve oligoartrit varlığı 2 ana major değişken olarak her 3 yeni ölçütümüzde yer aldı.

Bunun yanında ölçüt 1 oluşturulurken JSpA ayırıcı tanısında en çok karışan JİA altgrubu olan oligoartritlerin 6 yaş öncesi ortaya çıkması ve olasılık değerlendirmesinde 10 yaş önce başlangıçtan daha iyi olması nedeniyle 6 yaş sonrası başlangıç tercih edildi. Bunun yanında özellikle büyük çocuklarda ve adolosanlarda ortaya çıkan, AS için önemli bir klinik faktör olan entezit ve artrit yokluğunda dahi JSpA açısından major bir bulgu olacağını düşündüğümüz ve özellikle JİA ayırıcı tanısında büyük rol oynayacağı görülen Enflamatuvar sırt ağrısını 4. major değişken olarak belirledik. Bunun dışındaki değişkenler minor olarak belirledik. Aşağıda belirlediğimiz ölçütler sırası ile yer almaktadır:

#### Yeni ölçüt 1:

**Major ölçütler:** Oligoartrit, entezopati, 6 yaş sonra hastalık başlangıcı, enflamatuvar bel ağrısı.

**Minor ölçütler:** Kalça artrit, metatarsal eklem artrit, erkek cinsiyet, NSAİİ yanıtı, sakroiliit (MR veya radyografide), HLA B27 pozitifliği, schoberde kısıtlılık (4cm altı), Ailede SpA grubu hastalık öyküsü, daktilit, psoriyazis ya da EBH varlığı.

**Tanı:** 2 major + 3 minor veya 3 major değişken ile konulur.

Yeni ölçüt 2 belirlenirken ise entezit ve oligoartrit yanında, özellikle JİA ile ayırıcı tanıda belirleyici olan 10 yaş sonrası başlangıç tercih edildi, bunun yanında JİA ile ayırıcı tanıda önemli bir rolü olan ve görülmesi JSpA lehine çok önemli bir bulgu olan metatarsal eklem artritini diğer major değişken olarak belirledik. Bunun dışındaki değişkenler ise minor olarak belirlendi.

#### **Yeni ölçüt 2:**

**Major ölçütler:** Oligoartrit, entezopati, 10 yaş sonrası hastalık başlangıcı, metatarsal eklem artriti.

**Minor ölçütler:** Kalça artrit, enflamatuar bel ağrısı, erkek cinsiyet, NSAEİ yanıtı, sakroiliit (MR veya radyografide), HLA B27 pozitifliği, schoberde kısıtlılık (4cm altı), Ailede SpA grubu hastalık öyküsü, daktilit, psoriyazis ya da EBH varlığı.

**Tanı:** 2 major + 3 minor veya 3 major değişken ile konulur,

Yeni ölçüt 3 oluşturulurken oligoartrit ve entezopatinin yanında JSpA ve JAS için çok önemli 2 belirleyici ve prognozistik faktör olan olasılık oranlarıda oldukça yüksek olan sakroiliit (MR veya radyografide) ve HLA B27 pozitifliği seçildi. Özellikle yine JAS ve JSpA açısından çok anlamlı olan NSAEİ yanıtı, aile SPA grubu da diğer major değişkenler olarak seçildi. Diğer değişkenler ise minor olarak belirlendi.

#### **Yeni Ölçüt 3:**

**Major ölçütler:** Oligoartrit, entezopati, sakroiliit (MR veya radyografide), HLA B27 pozitifliği, Ailede SpA grubu hastalık öyküsü, NSAEİ yanıtı.

**Minor ölçütler:** 6 yaş sonra hastalık başlangıcı, erkek cinsiyet, enflamatuar bel ağrısı, daktilit, psoriyazis ya da EBH varlığı, kalça artrit, schoberde kısıtlılık (4cm altı), metatarsal eklem artrit.

**Tanı:** 3 major +2 minor veya 4 major değişken ile konulur.

Bu yöntem ile JSpA'yı erkenden tanıyabilecek ve ayırıcı tanıda etkili olabileceğini düşündüğümüz 3 yeni ölçüt tanımlandı.

#### 4- Tanı Ölçütlerinin Etkinlik değerlendirilmesi:

Çalışmada değerlendirilen tanı ölçütlerinin duyarlılık, özgüllük ve kappa değerleri Tablo IV-e aşağıda verilmiştir.

Tablo IV-e Tanı ölçütlerinin etkinlik değerlendirilmesi

|                                          | Duyarlılık | Özgüllük   | Kappa        |
|------------------------------------------|------------|------------|--------------|
|                                          | %          | %          |              |
| ESSG ölçütü (MR dahil)                   | 93.8       | 63.8       | 0,572        |
| Amor ölçütü (MR dahil)                   | 98,2       | 82,7       | 0,778        |
| Garmisch-Partenkichen ölçütü             | 95,6       | 62,7       | 0,552        |
| SEA sendrom ölçütü                       | 56,6       | 89,3       | 0,447        |
| Atipik spondiloartrit ölçütü             | 71,7       | 97,3       | 0,712        |
| ASAS periferik Spondiloartropati ölçütü  | 91,2       | 75,3       | 0,646        |
| ASAS aksiyel Spondiloartropati ölçütü    | 34,5       | <b>100</b> | 0,375        |
| İLAR'ın Entezitle ilişkili artrit ölçütü | 79.6       | 67.1       | 0.443        |
| Yeni ölçüt-1                             | 90,3       | 90,7       | <b>0.807</b> |
| Yeni ölçüt-2                             | 85         | 96.7       | <b>0.827</b> |
| Yeni ölçüt-3                             | 85.8       | 97.3       | <b>0.843</b> |

Buna göre en iyi duyarlılık % **98.2** ile Amor ölçütünde, en iyi özgüllük ise % **100** ile ASAS aksiyel SpA ölçütünde görülmüştür. Ölçüt performans değerlendirmesi olan kappa değerine baktığımızda ise **0.843** ile önerdiğimiz yeni ölçüt 3 en yüksek değeri almıştır.

## TARTIŞMA

Son yıllarda AS' nin tedavisinde önemli gelişmeler meydana gelmiştir. TNF hedefleyen biyolojik ajanların; AS hastalarının çoğunda kısa sürede ağrıda, enflamasyonda ve hastalık aktivitesinde yararlı oldukları görülmüştür (123,124,172) . Ancak, anti TNF ilaçların spinal hastalığının radyografik ilerlemesinin engellemediği görülmüştür (172). Sınıflandırılmayan SpA ölçütlerinde aksiyel hastalık olan hastalar belirlenmediği için ASAS' ın yeni ölçütleri geliştirilmiştir (19, 20). Bu tanınma başarısı MR' ın erken, pre-radyografik aksiyel ve SİE lezyonlarının tanısında kullanılmasına bağlıdır (104,105). Aynı zaman da HLA B27 testi de faydalı bulunmuştur. ASAS 'ın ölçütlerinin yetişkinlerde uygulanmasıyla hem radyografik SpA hem de pre-radyografik aksiyel SpA vakaların belirlenebileceği belirtilmektedir (19,20). Çocuklarda da bu perspektiften yola çıkarak JSpA'ları erken tanılandırmak, aksiyel hastalık için risk faktörlerini belirlemek AS in radyolojik geri dönüşümsüz evresi oluşmadan agresif tedaviye başlamak son derece önemlidir (9,11,172). Jüvenil SpA hem farklılaşmış hem de farklılaşmamış şekilleri kapsadığından ve yetişkin SpA'dan farklı klinik özellikler gösterdiğinden, çocuklarda pediatrik ya da yetişkin SpA sınıflama ölçütlerini kullanmak zorluk ortaya çıkarabilir (12,174). Jüvenil SpA'da omurganın ve SİE tutulumu nadir ve radyografik değişikliklerin meydana gelmesi zaman alır (9,11,104,105). Bununla birlikte, jüvenil SpA olan hastaların tanımda AS New York ölçütleri ve yetişkinlerde kullanılan Amor ölçütleri, ESSG ölçütleri ve ASAS aksiyel ölçütleri kullanmak doğru olmayacaktır. Mevcut çocuk ölçütlerinde ise en büyük sorun JSpA nin ilk başlangıç aşamasında; JİA ile ayırıcı tanısında yetersiz kalmalarından kaynaklanır (12,174). Grubumuzun 2005 yılında yaptığı çalışmada JSpA tanı ve sınıflamasında mevcut olan ölçütlerin yetersizliği gösterilmişti (12).

Buradan hareketle çalışmamızda mevcut ölçütlerin değişkenlerini ve hastalığın diğer önemli klinik bulguları ayırıcı tanıda en çok karıştırılan JİA ile karşılaştırılması ve olasılık analizi(odds oranı) yapıldı. Sonuçlarda da görüldüğü gibi özellikle aksiyel bulgular gelişmeden önce entezit, oligoartrit, kalça artrit, metatarsal eklem artrit JİA ile ayırıcı tanıda önemli rolü olan ve yoğunlukla JSpA'da görülen bulgulardır. Bu bulgulara ağırlık verilerek ve diğer değişkenlerle de desteklenen ölçütlerle özellikle aksiyel bulgular oluşmadan JSpA'nın erkenden tanılandırılabilceği kanısındayız.

Sonuçlarda da görüldüğü üzere mevcut ölçütlerin hiçbirisi tanı ve ayırıcı tanıda yeni önerdiğimiz ölçütler kadar etkili olmamıştır. Aşağıda ölçütlerin özel olarak değerlendirilmesi yapılmıştır.

**Garmisch-Partenkichen** ölçütünün, duyarlılığı % 95.6 özgüllüğü % 62.7 kappa değeri 0,552 saptandı. Grubumuzun 2005 yılında yaptığı çalışmada duyarlılık ve özgüllük sırasıyla % 95.2, %78.1 saptanmıştı (12). Duyarlılık oranı benzer saptandı, özgüllük biraz daha düşük bulundu. Belçika'dan R. Joos ve ark. 43 geç başlangıçlı pausiaritiküler JKA'lı hastada yaptığı çalışmalarında duyarlılık % 97.7 özgüllük % 94.2 bulmuşlardı (174). Çocuklar için tasarlanmış olan bu ölçütün duyarlılığının iyi olması başarılı tarafıdır. Fakat grubumuzun yaptığı iki çalışmada da özgüllüğünün düşük olması JİA ile ayırıcı tanıda yetersiz olduğunu göstermektedir. Bunun en büyük nedeni 2 tane major değişken veya 1 major+ 2 minor değişken ile tanı oluşmasıdır. Major değişkenler kalça, diz, ayak bileği tutulumlu asimetrik oligoartrit; entezopati; lomber omurga veya sakroiliak bölge ağrısı ve üveittir. Minorler ise  $\geq 5$  periferik eklem tutulumu; erkek cinsiyet; 6y sonra hastalık belirtileri; HLA B27 pozitifliği; aile anamnezinde SpA(şüphesi) olmasıdır. Bu nedenle oligoartriti olup yanında üveit, 6 yaş sonrası semptomu olan erkek JİA'lı hastalar JSpA tanısı almaktadır, bu durum ölçütün başarısına gölge düşürmektedir.

**İLAR'ın EİA ölçütü**, çalışmamızda duyarlılık % 79.6 özgüllüğü % 67.1, kappa değeri 0.443 saptandı. R. Joos ve ark. çalışmasında duyarlılık 81.4 özgüllük 95.6 bulunmuştu (174). Dışlama ölçütlerinden dolayı duyarlılığı düşük olan bir ölçüttür. JSpA, JİA'nın birçok alt grupları arasında gösterilmektedir. Bunlar EİA yanında psoriatik artrit ve bazı sınıflandırılmayan artrit tipleridir. Ancak, sınıflandırma ölçütleri

reaktif artritleri dışladığı için bütün JAS hastalarını yakalamayabilir. Örneğin, HLA B27 pozitif izole radyografik kanıtlı sakroiliiti olan (mNY ölçütünü doldurmuş) ancak periferik enteziti veya artrit olmayan JAS hastası İLAR ölçütlerine göre sınıflandırılmayan gruba girer, EİA olarak değerlendirmez, ya da psoriyatik artrit ve sakroiliiti olan bir hastada; dışlama kriteri olan HLA B27 pozitifliği varsa veya ailesinde SpA varsa dışlama kriterinden dolayı sınıflandırılmayan artrit tanısı alır. Bu durum İLAR' ın EİA ve JPsa ölçütlerinin eksik yönleridir.

**SEA** sendromu ölçütlerinin duyarlılığı, çalışmamızda %56.6, özgüllüğü %89.3, kappa 0.447 saptandı. Grubumuzun 2005 çalışmasında duyarlılığı %62.9, özgüllüğü %92.2 olarak bulunmuştu (12). R. Joos ve ark. çalışmasında duyarlılığı % 44.2 özgüllüğü % 98.5 bulunmuştu(174). Prieur ve arkadaşlarının çalışmasında SEA sendromu ölçütlerinin duyarlılığı %49.4, özgüllüğü %96 olarak bildirilmiştir(173). Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda benzer oranlar görülmektedir.

SEA sendrom ölçütlerinin, özgüllük oranları bu ölçütlerin kontrol grubundaki hastaları JSpA lerden iyi ayırt edebildiğini göstermektedir. Ancak duyarlılığın düşük ve yalancı negatif oranının yüksek olması bu ölçütün tanı koymada yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

**Atipik spondilartropati** ölçütlerinin duyarlılığı %71.7, özgüllüğü %97.3, kappa değeri 0.712 saptandı. Grubumuzun 2005 çalışmasında duyarlılığı %61,3, özgüllüğü %98,4, bildirilmişti (12). R. Joos ve ark. çalışmasında duyarlılığı % 51.2 özgüllüğü % 89.8 bulunmuştu(174). Atipik spondilartropati ölçütlerini öneren Hussein ve ark. 4 major + 3 minor ölçüt ile atipik spondilartropati ölçütlerinin duyarlılığının %84,6, özgüllüğünün %100 olduğunu bildirmişlerdir (15). Çalışmamızda atipik spondilartropati ölçütlerinin duyarlılığını aynı oranda yüksek bulmadık. Ancak yüksek özgüllük oranı benzer bir bulgu idi. Özgüllük oranlarının yüksek oluşu bu ölçütlerin kontrol grubundaki hastaları JSpA lerden iyi ayırt edebildiğini göstermektedir. Ancak duyarlılığın düşük ve yalancı negatif oranının yüksek olması bu ölçütün tanı koymada yetersiz olduğunu düşündürmektedir.

**ESSG** ölçütünün çalışmamızdaki, duyarlılığı % 93.8 özgüllüğü % 63.8 kappa değeri 0,572 saptandı. Belçika'dan R. Joos ve ark. çalışmasında duyarlılığı % 86 özgüllüğü % 85 bulunmuştur (174). Grubumuzun 2005 yılında yaptığı çalışmada duyarlılığı %

83.9, özgüllüğü 87.5 saptanmıştır(12). ESSG ölçütleri erişkinler için geliştirilmiş olan ölçütlerdir ve ESSG tarafından erişkinler için yapılan çok merkezli çalışmada duyarlılık %87 ve özgüllük %87 olarak bildirilmiştir (18). ASAS ın yaptığı çalışmada (aksiyel+ periferik SpA grubu) ise (MR dâhil) duyarlılık % 79.1 özgüllük % 68.8 dir(19,20). Prieur ve arkadaşlarının çocuklarda yaptıkları çok merkezli bir çalışmada ESSG ölçütlerinin duyarlılığı %78,7 ve özgüllüğü %92,2 olarak bulunmuştur (173). Yine Prieur ve arkadaşları tarafından çocuklarda yapılan bir başka çalışmada ESSG ölçütlerinin duyarlılığı %69,7 ve özgüllüğü %92,2 olarak bildirilmiştir (28). Diğer çalışmalara göre duyarlılığın yüksek olmasının nedeni, çalışmamızda MR da sakroiliit pozitifliğinde dâhil edilmiş olması; kanısındayız. Özgüllüğü diğer çalışmalara göre düşük bulunmuştur en çok ASAS çalışması ile benzerdir.

**Amor ölçütleri** yetişkinler için önerilmiş bir ölçüttür. Çalışmamızda Amor ölçütünde duyarlılık %98.2 özgüllük % 82.7 ve kappa değeri ise 0.778 saptandı. Duyarlılığın yüksek olması yine 3 puanlık bir değişken olan MR da sakroiliit pozitifliğine bağlı olduğunu kanısındayız. Çalışmamızda duyarlılığı en yüksek olan 1. ölçüt olarak görülmektedir ve kappa değeri yeni önerdiğimiz ölçütlerden sonra 2. sıradadır. Grubumuzun 2005 yılındaki çalışmasında duyarlılığı %82.3, özgüllüğü %95.3 olarak bulunmuştur (12). Belçikadan R. Joos ve ark. çalışmasında duyarlılığı % 86 özgüllüğü % 91.3 bulunmuş (174). Prieur ve arkadaşlarının çok merkezli çalışmasında Amor ölçütlerinin duyarlılığı %73.5, özgüllüğü %97.6'dır (173). Prieur ve arkadaşları tarafından yapılan daha sonraki bir çalışmada ise Amor ölçütlerinin duyarlılığı %96,2 ve özgüllüğü %92,2 olarak bulunmuştur (28). ASAS çalışmasında (aksiyel+ periferik SpA hasta grubu) ise duyarlılık 67.5, özgüllüğü 86.7 saptanmıştır (19,20). Amor ölçütünün değişkenleri klinik öykü, görüntüleme, genetik + aile öyküsü ve tedavi cevabı esaslarına dayanan skorelama sisteminden oluşmaktadır. Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda da duyarlılık ve özgüllük genel olarak dengeli bulunmuştur, MR ile sakroiliit bulgusu kullanılarak tanıda daha etkili olacağı kanısındayız. Fakat ayırıcı tanıda çalışmamızda yetersiz görülmektedir.

**ASAS periferik SpA ölçütü** yetişkinlerde periferik başlangıçlı spondiloartropatiyi erken tanılandırmak amaçlı ASAS tarafından geliştirilmiş olan bir ölçüttür (19,20).

Çalışmamızda bu ölçütün duyarlılığı % 91.2, özgüllüğü 75.3 kappa değeri 0.646 saptandı. ASAS ın kendi çalışmasında periferik SpA grubunda duyarlılık 77. 8, özgüllük % 82.2 saptanmıştı (19,20). Daktilit, artrit, entezitten herhangi biri varsa yanında 1 veya 2 farklı SpA bulgusu ile tanı oluşturan bir ölçüttür; bu nedenle duyarlılığı yüksek özgüllüğü düşüktür. Bu yönleri ile ayırıcı tanıda yetersiz olabileceği kanısındayız. Literatürde bu ölçüt ile ilgili çocuklarda yapılmış herhangi bir çalışma yoktur, çalışmamız bu konuda yapılan ilk çalışmadır.

**ASAS aksiyel SpA ölçütü** yetişkinlerde ankilozan spondiliti radyolojik sakroiliit bulguları gelişmeden erken dönemde tanılandırmak amaçlı geliştirilmiş bir ölçüttür. Çalışmamızda duyarlılığı % 34.5 ile en düşük özgüllüğü ise % 100 ile en yüksek saptanmıştır, kappa değeri 0.375 saptandı. ASAS ın kendi çalışmasında aksiyel SpA çalışma grubunda duyarlılık % 82.9 özgüllük % 84.4 saptanmıştır (19, 20). Literatürde bu ölçüt ile ilgili çocuklarda yapılmış herhangi bir çalışma yoktur, çalışmamız bu açıdan bir ilk teşkil etmektedir. Değişkenin duyarlılığının düşük olması JSpA tanısında yetersiz olduğunu göstermektedir. Aksiyel bulguları olmayan ve sakroiliit henüz gelişmeyen hastaları tanılandıramayacağı kanısındayız.

**Yeni ölçüt 1** Yeni önermiş olduğumuz 1.ölçütün duyarlılığı % 90.3 özgüllüğü % 90.7 saptandı. Ölçütün hem duyarlılık hem de özgüllükte % 90'nın üzerinde başarı göstermesi hem tanı hem de ayırıcı tanıda etkili olduğunu düşündürmektedir. Ölçüt performans değerlendirmesi olan kappa değeri 0.807 bulundu. Bu açıdan çalışmamızdaki en yüksek 3. değeri aldı. Bu özellikleri ile Yeni ölçüt 1'in JSpA' lerin erken tanılandırılmasında ve sınıflandırılmasında başarı ile kullanılabileceği kanısındayız.

**Yeni ölçüt 2:** Yeni önermiş olduğumuz 2.ölçütün duyarlılığı % 85 özgüllüğü % 96.7 saptandı. Ölçütün kappa değeri 0.827 ile çalışmadaki 2. en iyi kappa değeri olması nedeniyle önemlidir. Özgüllüğünün ve duyarlılığının yüksek oluşu ayırıcı tanıda etkili bir ölçüt olduğunu göstermektedir.

**Yeni ölçüt** önermiş olduğumuz 3.ölçütün duyarlılığı % 85.8 özgüllüğü % 97.3 saptandı. Ölçütün kappa değeri 0.843 ile çalışmadaki en iyi kappa değeri olması

nedeniyle önemlidir. Özgüllük açısından da çalışmadaki 2. iyi ölçüttür, tanı ve ayırıcı tanıda başarılı bir ölçüttür.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı ise hasta sayısının az olması ve tek merkezli bir çalışma olmasıdır.

Sonuç olarak, var olan ölçütler değerlendirildiğinde hem duyarlılık hem de özgüllük bakımından etkinliği iyi olan dengeli bir ölçüt yoktur. Bu durum hem tanıda gecikmelere, hem de ayırıcı tanıda sıkıntılara yol açmaktadır. Önermiş olduğumuz ölçütler etkinlik değeri açısından çalışmamızda en iyi sonucu vermiştir. Özellikle yeni ölçüt 1'in JSpA tanılandırılmasında ve sınıflandırılmasında kullanılabileceği kanısındayız. Fakat önerdiğimiz ölçütlerin çok merkezli çalışmalar ile geçerlilik ve güvenilirlik değerlendirmelerinin yapılması da vazgeçilmez bir zorunluluktur. Bunun ardından önerdiğimiz ölçütler klinik uygulamada daha etkin bir biçimde kullanılabilecektir.

## SONUÇLAR

- 1- Jüvenil SpA tanısı çocukluk çağında gecikebilmekte ve hastalar geri dönüşümsüz evre olan ankilozan spondilite ilerleyebilmektedir.
- 2- Mevcut tanı ölçütleri; JSpA tanısı ve JİA ile ayırıcı tanısında yetersiz kalmaktadır.
- 3- Entezit, oligoartrit, kalça artrit ve metatarsal eklem artrit JSpA'nın aksiyel bulguları gelişmeden, erken tanısında önemli klinik bulgulardır ve tanı ölçütlerinde yer almalıdır.
- 4- Çocuklarda sakroiliit tanısında MR kullanılmalıdır.
- 5- Önermiş olduğumuz 3 ölçütte tanı, ayırıcı tanı ve kappa etkinlik katsayısında mevcut ölçütlerden daha başarılıdır.

## ÖZET

### Jüvenil Spondiloartropatiler için Yeni Tanı ölçütlerinin Geliştirilmesi

#### Giriş

Jüvenil spondiloartropati(JSpA) özellikle 16 yaşından önce ortaya çıkan, entezit, alt ekstremitelerde oligoartrit, aksiyel iskelet tutulumu olan ve HLA B27 pozitifliği görülen bir grup kronik romatizmal hastalıktır. Jüvenil ankilozan spondilit, reaktif artritler, jüvenil psoriatik artrit ve enflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit ve sınıflandırılmayan artritler bu hastalığın alt grubunu oluşturmaktadır. Bu grubu oluşturan hastalıkların tanılandırılmalarında ana sorun, hastalık başlangıcında tanınmalarında ve diğer jüvenil idyopatik artritlerden(JİA) ayırt edilmelerinde yaşanmaktadır.

#### Amaç

JSpA lı çocuklar için mevcut tanı ölçütlerinin değerlendirilmesi ve yeni tanı ölçütlerinin geliştirilmesi.

#### Gereç ve Yöntem

JSpA tanılı 113 hasta ve jüvenil idyopatik artrit tanılı 150 hasta, toplam 263 hasta çalışmaya alındı. Hastaların tanıları çocuk romatoloji uzmanı Prof.Dr. Özgür Kasapçopur tarafından değerlendirilip, araştırmacıya yönlendirildi. Hastalara JİA tanısı ILAR tanı ölçütlerine göre konulmuştu. Bu grup içinde yer alan EİA (entezitle ilişkili artrit) ve psoriatik artrit hastaları JSpA grubu içinde alındı. Jüvenil ankilozan spondilit tanısı modifiye New York tanı ölçütlerine göre konuldu Hastalar tanılardan habersiz bir araştırmacı Dr. Metin Sezen tarafından değerlendirilerek, daha önce tanımlanmış Çocuklarda atipik spondiloartropati ölçütü, seronegatif entezopati ve artropati sendromu ölçütleri, ILAR' ın EİA ölçütleri, Garmisch- Partenkirchen ölçütleri, ESSG (avrupa spondiloartropati çalışma grubu) ölçütleri, Amor ölçütleri, ASAS periferik SpA ölçütü, ASAS aksiyel SpA ölçütü değişkenlerine ilişkin soruları içeren formlar her

hasta için ayrı ayrı dolduruldu. Diğer bazı veriler dosyalardan elde edildi. Verilerin toplanması ve kaydedilmesi tamamlandıktan sonra, ölçütlerin değişkenlerinin ve klinik bulguların JSpA ve JİA tanıları arasındaki olasılık oranı değerlendirmesi (odds ratio) yapıldı. Bu olasılık analiz bulguları ve klinik özelliklere dayanılarak JSpA grubu hastalıkların ana bulgusu olan değişkenler belirlendi. Bu değişkenler ve klinik bulgulardan 3 tane yeni ölçüt grubu oluşturuldu. JSpA ve kontrol grubundaki hastaların mevcut tanı ölçütlerine göre konmuş olan tanıları ve yeni önerdiğimiz ölçüt gruplarına göre konmuş olan tanıların özgüllük, duyarlılık ve Kappa değerleri hesaplanarak hangi ölçütün tanıda daha etkin olduğu değerlendirildi.

### **Bulgular**

Olasılık analiz bulguları ve klinik özelliklere dayanılarak JSpA grubu hastalıkların ana bulgusu olan değişkenler belirlendi. Bunlar; oligoartrit varlığı, entezopati, 6 yaş veya 10 yaşından sonra hastalık başlangıcı, enflamatuar bel ağrısı, kalça artrit, metatarsal eklem artrit, erkek cinsiyet, nonsteroid antiinflamatuvar ilaç yanıtı, sakroiliit (MR veya radyografide), HLA B27 pozitifliği, schoberde kısıtlılık (4cm altı), ailede SpA grubu hastalık öyküsü, daktilit, psoriyazis ya da enflamatuar barsak hastalığı varlığı olarak belirlendi.

Ölçütlerin değerlendirilmesi sonrasında en iyi duyarlılık AMOR ölçütünde, en iyi özgüllük ASAS aksiyel SpA ölçütünde, ve genel olarak en iyi kappa değerleri sırasıyla yeni ölçüt 3, yeni ölçüt 2 ve yeni ölçüt 1 te görüldü. Mevcut ölçütlerden tanı ve ayırıcı tanıda iyi ve dengeli olan ölçüt yoktu.

### **Sonuç**

Çalışmamızda mevcut ölçütlerin, JSpA'nın tanısında yetersiz olduğu görülmüş olup, önermiş olduğumuz yeni ölçütlerin JSpA tanı ve sınıflamasında kullanılabileceği görülmüştür.

## **ABSTRACT**

### **Development of new diagnostic criteria for juvenile spondyloarthropathies**

Juvenile spondyloarthropaty comprises a group of chronic rheumatismal diseases that usually does come out before the age of 16 y and involves enthesitis, olygoarthritis of the lower extremities, axial skeletal involvement and HLA B27 positivity. Juvenile ankylosing spondylitis, reactive arthritis, juvenile psoriatic arthritis, inflammatory bowel disease related arthritis and unclassified arthritides are the subtypes of this disease. The greatest problem in the diagnosis of the diseases that make up this group is encountered in the onset diagnosis and in the differential diagnosis from other juvenile idiopathic arthritides.

### **Aim**

The aim of this study was to reevaluate the present diagnostic criteria for JSpA children and to develop new criteria.

### **Method**

There were 113 JSpA diagnosed patients and 150 JIA diagnosed patients, a total of 263 patients included in the study. The diagnoses of the patients were reevaluated by the Pediatric Rheumatologist Prof Dr Özgür Kasapçopur, and then sent to the researcher. Patients were given the diagnosis of JIA according to the diagnostic criteria of ILAR. The ERA (enthesitis related arthritis) and psoriatic arthritis patients that belonged to this group, were included in the JSpA group. The Juvenile ankylosing spondylitis diagnosis was done according to the modified New York diagnostic criteria. Each of the patients was evaluated by the researcher Dr Metin Sezen who was uninformed of the diagnosis, by compiling a survey that included questions with

regard to atypical pediatric spondyloarthropathy criteria, seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome criteria, the ILAR's criteria for ERA, Garmisch- Partenkirchen criteria, ESSG (Europe spondyloarthropathy Study Group) criteria, Amor criteria, ASAS peripheral SpA criteria, ASAS axial SpA criteria. Some other data was obtained by the patients' files. After the gathering and the recording of the data, there was calculated the odds ratio of the criteria variance and the clinical findings of the JSpA and JIA diagnosis. According to these probability analysis findings and clinical features, the main JSpA group diseases' findings were determined. Three new criteria groups were compiled according to these variables and clinical findings. The diagnosis of the JSpA and the control group that was done according to the present criteria, and the diagnosis done according to our proposed new criteria were figured out for their sensitivity, specificity and Kappa values, afterwards the criteria most efficacious for the diagnosis were evaluated.

## **Results**

The main variables of the JSpA group of diseases were determined according probability analysis findings and clinical features. These were determined to be: presence of oligoarthritis, enthesopathy, disease onset at 6y or after 10 y of age, inflammatory waist pain, hip arthritis, metatarsal joint arthritis, male sex, response to NSAID, sacroileitis( MR or x-ray finding), HLA B27positivity, narrowness of schober test (less than 4 cm), familiar SpA group disease history, dactylitis, psoriasis or presence of inflammatory bowel disease.

After evaluation, the AMOR criteria were found to have the best sensitivity, ASAS axial SpA criteria the best specificity, and in general, according to their Kappa values criteria 3, criteria 2 and criteria 1 were lined up. Of the present criteria, there was no good or balanced criterion on diagnosis or the differential diagnosis.

## **Conclusion**

In our study we found that the present criteria are insufficient for the diagnosis of JSpA, and the new criteria that we propose could be used for JSpA

## KAYNAKLAR

- 1- Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. : Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum* 1998, 41: 58-67.
- 2- Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J: Juvenile-onset spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am* 1997, 23: 569-98.
- 3- Cassidy JT, Petty RE: Juvenile ankylosing spondylitis Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6<sup>th</sup> Edition, Elsevier Saunders Company, Philadelphia; 2011. 282-96
- 4- 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 JOAS and AAS in Korea. *J Rheumatol* 2002, 29: 1780-85.
- 5- Calin A, Garrett S, Whitelock H, et al. : A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. *J Rheumatol* 1994, 21: 2281- 85.
- 6- Stone M, Warren RW, Bruckel J, et al. : Juvenile onset ankylosing spondylitis is associated with worse functional outcomes than adult-onset ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2005, 53: 445-51.
- 7- Gensler LS, Ward MM, Reveille JD, et al. : Clinical, radiographic and functional differences between juvenile-onset and adult onset ankylosing spondylitis: results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis* 2008, 67: 233-37.
- 8- O'Shea FD, Boyle E, Riarh R, Tse SM, et al. : Comparison of clinical and radiographic severity of juvenile-onset versus adult-onset ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 1407-12.
- 9- Tse S M & Laxer: New advances in Jüvenil spondyloarthritis R. M. *Nat. Rev. Rheumatol.* 8269279(2012);published online10April2012

- 10- Burgos-Vargas R: The Jüvenil-onset spondyloarthritides. Rheum. Dis. Clin. North Am. 2002;28:531–60
- 11- Burgos-Vargas: The assessment of the spondyloarthritis international society concept and criteria for the classification of axial spondyloarthritis and peripheral spondyloarthritis: A critical appraisal for the pediatric rheumatologist Pediatric Rheumatology 2012, 10: 14
- 12- Kasapcopur O, Demirli N, Ozdogan H et al. Evaluation of classification criteria for Jüvenil-onset spondyloarthropathies. Rheumatol Int. 2005;25:414–18
- 13- Rosenberg AM, Petty RE: A syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy in children. Arthritis Rheum 1982;25: 1041-7
- 14- Hafner R Die: Jüvenil spondarthritis, retrospektive untersuchung an 71 patients. Monatsschr Kinderheilkd 1987;135: 41-6
- 15- Hussein A, Abdul Khaliq H, Von der Hardt H: Atypical spondyloarthritis in children: proposed diagnostic criteria. Eur J Pediatrics; 1989;148:513-7
- 16- Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. : International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol 2004;31: 390-2.
- 17- Amor B, Dougados M, Mijiyawa M: Criteres de classification des spondylarthropathies. Rev du Rhum Mal Osteoartic 1990;57: 85-9
- 18- Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European spondylarthropathy study group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. Arthritis Rheum 1991; 34: 1218-27
- 19- 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;68: 777-83
- 20- 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: 25-31

- 21- Schumacher HR, Bardin T: The spondyloarthropathies: classification and diagnosis. Do we need new terminologies? *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12: 551-65.
- 22- Cabral D, Malleson P, Petty RE: Spondyloarthropathies of childhood. *Pediatr Clin North Am* 1995;42: 1051-70.
- 23- Prieur AM : Spondyloarthropathies in childhood. *Baillieres Clin Rheumatol* 1998;12: 287-307.
- 24- Southwood TR, Passo MH: Spondyloarthropathies in childhood. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P, Glass DN eds. *Oxford Textbook of Rheumatology*, Vol. 2 Oxford, Oxford University Press 1998;1049-58.
- 25- Burgos- Vargas R, Vazquez- 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;23: 2140-7.
- 26- Burgos-Vargas R, Pacheco-Tena C, Vazquez-Mellado J: A short-term follow-up of enthesitis and arthritis in the active phase of juvenile onset spondyloarthropathies. *Clin Exp Rheumatol*. 2002;20:727-31.
- 27- Cabral DA, Oen KG, Petty RE. SEA syndrome revisited: A long term follow up of children with a syndrome of seronegative enthesopathy and arthropathy. *J Rheumatol* 1992;19: 1282-5.
- 28- Prieur A-M, Listrat V, Dougados M, Amor B: Criteres de classification des spondylarthropathies chez les enfants. *Arch Fr Pediatr* 1993;50: 379-385.
- 29- Wright V, Moll JM. *Seronegative polyarthritis*, North Holland, Amsterdam, The Netherlands, 1976.
- 30- 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;23:1968–74
- 31- Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *J. Rheumatol* 1996;23:1981–87.

- 32- Symmons DP, Jones M, Osborne J et al. Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register, *J. Rheumatol* 1996;23:1975–80.
- 33- Sauernmann RK, Rose JB, Tyrell P et al. Epidemiology of juvenile idiopathic arthritis in a multiethnic cohort. *Arthritis Rheum* 2007;56:974–84.
- 34- 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;36: 2830-33
- 35- Carter ET, McKenna CH, Brian DD, et al: Epidemiology of ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1973. *Arthritis Rheum.* 1979; 22: 365-70.
- 36- Calin A. The epidemiology of ankylosing spondylitis. In: Lawrence R C, Shulman L E, ed. NewYork: Epidemiology of the rheumatic diseases: a clinician's point of view; 1984.Gower
- 37- Ladd J R, Cassidy J T, Martel W. Juvenile ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1971; 14: 579-90.
- 38- Bywaters EGL:Ankylosing spondylitis of childhood onset. *Clin. Rheum. Dis.* 1976; 2: 387.
- 39- Sturrock R D, Dick H M, Henderson N: Association of HLA 27 in juvenile rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 1974; 1: 269.
- 40- Veys E M, Coigne E, Mielants H, et al. HLA and juvenile chronic polyarthritis. *Tissue Antigens* 1976; 8: 61-5.
- 41- Gomez K S, Raza K, Jones S D, et al: Juvenile onset ankylosing spondylitis—more girls than we thought? . *J. Rheumatol.* 1997; 24: 735-7.
- 42- Calin A, Fries J F. Striking prevalence of ankylosing spondylitis in “healthy” w27 positive males and females. *N. Engl. J. Med.* 1975; 293:835-9.
- 43- Masi AT, Walsh EG. Ankylosing spondylitis: integrated clinical and physiological perspectives. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2003; 21: 1-8.
- 44- Resnick D, Dwosh IL, Goergen TG et al. Clinical and radiographic abnormalities in ankylosing spondylitis: a comparison of men and women. *Radiology* 1976; 119:293-7.

- 45- Zeng QY. Ankylosing spondylitis in Shantou, China: 15 years clinical experience. *J. Rheumatol.* 2003; 30: 1816-21.
- 46- Baum J, Ziff M. The rarity of ankylosing spondylitis in the black race,. *Arthritis Rheum.* 1971; 14: 12-8.
- 47- Sonozaki H, Seki H, Chang S, et al. Human lymphocyte antigen, HL-A27, in Japanese patients with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* 1975; 5: 131-36.
- 48- Gofton J P, Robinson H S, Trueman G E. Ankylosing spondylitis in a Canadian Indian population. *Ann. Rheum. Dis.* 1966; 25: 525-7.
- 49- Good A E, Kawanishi H, Schultz JS. HLA B27 in blacks with ankylosing spondylitis or Reiter's disease [letter]. *N. Engl J Med.* 1976; 294:166-7.
- 50- Geczy A F, Seager K, Bashir H V, et al: 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; 3 : 23-2.
- 51- Cameron F H, Russell P J, Easter JF, et al: Failure of Klebsiella pneumoniae antibodies to cross-react with peripheral blood mononuclear cells from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1987; 30: 300-5.
- 52- Kim TH, Uhm WS, Inman RD. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis, *Curr. Opin. Rheumatol.* 2005;17:400–5.
- 53- Pham T. Pathophysiology of ankylosing spondylitis: what's new? *Joint Bone Spine* 2008;75:656–60.
- 54- Sieper J. Developments in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritides. *Arthritis Res Therapy* 2009;11:208.
- 55- Reveille JD. The genetic basis of ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:332–41.
- 56- Brown MA. Genetics and the pathogenesis of ankylosing spondylitis, *Curr. Opin. Rheumatol* 2009;21:318-23.
- 57- Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell* 1990;63:1099-1112.
- 58- Taurog JD. Immunology, genetics, and animal models of the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 1990; 2: 586-91.

- 59- Breban M, Hammer RE, Richardson JA, et al. Transfer of the inflammatory disease of HLA-B27 transgenic rats by bone marrow engraftment. *J Exp. Med* 1993;178:1607-16.
- 60- Dominguez-Lopez ML, Cancino-Diaz ME, Jimenez-Zamudio L, et al. Cellular immune response to *Klebsiella pneumoniae* antigens in patients with HLA-B27+ ankylosing spondylitis. *J. Rheumatol.* 2000;27:1453-60.
- 61- Tiwana H, Natt R S, 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 (Oxf.)* 2001;40:15-23.
- 62- Mielants H, Veys E M, Goemaere S, et al. A prospective study of patients with spondyloarthropathy with special reference to HLA-B27 and to gut histology. *J Rheumatol* 1993;20:1353-58.
- 63- Mielants H, Veys EM, Cuvelier C, et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. III. Relation between gut and joint. *J Rheumatol.* 1995;22:2279-84.
- 64- Mielants H, Veys EM, Joos R, et al. HLA antigens in seronegative spondylarthropathies: reactive arthritis and arthritis in ankylosing spondylitis: relation to gut inflammation. *J Rheumatol.* 1987;14:466-71.
- 65- Braun J, 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;38:499-505.
- 66- Colbert RA. The immunobiology of HLA-B27: variations on a theme. *Curr Mol Med.* 2004; 4: 1-30.
- 67- Mear JP, Schreiber KL, Munz C, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *Immunol.* 1999;163:6665-70.
- 68- Turner MJ, Delay ML, Bai S, et al. HLA-B27 upregulation causes accumulation of misfolded heavy chains and correlates with the magnitude of the unfolded protein response in transgenic rats: implications for the pathogenesis of spondarthritis-like disease. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 215-23.

- 69- Kapasi K, Inman RD. HLA-B27 expression modulates gram-negative bacterial invasion into transfected L cells. *J Immunol.* 1992; 148:3554-59.
- 70- Kapasi K, Inman R D. ME1 epitope of HLA-B27 confers class I-mediated modulation of gram-negative bacterial invasion. *J Immunol.* 1994;153: 833-40.
- 71-Ortiz-Alvarez O, Yu D T, Petty R E, et al. HLA-B27 does not affect invasion of arthritogenic bacteria into human cells. *J Rheumatol.* 1998; 25: 1765-71.
- 72- Huppertz H I, Heesemann J. Invasion and persistence of *Salmonella* in human fibroblasts positive or negative for endogenous HLA B27. *Ann Rheum Dis.* 1997; 56: 671-76.
- 73- Granfors K. Host-microbe interaction in HLA-B27-associated diseases. *Ann Med.* 1997;29: 153-57.
- 74- Benjamin M, McGonagle D. The entheses organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol.* 2009;649: 57-70.
- 75- Benjamin M, Toumi H, Suzuki D, et al. Microdamage and microvasculature at the entheses-bone interface provides an anatomic explanation for bone involvement in the HLA-B27 associated spondyloarthritides and related disorders. *Arthritis Rheum.* 2007;56: 224-33.
- 76- Potocnik AJ, Menninger H, Yang SY, et al. Expression of the CD2 activation epitope T11-3 (CD2R) on T cells in rheumatoid arthritis, juvenile rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, and Lyme disease: phenotypic and functional analysis. *Scand J Immunol.* 1991;34:351-58.
- 77- Grom AA, Murray K J, Luyrink L, et al. Patterns of expression of tumor necrosis factor alpha, tumor necrosis factor beta, and their receptors in synovia of patients with juvenile rheumatoid arthritis and juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1703-10.
- 78- Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol.* 2001; 28: 2283-8.
- 79- Ansell BM, Bywaters EG, Lawrence JS: Familial aggregation and twin studies in Still's disease. *Juvenile chronic polyarthritis.* *Rheumatology* 1969; 2:37-61.

- 80- Rubin LA, Amos CI, Wade JA, et al. Investigating the genetic basis for ankylosing spondylitis. Linkage studies with the major histocompatibility complex region. *Arthritis Rheum.* 1994;37:1212-20.
- 81- van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, et al. 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; 27: 241-9.
- 82- Liu Y, Li J, Chen B, et al. Familial aggregation of ankylosing spondylitis in Southern China. *J. Rheumatol.* 2001; 28:550-3.
- 83- Baudoin P, van der Horst-Bruinsma IE, Dekker-Saeys AJ, et al. Increased risk of developing ankylosing spondylitis among first-born children. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 2818-22.
- 84- Kvein TK, Moller P, Dale K. Juvenile ankylosing spondylitis and HLA B27 homosity, *Scand. J. Rheumatol.* 1985;14: 47–50.
- 85- Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum.* 2001;44:1396–1400.
- 86- Maksymowych WP, Adlam N, Lind D, et al. Polymorphism of the LMP2 gene and disease phenotype in ankylosing spondylitis: no association with disease severity, *Clin. Rheumatol.* 1997;16:461–65.
- 87- Brown M A, Kennedy L G, MacGregor A J, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1823-28.
- 88- Oen K, Petty RE, Schroeder ML. An association between HLA-A2 and juvenile rheumatoid arthritis in girls. *J. Rheumatol.* 1982; 9: 916-20.
- 89- Woodrow J C. Ankylosing Spondylitis. In: Moll J M H, ed. *Genetics*, Edinburgh: Churchill Livingstone; 1980.
- 90- Arnett Jr FH, Schacter BZ, Hochberg MC, et al. HLA-A28 in patients with B27-associated rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 1977; 20:106.
- 91- Calin A, Porta J, Payne R. HLA-A28 in B27 positive controls and patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1977;20:1428.

- 92- Robinson WP, van der Linden SM, Khan MA, et al. HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 1135-41.
- 93- Brown MA, Pile KD, Kennedy LG, et al. HLA class I associations of ankylosing spondylitis in the white population in the United Kingdom. *Ann Rheum Dis.* 1996; 55:268-70.
- 94- McGarry F, Walker R, Sturrock R, et al. The -308.1 polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor gene is associated with ankylosing spondylitis independent of HLA-B27, *J. Rheumatol.* 1999; 26:1110-16.
- 95- McGarry F, Neilly J, Anderson N, et al. A polymorphism within the interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra) gene is associated with ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxf.)* 2001;40: 1359-64.
- 96- Maksymowych WP, Gorodezky C, Olivo A, et al. HLA-DRB1\*08 influences the development of disease in Mexican Mestizo with spondyloarthropathy. *J Rheumatol.* 1997;24: 904-7
- 97- Maksymowych WP, Jhangri GS, Gorodezky C, et al. The LMP2 polymorphism is associated with susceptibility to acute anterior uveitis in HLA-B27 positive juvenile and adult Mexican subjects with ankylosing spondylitis, *Ann Rheum Dis.* 1997;56: 488-92.
- 98- Ploski R, Flato B, Vinje O, et al. Association to HLA-DRB1\*08, HLA-DPB1\*0301 and homozygosity for an HLA-linked proteasome gene in juvenile ankylosing spondylitis. *Hum Immunol.* 1995;44: 88-96.
- 99- Langevitz P, Livneh A, Zemer D, et al. Seronegative spondyloarthropathy in familial Mediterranean fever. *Semin Arthritis Rheum.* 1997; 27: 67-72.
- 100- Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J. The early clinical recognition of juvenile onset ankylosing spondylitis and its differentiation from juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38: 835-44.
- 101- Liao C H, Huang J L. Juvenile ankylosing spondylitis with uveitis. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2003; 21: 69-71.

- 102- Monnet D, Breban M, Hudry C, et al. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases. *Ophthalmology* 2004; 111: 802-9.
- 103- Braun J, Landewé R, Hermann KG et al. Major reduction in spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis after treatment with infliximab: results of a multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 1646–52
- 104- Yilmaz, MH, Ozbayrak M, Kasapcopur O, et al. Pelvic MRI findings of juvenile-onset ankylosing spondylitis. *Clin. Rheumatol.* 2010;29:1007–13.
- 105- Bodil Arnbak, Charlotte Leboeuf-Yde and Tue Secher Jensen. A systematic critical review on MRI in spondyloarthritis. *Arthritis Research & Therapy* 2012;14:R55.
- 106- Kasapçopur Ö, Özdoğan H. Lomber mobility in children. *Clin Exp Rheumatol.* 1993;11(suppl 9): S-68,17.
- 107- Southwood TR, Petty RE, Malleson PN, et al. Psoriatic arthritis in children. *P Arthritis Rheum* 1989; 32: 1007-13
- 108- Helliwell PS. Relationship of psoriatic arthritis with the other spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16: 344-9.
- 109- Peter A Nigrovic, Robert P Sundel, and Ross. Juvenile Psoriatic Arthritis Petty Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6<sup>th</sup> Edition, Elsevier Saunders Company, Philadelphia; 2011. 297-307
- 110- Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease, *Inflamm. Bowel Dis.* 15 (2009) 63–83.
- 111- Carol B Lindsley and Ronald M Laxer. Arthropathies of Inflammatory Bowel Disease Petty Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB (eds). *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 6<sup>th</sup> Edition, Elsevier Saunders Company, Philadelphia; 2011. 297-307
- 112- Van Der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 361–67
- 113- Aaverns HL, Oxtoby J, Taylor H G, et al. Smoking and outcome in ankylosing spondylitis,. *Scand. J. Rheumatol.* 1996; 25: 138-42.

- 114- Makay BB, Sözeri B, Özen S, Kasapçopur O (Eds) *Jüvenil İdyopatik Artrit Tedavi Uzlaşı Rehberi* İstanbul 2012;19-31.
- 115- Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J, Pacheco-Tena C, et al: A 26 week randomised, double blind, placebo controlled exploratory study of sulfasalazine in juvenile onset spondyloarthropathies. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61: 941-42.
- 116-Dougados M, Boumier P, Amor B: Sulphasalazine in ankylosing spondylitis: a double blind controlled study in 60 patients. *Br Med J. (Clin. Res. Ed.)* 1986; 293: 911-14.
- 117- Allen RC, Gross KR, Laxer RM, et al. Intraarticular triamcinolone hexacetonide in the management of chronic arthritis in children. *Arthritis Rheum.* 1986; 29: 997-1001.
- 118- Huppertz HI, Tschammler A, Horwitz AE, et al. Intraarticular corticosteroids for chronic arthritis in children. efficacy and effects on cartilage and growth. *J Pediatr.* 1995;127:317-321.
- 119- Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, et al. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol.* 1996; 23: 659-64.
- 120- Creemers MC, Franssen MJ, van de Putte LB, et al. Methotrexate in severe ankylosing spondylitis: an open study. *J Rheumatol.* 1995; 22: 1104-7.
- 121- Roychowdhury B, Bintley-Bagot S, Bulgen DY et al. Is methotrexate effective in ankylosing spondylitis?. *Rheumatology (Oxf.)* 2002; 41: 1330-2
- 122- Homeff G, Burgos-Vargas R. TNF-alpha antagonists for the treatment of juvenile-onset spondyloarthritides. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20:S137-42.
- 123- Davis Jr JC, van der HD, Braun J, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003; 48: 3230-6.
- 124- Gorman JD, Sack K E, Davis Jr. JC. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 1349-56.
- 125- Braun J, Brandt J, Listing J, et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002;359:1187-93.

- 126- Tse SML, Burgos-Vargas R, Laxer RM. Anti-tumor necrosis factor alpha blockade in the treatment of juvenile spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2005; 52 :2103-8.
- 127- Sochart DH, Porter ML. Long-term results of total hip replacement in young patients who had ankylosing spondylitis: eighteen to thirty-year results with survivorship analysis. *J Bone Joint Surg. Am.* 1997; 79: 1181-9.
- 128- Lehtimäki MY, Lehto MU, Kautiainen H, et al: Charnley total hip arthroplasty in ankylosing spondylitis: survivorship analysis of 76 patients followed for 8-28 years. *Acta Orthop Scand.* 2001; 72: 233-6.
- 129- Ansell B M. Juvenile spondylitis and related disorders. In: Moll J M H, ed. *Ankylosing spondylitis*, Edinburgh: Churchill Livingstone; 1980.
- 130- Burgos-Vargas R, Clark P. Axial involvement in the seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome and its progression to ankylosing spondylitis, *J Rheumatol.* 1989;16:192–7.
- 131- Calin A, Elsworth J. The natural history of juvenile-onset ankylosing spondylitis: a 24-year retrospective case-control study. *Br J Rheumatol.* 1998; 1(27): 91-3.
- 132- Garcia-Morteo O, Maldonado-Cocco JA, Suarez-Almazor ME, et al: Ankylosing spondylitis of juvenile onset. comparison with adult onset disease. *Scand J Rheumatol.* 1983; 12: 246-8.
- 133- Burgos-Vargas R, Vazquez-Mellado J. Cohort study comparing juvenile ankylosing spondylitis (JAS) and juvenile rheumatoid arthritis (JRA). *J Rheumatol.* 1992;19(suppl. 33):118.
- 134- Marks SH, Barnett M, Calin A. A case-control study of juvenile- and adult-onset ankylosing spondylitis,. *J. Rheumatol.* 1982; 9: 739-41.
- 135- Fink CW. Proposal for the development of classification criteria for idiopathic arthritis of childhood. *J Rheumatol* 1995;22: 1566-9.
- 136- Petty RE, Southwood T, Baum J et al. Revision of the proposal classification criteria for juvenile idiopathic arthritis; 1997. *J Rheumatol* 1998;25:1991-4
- 137- Petty RE, Cassidy JT. Chronic arthritis. In: Cassidy JT, Petty RE (eds) *Textbook of Pediatric Rheumatology*. Elsevier Saunders Company, 6 th edition 2011: 221-45

- 138- Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am* 2005;52: 413-42.
- 139- Özdoğan H, Kasapçopur Ö. Jüvenil idyopatik artritler. Karaaslan Y, Oksel F (editor): Romatizmal Hastalıklar Tedavi El Kitabı, MD yayıncılık 2003; 158-68
- 140- Hashkes PJ, Laxer RM. Medical treatment of juvenile idiopathic arthritis. *JAMA* 2005;1671-84
- 141- Duffy CM, Colbert RA, Laxer RM, et al. Nomenclature and classification in chronic childhood arthritis: time for a change? *Arthritis Rheum* 2005; 52: 382-85.
- 142- Mason TG, Reed AM. Update in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;53: 796-9
- 143- Martin K, Woo P: Juvenile idiopathic arthritis. In: Isenberg DA, Miller JJ (eds). *Adolescent Rheumatology*. Martin Dunitz 1999: 71-94
- 144- Kasapçopur Ö. Çocukluk çağı romatizmal hastalıkları. Hamuryudan V (editor): *Modern Tıp Seminerleri (13): Artritler*, Güneş Kitabevi Yayınları, 2000; 126–37
- 145- Prieur AM, Dougados M. *Pediatric Rheumatology*. Baillieres Clinical Rheumatology. 1998;12: 181–374
- 146- Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33: 441-70
- 147- Maini RN, Zvaifler NJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders. In: Klippel JH, Dieppe PA (ed) *Rheumatology Mosby-Wolfe* 2004: 5.17.1-5.25.10
- 148- Warren RW, Perez MD, Curry MR, et al. Juvenile Idiopathic Arthritis (Juvenile Rheumatoid Arthritis). In *Arthritis and Allied Conditions Ed. Koopman WJ, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2001*
- 149- Schaller JG. Juvenile rheumatoid arthritis *Pediatr Rev* 1997;18: 337-49
- 150- Kasapçopur Ö, Arısoy .: Jüvenil idyopatik artrit. *Türk Pediatri Arşivi* 2003;38: 8 - 19
- 151- Falcini F, Cimaz R.: Juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12: 415-9
- 152- Kulas DT, Schanberg L. Juvenile idiopathic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13: 392-8

- 153- Kasapçopur Ö, Çalışkan S, Yoloğlu N et al. Evaluation of ILAR classification criteria for juvenile idiopathic arthritis in Turkish children. *Ann Rheum Dis* 2001;60 (Supp II),O32.
- 154- Fink CW, Fernandez-Vina M, Stastny P: Clinical and genetic evidence that juvenile arthritis is not a single disease. *Pediatr Clin North America* 1995;42:1155-69.
- 155- Graham TB, Glass GN. Juvenile rheumatoid arthritis: ethnic differences in diagnostic types. *J Rheumatol* 1997; 24:1677-9
- 156- Özen S, Karaaslan Y, Özdemir O ET AL. Prevalence of JCA and familial Mediterranean fever in Turkey: A field study. *J Rheumatol* 1998;25: 2445-9
- 157- Özdoğan H, Kasapçopur Ö, Dede H et al. Juvenile chronic arthritis in a Turkish population. *Clin Exp Rheumatol* 1991;9: 431-5
- 158- Kasapçopur O, Yologlu N, Ozyazgan Y et al. Uveitis and Anti Nuclear antibody positivity in children with juvenile idiopathic arthritis. *Indian Pediatrics* 2004;41: 1035-40
- 159- Altun S, Kasapçopur O, Aslan M et al. Is there any relationship between Chlamydia pneumonia infection and juvenile idiopathic arthritis? *J Med Microbial* 2004; 53: 787-90
- 160- Woo P, South wood TR, Prier AM, et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Arthritis Rheum* 2000 43: 1849-57
- 161- Al-Matar MJ, Petty RE, Tucker LB, et al. The early pattern of joint involvement predicts disease progression in children with oligoarticular (pauciarticular) juvenile rheumatoid rthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2708-15
- 162- Giannini EH, Cawcwell GD: Drug treatment in children with juvenile rheumatoid arthritis: past, present and future. *Pediatr Clin N Amer* 1995;42: 1099-125
- 163- Bloom BJ. New drug therapies for the pediatric rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13: 410-4
- 164- Ilowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics* 2002;109: 109-15.

- 165- Kasapçopur Ö, Taşdan Y, Sever L ve ark. Jüvenil romatoid artrit tedavisinde intraartiküler steroid kullanımı. Türk Pediatri Arşivi 1997;32: 31-5.
- 166- Quartier P, Taupin P, Bourdeaut F, et al. Efficacy of etanercept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis according to the onset type. Arthritis Rheum 2003; 48: 1093-101.
- 167- Duffy CM. Measurement of health status, functional status, and quality of life in children with juvenile idiopathic arthritis: clinical science of the pediatrician. Rheum Dis Clin North Am 2007;33:389-402
- 168- Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A et al. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. Arthritis Rheum 1997 Jul;40(7):1202-9
- 169- Singh G, Athreya BH, Fries JF, et al. Measurement of health status in children with juvenile rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1994;37: 1761-69
- 170- Ozdoğan H, Ruperto N, Kasapçopur O et al. The Turkish version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Childhood Health (CHQ). Clin Exp Rheumatol 2001;19 ( 4 suppl 23 ); 158-62
- 171- M Prutki, L Tambic Bukovac, M Jelusic, et al. Retrospective study of juvenile spondylarthropathies in Croatia over the last 11 years Clinical and Experimental Rheumatology 2008; 26: 693-99.
- 172-Shirley Tse, MD, Ruben Burgos-Vargas, MD, and Robert A et al. Juvenile Spondyloarthritis Treatment Recommendations. Am J Med Sci. 2012 May; 343 (5): 367–70.
- 173- Prieur A-M, Dougados M, Listrat V, Amor B. Evaluation of four sets of criteria for spondyloarthropathy in children: a multicentre European cross sectional study. Arthritis Rheum 1992; 35(suppl):S190.
- 174- Joos R, J Dehoorne, I Hoffman, et al. Sensitivity and specificity of criteria for spondyloarthritis in children with late onset pauciarticular juvenile chronic arthritis as well as their characteristics. Clin. Exp. Rheumatol.2009. 27, 870–6.

### **Ek 1: Anket ve klinik araştırma formu**

- ✓ Adı-Soyadı:
- ✓ Yaş:
- ✓ Cinsiyet:
- ✓ Boy (Persantil):
- ✓ Ağırlık (Persantil):
- ✓ Dosya numarası:
- ✓ Başlangıç yaşı:
- ✓ Tanı yaşı:
- ✓ İzlem süresi:
- ✓ İzlem tanısı:
- ✓ Kullanılan tedaviler ve süresi:

- Enflamatuvar bel ağrısı
- Sinsi başlangıç
- Sabah tutukluğu süresi
- Egzersizle ağrıda artma
- Ağrının en az 3 ay sürmesi
- Sinovit (asimetrik veya alt ekstremiteleri tutan artrit)
- Kalça artrit
- Tarsit varlığı
- Pozitif aile öyküsü (1. Ve 2. Derece akrabalarda)
- Psoriyazis varlığı
- Ailede psoriyazis
- Yangısal barsak hastalığı varlığı
- Ailede yangısal barsak hastalığı varlığı
- Ailede ailesel Akdeniz ateşi varlığı
- Entezopati
- Sakroiliit radyolojik (bilateral grade 2-4, unilateral grade 3-4)
- Pozitif MR bulgusu varlığı
- Değişken kalça ağrısı
- Pelvik hareketle tetiklenen kalça ağrısı
- Lomber veya dorsal gece ağrısı ve sabah katılığı
- Schober ölçüm sonucu ve kısıtlanma
- Sosis benzeri el veya ayak parmağı daktilit
- Parmak eklemlerinin artrit
- Yineleyen artrit ya da artralji

- Üveit
- Akut iridosiklit
- Konjuktivit
- Başlangıçtan 1 ay önce üretrit veya servisit
- Başlangıçtan 1 ay önce ishal
- Psöriyazis, balanit veya kronik enterekolit
- HLA B27 pozitifliği
- ANA pozitifliği
- RF pozitifliği
- Crp pozitifliği      Sedimantasyon      Trombosit sayısı
- Ankilozan spondilit, Reiter sendromu, psöriyazis, üveit, veya kronik enterokolite ilişkin pozitif aile hikayesi
- NSAİ ilaçlarla tedavinin ilk 48 saatinde ağrının iyileşmesi
- Anti TNF yanıtı
- İlk 3 ay süresince oligoartrit
- İlk 3 ay süresince 5 veya daha fazla eklem artriti
- Erkek cinsiyet
- Hastalığın 6 yaşından sonra başlaması
- Hastalığın 10 yaşından sonra başlaması
- Kas iskelet sistemine ait yakınmaların 17 yaşından önce başlaması