



## Reaktif Artrit Reactive Arthritis

Fatih Yıldız<sup>1</sup>, Didem Arslan Taş<sup>1</sup>, Eren Erken<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi. İç Hastalıkları ABD Romatoloji-İmmunoloji Bilim Dalı, Adana, Turkey

### ABSTRACT

Reactive arthritis is an acute, sterile, non-suppurative and inflammatory arthropathy which has occurred as a result of an infectious processes, mostly after gastrointestinal and genitourinary tract infections. Reiter syndrome is a frequent type of reactive arthritis. Both reactive arthritis and Reiter syndrome belong to the group of seronegative spondyloarthropathies, associated with HLA-B27 positivity and characterized by ongoing inflammation after an infectious episode. The classical triad of Reiter syndrome is defined as arthritis, conjunctivitis and urethritis and is seen only in one third of patients with Reiter syndrome. Recently, seronegative asymmetric arthritis and typical extraarticular involvement are thought to be adequate for the diagnosis. However, there is no established criteria for the diagnosis of reactive arthritis and the number of randomized and controlled studies about the therapy is not enough.

**Key words:** Spondyloarthritis, dactylitis, entezitis.

### ÖZET

Reaktif artrit, enfeksiyon süreci sonucunda başlayan akut, steril, nonsüpüratif ve inflamatuvar bir artropatidir. Sıklıkla gastrointestinal ve genitoüriner sistem enfeksiyonu sonrasında görülmektedir. Reiter sendromu ise reaktif artrit çok yaygın görülen bir örneğidir. Reiter sendromu, reaktif artritli geniş bir hasta grubunda tipik ekstraartiküler spesifik organ patolojileri sergiler. Hem reaktif artrit hem de Reiter sendromu enfeksiyon sonrasında başlayan, inflamasyonun devam etmesi ile karakterize ve HLA-B 27 pozitifliği ile bağlantılı seronegatif spondiloartropati grubundan hastalıklardır. Reiter sendromunda klinik triad artrit, konjuktivit ve üretrit olarak tariflenmiştir. Klasik klinik triad yalnızca % 33 Reiter sendromu'lu hastada gözlenmektedir. Tanı için son zamanlarda seronegatif asimetric artrit ve tipik ekstraartiküler tutulumun yeterli olduğu kabul edilmektedir. Ancak reaktif artrit tanısında tam



bir uzlaşma oluşturulamamıştır. Tedavi konusunda da yeterli randomize kontrollü çalışma yoktur.

**Anahtar Kelimeler:** Spondilartrit, entezit, daktilit

## Giriş

Reaktif artrit genellikle bakteriyel bir enfeksiyon sonrasında eklemde gelişen septik artrit dışı artrit olarak tariflenir<sup>1</sup>. Çoğunlukla gastrointestinal veya genitoüriner sistem enfeksiyonunu takiben ortaya çıkar. Spondiloartropati ailesine ait bir hastalıktır. Sıklıkla klasik ajanlardan, salmonella, shigella, campylobakter ve yersinia enfeksiyonlarını takiben gelişse de pek çok enfeksiyon sonrasında gelişen reaktif artrit olguları da bildirilmiştir<sup>2</sup>. Tanı kriterlerini oluşturmak amacıyla yapılan uzlaşma toplantıları ve validasyon çalışmaları başarılı olamamıştır. Dermatolojik bulgular siktir. Patogenezinde enfeksiyon veya immünolojik faktörler bilirse de hala tam aydınlatılmamıştır. Tedavisi zordur ve yeterli randomize kontrollü çalışma yoktur. Her ne kadar hastalık genellikle kendi kendine sınırlansa da % 15–20 hasta kronikleşebilir<sup>3</sup>.

Bu hastalığın tanısı ve tedavisindeki kısıtlı ve tartışmalı bilgiler nedeniyle günlük klinik pratiğimizde yönetimi güç alanlardan birisidir. Bu nedenle bu konudaki güncel tanı ve tedavi yaklaşımları derlenerek sunulmuştur.

## Tarihçesi

Reiter sendromu ilk defa 1916 yılında Hans Reiter tarafından ishal sonrasında artrit, konjunktivit ve üretrit gelişen bir vaka olarak yayınlanmıştır<sup>4</sup>. Yine aynı yıl Fiessinger ve Leroy tarafından postdizanterik benzer bir vaka konjuktival-üretal-sinovyal sendrom olarak tariflenmiştir<sup>5</sup>. İkinci Dünya Savaşı sonrasında Paronen Finlandiya'ya doğru yayınlan epidemik shigellozisi takiben ortaya çıkan 344 Reiter sendromu vakası yayınlamıştır<sup>6</sup>. Reaktif artrit terimi 1969 yılında herhangi bir enfeksiyon sonrasında gelişen artrit olarak sunuldu<sup>7</sup>. Bu hastalık önceleri Reiter sendromu olarak adlandırılırken, şimdi reaktif artrit terimi yaygın olarak kullanılmaktadır.

## Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar yapmak, klinik prezantasyon çeşitliliği ve tanı kriterleri yetersizliği nedeniyle çok zordur<sup>8</sup>. Reaktif artrit yıllık insidansı ile ilgili olarak çoğunluğu İskandinavya'dan

olmak üzere pek çok çalışma vardır. Total insidans yaklaşık 1.000.000'de 10–30 olarak bulunmuştur<sup>9,10</sup>. Farklı toplumlarda reaktif artriti tetikleyebilecek enfeksiyonların prevalansı bilinmemektedir. Türkiye'de bu konuda yapılmış bir çalışma olmayıp sadece olgu sunumu şeklinde reaktif artrit bildirilmiştir. Erkeklerde özellikle veneriyal hastalık sonrası gelişir. En sık üçüncü dekatta görülür ve erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre 5–10 kat daha fazladır<sup>11</sup>.

**Tablo 1. Reaktif artrite neden olabilen enfeksiyonlar ve etkenleri**

Genitoüriner enfeksiyonlar	Orofarengeal enfeksiyonlar
Chlamydia trachomatis	Beta-haemolytic streptococci
Neisseria gonorrhoeae*	Chlamydia pneumoniae
Ureoplasma urealyticum*	Chlamydia trachomatis
Gastrointestinal enfeksiyonlar	Diğer
Shigella flexneri 1b ve 2a	HIV
Shigella sonnei*	Taenia saginata
Campylobacter jejuni	Filariasis
Salmonella thypmuriium	Mycobacterium tuberkülosiz (Ponchette sendromu)
Salmonella enteritidis	Mycobacterium avium intrasellülere
Salmonella Heidelberg	Propionibacterium acnes
Salmonella choleraesuis	Staphylococcus aureus
Yersinia pseudotuberculosis	Cryptosporidium
Yersinia enterocolitica tip 3 ve 9	Brucella türleri*
Salmonella Saint Paul	Blastocystis hominis*
Salmonella Montevideo	Clostridium difficile*
Salmonella Agona	Borrelia burgdorferi*
Vibrio parahemoliticus*	Chlamydia psittaci*
Giardia intestinalis*	

\* Nadiren reaktif artrit nedeni olabilirler

Etiyolojide rol oynayan mikroorganizmanın türü de ülkeden ülkeye farklılıklar göstermektedir. Örneğin; Kuzey Avrupa ülkelerinde yersinia türleri etken olarak önemli iken İngiltere ve Amerika'da nadiren reaktif artritiden sorumlu olmaktadır. Çoğu reaktif artrit vakası sporadik olarak görülür<sup>12</sup>. Reiter sendromu çok çeşitlilik gösterir. Postdizanterik, postveneriyal ve idiyopatik tipleri lokal coğrafyadan, çevresel koşullardan ve sosyal durumdan etkilenmektedir<sup>3</sup>.

## Etiyoloji

Birçok mikroorganizma reaktif artrite neden olmakta ve listeye zamanla yenileri eklenmektedir. Özellikle enterik ve ürogenital enfeksiyonlarda rol oynayan mikroorganizmalar reaktif artrite yol açmaktadır<sup>2</sup>. Tablo 1'de etiyojide rol oynayan etkenler özetlenmiştir.

Reaktif artrit patogenezinin sorumlu olan başta salmonella, klamidy ve yersinia olmak üzere mikrobiyal etkenler, kültür ve serolojik analiz ile saptanabilir. Bu etkenlerin kendileri, antijenleri veya dokuda aktive olan immünolojik faktörler belirlenebilmektedir. Buna rağmen olguların % 25'inde olayı tetikleyen mikroorganizma bilinmemektedir<sup>13</sup>. Reaktif artrite özel bazı klinik ve laboratuvar bulguları vardır. Artrit başlamadan önce tetikleyen enfeksiyon ajanı ortadan kalkar. Yalnızca mikrobiyal antijen materyalleri bulunabilir. Enfeksiyon ajanları bazı vakalarda 1–4 hafta sonra da bulunarak gösterilebilir. Ancak, genelde klinik bulguların ortaya çıkması sonrasında enfeksiyona yol açan ajan tespit edilemez. Kesin olarak reaktif artrit oluş mekanizması bilinmemekle beraber konak savunma mekanizmasının olayın gelişmesinde rol oynadığı muhakkaktır.

Yersinia ve salmonella türleri ile meydana gelen reaktif artritte plazmada bu bakterilerin lipopolisakkarit ve dış membran proteinlerine karşı oluşmuş özellikle IgG ve A tipi antikorlar bulunmaktadır<sup>14</sup>. Reaktif artritli hastaların sinovyal dokularında bu bakterilere ait proteinler ve DNA saptanmıştır. Sinovyal T hücreleri olayın gelişmesinde önemli rol oynamaktadır. Çoğu hastada tetikleyici bir enfeksiyon ajanı da gösterilemez. Etkilenen eklemdeki enfeksiyon süreci sonucu oluşmuş bazı patolojiler gösterilebilir<sup>15</sup>. Steril, inflamatuvar sinovyal effüzyon varlığı, MHC klas-1 antijenlerinden HLA-B27'nin immünolojideki rolünü telkin etmektedir. Reaktif artritte gözlenen diğer klinik bulgular arasında göz, deri tutulumu ve entezopati sayılabilir. Her ne kadar inflamatuvar artrit kendi kendine sınırlansa da periferik ve aksiyel eklem harabiyeti kronikleşme potansiyeline sahiptir.

Seronegatif spondiloartropatilerin etiyojisinde HLA-B 27'nin rolü bilinmektedir<sup>16</sup>. Hastane kaynaklı çalışmalarda HLA-B 27 % 60–80 pozitifdir. Genel toplumda yaklaşık prevalansı değişmekle birlikte % 30–50 arasındadır<sup>17</sup>. Amerikan beyazlarında % 75–80 pozitif iken siyahlarda % 50'nin altındadır. HLA-B27 pozitifliği hastalık şüphesini artırır, hastalığın şiddetine ve ekspresyonuna tesir eder. HLA-B27 pozitif reaktif artritte kronik hastalık gelişmesi daha muhtemeldir. HLA-B27 pozitif hastada aksiyel tutulum, ateş, üveit ve oral ülser gibi sistemik bulguların görülme sıklığı artmaktadır<sup>18</sup>. AIDS ilişkili reaktif artrit HLA-

B27 pozitifliği, hastalığın daha ağır seyretmesine neden olur. HLA-B27 immünopatolojide önemli rol oynar, antijenik peptidi bağlar ve onları CD8+ T hücrelerine sunar. Antijenik peptit muhtemelen tetikleyici mikroorganizmalardan kaynaklanır<sup>19</sup>. Çoğu bakteriyel ajan reaktif artriti indükler. Bunların ortak özelliği intraselüler patojen olmalarıdır. Bu patojenler antijenik peptit yapar, bu peptit MHC klas 1 antijenine bağlanır ve CD8+ T hücrelerince tanınır. Bu yolla antijeni işleyen hücreler CD8+ sitolitik T hücrelerine sunulur<sup>20</sup>.

HLA-B27 ile tetikleyici enfeksiyon ajanları arasındaki bağlantı ile ilgili 3 hipotez vardır:

1. Moleküler taklit; Enfeksiyon ajanı ile vücudun kendisi arasında çapraz reaksiyon nedeniyle enfeksiyon sonrasında gelişen otoimmün cevaptır.
2. Artmış hücrel immün yanıt teorisi
3. Artritogenik ajanlar (özellikle yersinia ve klamidya ile ilgili bilgiler daha fazladır) HLA alleli ile mikroorganizmaların invazyonu, insanın kendi hücreleri arasındaki bağlantıyı artırmaktadır. Bunun sonucunda oluşan sinovit muhtemelen antijenlerin lokal depozitleriyle bağlantılı olarak gelişir<sup>21,22</sup>.

## Patolojik Bulgular

### Kas İskelet Sistemi

Çoğu direkt reaktif artrit nedeni olan mikrobiyal antijenler eklemde kanıt olarak bulunabilir. Klamidya ilişkili reaktif artritte intraartiküler olarak klamidyanın DNA ya da RNA'sı bir kaç araştırmacı tarafından PCR analizi ile gösterildi<sup>23</sup>. Klamidya deneysel modellerinde sinovyumun mikrobiyal antijenler için önemli bir rezervuar görevi gördüğü ve kronik aseptik artrit'e yol açtığı gösterildi<sup>24</sup>. Karakteristik bulgular aseptik, asimetrik inflamatuvar oligoartrit, ligament ve tendonlarda inflamasyon ve erozyondur<sup>25</sup>. İnflamasyonun yanısıra heterotopik kemik yapımı da vardır. Kemik proliferasyonu mevcuttur. Spesifik olmayan sinoviyal bulgular; ödem, vasküler değişiklikler, plazma hücresi, lenfosit ve parçalı nötrofilden oluşan hücrel infiltrasyondur. Bu bulgular reaktif artritte özgü değildir. romatoid artrit ve diğer bazı inflamatuvar artritlerde de benzer bulgular görülür. Kemik erozyonu yaygın değildir. Yalnızca persistan inflamasyonda gözlenir. Sinoviyal sıvıda parçalı nötrofil hâkimiyeti olan inflamatuvar hücreler vardır. Entezit alanları inflamatuvar hücrelerce infiltre edilmiş durumdadır<sup>26</sup>.

### Deri Bulguları

Psöriyasis benzeri bulgular olabilir. Deride plazma hücreleri ve lenfositlerden zengin inflamasyon bulguları görülür. Bu bulgular; parakeratoz, akantoz ve epidermal veziküllerin epitelyum ve inflamatuvar hücreler ile dolu olmasıdır<sup>27</sup>. Bu mukokutanöz lezyonların psöriyasis ile ayrımı yapılmalıdır.

### İntestinal Bulgular

Hastaların % 60'ında özellikle terminal ileum ve kolonda subklinik inflamasyon vardır. Akut barsak lezyonu bakteriyel enteritle ilişkilidir. Kronik lezyonlar ise inflamatuvar bağırsak hastalığına benzerdir. İntestinal geçirgenlik artmakta ve IgA düzeyi yüksek bulunmaktadır<sup>14</sup>.

### Klinik Bulgular

En önemli kas iskelet sistemi tutulumu artrit ve entezopati şeklindedir.

### Artrit

Akut, asimetric, inflamatuvar oligoartrit şeklindedir. Genellikle 3 eklem tutulumu vardır. Başlangıçta alt ekstremitte eklemleri tutulurken (En sık diz, ikinci sıklıkta ayak bileği) üst ekstremitte ve omurga tutulumu daha sonra tabloya eklenir. Bel ve sırt ağrısı olur<sup>28</sup>. Toplumsal bazlı çalışmalarda orta şiddette poliartiküler küçük eklem tutulumu bildirilmiştir<sup>29</sup>. Artrit genellikle 3–5 ay sürer. Olguların % 80'i bir yıl içinde düzelir. Ancak, bazı olgularda 5 yıl içinde ataklar görülebilir. Tendonların, ligamentlerin kemiğe yapışma yerlerinde inflamasyon gelişmesi (entezopati) bir diğer bulgudur<sup>30</sup>. Parmakların tutulumu daktilit ile birlikte olabilir ve sosis parmak gelişebilir. Ankilozan spondilitten farklı olarak tek taraflı sakroiliit görülebilir<sup>31</sup>.

### Ekstraartiküler Bulgular

Mukopürülan üretral akıntı, sirsinat balanitis, oral ülserasyon, keratoderma gibi mukokutanöz belirtiler, yersinia etken ise; eritema nodozum, kardiyak tutulum, oküler inflamasyon (konjunktivit, üveit), servisit veya üretrit görülebilecek belli başlı bulgulardır. Kliniğe hafif ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, sabah tutukluğu eşlik edebilir<sup>32</sup>. Kendini sınırlayan bir oligoartritten nadir de olsa ölümle sonuçlanmaya kadar gidebilen bir klinik spektrum gösterir. Reaktif artritli hastalar tedavi edilirken kısa sürede cevap beklenmemelidir. Düzelme

genellikle 2–3 aydan önce olmaz. Reaktif artritte on yıla kadar varan süre içinde nöksler görülebilir. Nökslerin görülme sıklığı % 15–60 arasında değişmektedir. Ürogenital sistem enfeksiyonu sonrası gelişen reaktif artritte nöks oranı daha yüksektir. Komplikasyon olarak ankilozan spondilit gelişebilir<sup>27</sup>. Progresif iridosiklit sonucu gelişen intraoküler kanama ve optik nörit ve ayrıca aort yetmezliği ve periferik nöropati görülebilir. Keratodermili hastalar nadiren fatal seyirli olabilir<sup>33</sup>.

## Tanı

### Öykü

Öykü dikkatli alınmalıdır. Son zamanlarda geçirilmiş enterik hastalık, özellikle ishal ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından sorgulanmalıdır (yeni cinsel partner gibi). Bel ağrısı ve tendinit öyküde sık karşılaşılan bulgulardır. Yorgunluk akut fazda mevcut olmayabilir ancak, kronik hastalıkta belirgin olmaktadır.

### Fizik Muayene Bulguları

Çoğu hastada 38°C'den daha düşük ateş gözlenir. Artrit kardinal bulgudur. Asimetrik ve özellikle alt ekstremitede oligoartiküler tarzdadır. Çok yaygın olarak diz, topuk ve metatarsofalangeal eklemler tutulur. Entezit, kemiklerin tendon inseriyosunun kemikleşmesidir. Reaktif artritte en sık plantar fasiit ve aşil tendiniti olarak görülür<sup>34</sup>.

Genitoüriner sistem muayenesinde; erkeklerde dizüri ve üretral akıntı bulguları veren uretrit vardır. Kadınlarda ise asemptomatik olarak gözlenen servisit vardır. Nadir olarak prostatit ve hemorajik sistit de gözlenebilir<sup>27</sup>.

Göz muayenesinde; konjunktivit en sık gözlenen bulgudur. Semptomatiktir, yanma hissi ve göz çevresinde lokal kabuklanma şeklinde görülen belirtileri vardır. Üveitte genelde ağrı ve fotofobi vardır, bazen de görme kaybı gözlenebilir<sup>35</sup>. İshal; artritin başlamasıyla ortadan kalkar. Fakat uzun dönemde düşük seviyede devam edebilir.

Mukokutanöz lezyonlar; **a)** Sirsinat balanitis, yüzeysel penil ülser olarak gözlenir. En sık glans ve penis shaftını tutar. **b)** Keratoderma blenorajikum, el içi ve ayak tabanında görülen keratotik papülo-squamöz deri lezyonlarıdır **c)** Mukozal ülserler, dil ve bukkal mukozada görülen genelde ağrısız lezyonlardır. Bir Avrupa kohortunda göz bulgusu % 20 ve deri bulgusu % 15 oranında bulunmuştur<sup>36</sup>.

Kardiyak bulgular arasında perikardit, kalp blokları ve aort yetmezliği görülebilir. Nörolojik bulgular; myelopati, kranial sinir lezyonları ve periferik nöropati şeklinde olabilir. İleri hastalıkta amiloidozis de gelişebilir<sup>37</sup>.

## Laboratuvar Bulguları

### Hematolojik Bulgular

Akut epizotlarda sedimantasyon ve C-reaktif protein yüksektir. Uzun dönemde kronik hastalık anemisi eşlik edebilir. IgA artışı olabilir. İdrar incelenmesinde püyiri yaygın olarak bulunurken, hematüri nadir olarak görülür. Üretral akıntı incelenmesinde parçalı hakimiyeti vardır<sup>39</sup>.



**Resim.1. Sakroiliit**



## İmmünolojik Bulgular

Romatoid faktör (RF) ve Anti-nükleer antikor (ANA) negatiftir, kompleman C3, C4 düzeyi yükselebilir.

**Tablo 2. Eski ve Yeni Tanı Kriterleri**

Calin 1984 Reaktif Artrit Tanı Kriterleri	Yeni Reaktif Artrit Tanı Kriterleri*
1. Seronegatif asimetrik artropati (Ağırlıklı alt ekstremiteler) ile <ul style="list-style-type: none"> <li>• Üretrit-Servisit</li> <li>• Dizanteri</li> <li>• İnflamatuvar Göz Hastalığı</li> <li>• Mukokütanöz Hastalık               <ul style="list-style-type: none"> <li>* Balanit</li> <li>* Oral Ülserasyon</li> <li>* Keratodermi</li> </ul> </li> </ul>	1. Aseptik artrit <ul style="list-style-type: none"> <li>*Asimetrik oligoartrit</li> <li>*Bel ve gluteal ağrılar, tarsaljiler, sosis şeklinde el ve ayak parmakları</li> <li>*Sinovyal histoloji: Perivasküler hipertrofi olmaksızın inflamatuvar görünüm</li> </ul> 2. Artritle ortaklaşan veya öncesindeki bir ay içinde ortaya çıkan diyare 3. Artritle eşzamanlı veya öncesindeki bir ay içinde ortaya çıkan konjunktivit 4. Artritle eşzamanlı veya öncesindeki bir ay içinde ortaya çıkan üretrit veya servisit 5. Karakteristik mukoza lezyonları (bukkal, balanit) veya psöratiform cilt, tırnak 6. Predispozan familyal zemin: HLA-B 27 ve/veya ReA, AS, iritis, seronegatif artrit ailesel öyküleri 7. Nedensel ajanın gösterilmesi
Kesin Tanı: Bir veya daha fazla kriterin pozitif olması tanı koydurur	Kesin Tanı: En az dört kriter varlığı ile konur

\*: Berlin'de 1999 yılında yapılan 4. Uluslararası Reaktif Artrit Çalıştay'ında sınıflama ve reaktif artrit tanısı konusunda fikir birliği sağlanamamış ve tavsiye niteliğinde öneriler sunulmuştur<sup>38</sup>.

**Sinoviyal sıvı incelemesinde;** Nötrofil hâkimiyeti olan genelde 2–64 bin lökosit bulunur<sup>40</sup>. Aktif hastalıkta sinoviyal sıvıda glukoz ve kompleman seviyesi genelde normaldir ve teşhis için prognostik değildir. Reaktif artritli eklemde mikroorganizmalar çoğunlukla izole edilemez ancak, immünfloresan ve biyolojik teknikler kullanılarak sıvı ve membranda mikrobik antijenler gösterilebilir<sup>14</sup>.

**Kültür;** Genelde dikkatli bir araştırma ile persistan patojen bulunabilir. Üretral akıntı ve devam eden ishalden uygun kültürler alınmalıdır. Önce klamidya ve gonore için sonra gram negatif enterik bakteriler için kültürler alınmalıdır. Serolojik testler genellikle epidemiyolojik çalışmalarda kullanılsa da klinik pratikte faydalı değildir<sup>41</sup>.

**Doku tipi;** reaktif artrit'li hastalarda % 60–80 HLA-B 27 pozitifdir<sup>42</sup>.

### **Radyoloji**

Reaktif artrit tanısında herhangi bir spesifik radyolojik bulgu yoktur. Genelde akut fazda X-ray normaldir. Erken dönemde yumuşak doku şişliği ve jukstartiküler osteopeni görülür. Hastalığın ileri dönemlerinde asimetrik dizartroz, kemik erozyonu, heterotopik kemik yapımı, paravertebral ossifikasyon ve tek taraflı sakroiliit gözlenebilir. Geç dönemde oluşan radyolojik değişiklikler ise sakroiliit (% 37), erozyonlar, omurgada non-marjinal sindesmofitler ve ankilozan spondilite benzer görünüm (% 15) şeklinde olabilir<sup>43</sup>. Kalkaneal spur gibi bulgular asemptomatik insanlarda da görülebilir<sup>44</sup>.

### **Ayırıcı Tanı**

Reaktif artrit, septik artrit (özellikle gonokokal), kristal artropatiler, sarkoidoz, eritema nodozum ve seronegatif artritden klinik, uygun laboratuvar ve sinoviyal sıvı analizi ile ayırt edilmelidir. Yine akut romatizmal ateş ve diğer seronegatif artritlerden ayırımı zordur.

Ankilozan spondilit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve psöriyatik artrit ve AIDS ilişkili reaktif artrit de ayırımı zordur<sup>14</sup>. Reiter sendromu tanısı dikkatli öyküye ek olarak ekstraartiküler tutulum ve pozitif seroloji ile konur. Septik artrit, sinoviyal sıvıdan alınan uygun kültür ile ekarte edilir. İnflamatuvar barsak hastalıklarında ishal sonrasında artrit olabilir ancak, daha çok kanlı mukuslu ishal ve diğer bulgularla ayırımı yapılabilir. Psöriyatik artrit deri bulguları, reaktif artritden daha fazladır. Keratoderma ile psöriyasis histopatolojisi benzerdir ama üretrit, konjunktivit ve ishal reaktif artrit lehinedir<sup>27</sup>. Romatoid artrit, asimetrik artrit, sakroiliit ve RF negatifliği ile ayırıcı tanısı yapılabilir<sup>45</sup>. 1987'de AIDS'li bir grup hastada reaktif artrit tanımlanmıştır. Bu hastalarda oluşan reaktif artrit daha agresif seyretmektedir. Sıklıkla alt ekstremitelerde asimetrik poliartrit yada oligoartiküler tutulum ile karakterizedir. Kronik, hızlı, ciddi seyir ile deformite bırakır, üveit ve aksiyel tutulum nadir görülür. Standart doz nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara zayıf cevap HIV'e bağlı reaktif artrit lehine değerlendirilmelidir<sup>46,47</sup>.

SAPHO (sinovit, akne, püstülozis, hiperostosis ve osteitis) bir diğer ayrıcı tanıda düşünülmesi gereken bir hastalıktır. Daha çok göğüs ön duvarı tutulumu vardır. Reaktif artrite benzer şekilde alt ekstremitelerde asimetrik oligoartrit, kalça ve diz tutulumu görülebilir. Etiyolojisinde reaktif artrit gibi enfeksiyonlar gösterilmiştir. Bu sebeple bazı yazarlar tarafından reaktif artrit alt tipi gibi değerlendirilmektedir<sup>2</sup>.

## Tedavi

Reaktif artritte tedavi aşağıdaki yaklaşımları içermelidir:

1. Tutulan eklemın korunması (aşırı kullanımdan kaçınma),
2. Fonksiyonunun sağlanması (kas atrofisini önlemek için izometrik egzersizler),
3. İnflamasyonun baskılanması ( non-steroid antiinflamatuar ve diğer ilaçlar ).



Resim.2. Daktilit

## Antibiyotikler

Tedavideki yerleri henüz açıklığa kavuşmamıştır. Antibiyotik tedavisinin doksisisiklin, florokinolon ve trimetoprim-sülfametaksazolün yararları postvenereal artritte relapsların azalması şeklinde gösterilmiştir. Sonuç alınabilmesi doksisisiklinin uzun süre kullanımı ile mümkün olabilmektedir. Genellikle yardımcıdır fakat hastalığın seyrine etki etmez<sup>48</sup>. Antimikrobiyal tedavinin kısa dönemde eklem bulgularında ve hastalığın ilerlemesinde etkisi yoktur. Ancak son zamanlarda klamidyaya sonrası gelişen reaktif artrit seyrinin tetrasiklin (2gr/gün/3ay eş tedavisi ile birlikte) tedavisiyle kısaldığı bildirilmektedir<sup>49</sup>. Yersinia, salmonella ve campylobakterde kültür sonuçları pozitifse antibiyograma göre tedavi verilir. Kronik Reiter sendromunda 3 aylık siprofloksasin tedavisinin klinik bulguları düzeltmesine rağmen plasebo ile farkı gösterilememiştir<sup>50</sup>. Azitromisinle yapılan bir çalışmada 3 aylık tedavinin etkin olmadığı gösterilmiştir<sup>51</sup>.

## Artrit Tedavisi

Reaktif artrit tedavisinde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ilk tercihtir. İndometazin veya diklofenak gibi ilaçlar genelde iyi tolere edilir<sup>52</sup>. Yaşlı veya gastrointestinal semptomu olanlarda COX-2 selektif ilaçlar faydalı olabilir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara yanıt iyi değilse sulfasalazin 1–3 gr/gün faydalı olabilir<sup>53</sup>. Reaktif artrit ve Reiter sendromu tedavisinde sulfasalazinin etkinliği kontrollü çalışmalarla onaylanmıştır<sup>54</sup>. Sulfasalazin, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlarla yeterli yanıt alınamayan kronik artrit'de etkili olabilir<sup>55</sup>.

## Steroid Tedavisi

İntraartiküler steroid enjeksiyonu faydalı olabilir. Oral steroid tedavisi nadir olarak kullanılmaktadır.

## İmmünsüpresif Tedavi

Ekstra artiküler bulguların görüldüğü agresif seyirli aktif reaktif artrit olgularında immünosüpresif ilaçlar kullanılabilir. Bu ilaçlar genelde ciddi ve kronik vakalarda kullanılmaktadır<sup>56</sup>. Metotreksat, sulfasalazin tedavisine yeterli yanıt alınamayan veya tolere edemeyen hastalarda kullanılır. Metotreksat 15–25 mg/haftada bir kez özellikle mukokutanöz olgularda yarar sağlar. HIV enfeksiyonu varlığında kullanılmaz. Biyolojik olmayan hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (metotreksat, sulfasalazin) yeterli yanıt

alınamayan hastalarda anti-TNF ajanları kullanılabilir. Etanersept 50 mg subkutan haftada bir, 3–5 mg/kg infliksimab 0., 2., 6. haftalarda ve sonra 8 haftada bir intavenöz veya 40 mg adalimumab 14 günde bir subkutan kullanılmıştır. Bu ilaçlarla ilgili veriler, kontrollü çalışmalardan olmayıp sadece vaka veya vaka serisi şeklinde olgu sunumlarından elde edilmiştir<sup>57</sup>.

### **Oküler Hastalık Tedavisi**

Üveit için göz konsültasyonu gereklidir. Genelde lokal steroidli göz damlaları yeterlidir. Ciddi vakalarda oral steroid tedavisine ihtiyaç duyulur.

### **Prognoz**

Reaktif artrit seyri değişkendir. Genelde steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara iyi yanıt vermektedir. Prognozu oldukça iyidir. Ortalama 6–12 haftada artrit gerilemektedir. Uzun dönem sekel bozuklukları yalnız küçük bir hasta grubunda oluşmaktadır.

### **Sonuç**

Sonuç olarak, reaktif artrit sıklıkla genitoüriner enfeksiyonlar ve ishal sonrasında gelişen asimetrik oligoartrit ve ekstra artiküler bulgularla seyreden, çoğunlukla kendi kendine sınırlı spondiloartrit grubu bir hastalıktır. Çoğu vaka steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlarla düzelmektedir. Yalnız % 30 hasta kronikleşebilir ya da intermitan atak gösterebilir. Steroid olmayan antiinflamatuvar veya intra artiküler steroid tedavisine yeterli yanıt alınamayan hastalarda sulfasalazin veya metotreksat verilebilir ancak bu ilaçlara yanıtız olan hastalara anti-TNF ilaçlar verilebilir.

### **Kaynaklar**

1. Sieper J. Pathogenesis of reactive arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2001; 3:412-8.
2. Morris D, Inman RD. Reactive arthritis: developments and challenges in diagnosis and treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2012; 14:390-4.
3. Wu IB, Schwartz RA. Reiter's syndrome: the classic triad and more. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59:113-21.
4. Reiter H. Über eine bisher unerkannte Spirochaeteninfektion (Spirochaetosos arthritica). *Dtsch Med Wochenschr* 1916; 42:1535-6.

5. Fiessinger N, Leroy E. Contribution a l'etude d'une epidemie de dysenterie dans le somme. Bull Soc Med Hop Paris 1916; 40:2030-69.
6. Paronen I, Reiter's disease. A study of 344 observed in Finland. Acta Med Scand 1948; 212:1-112.
7. Ahvonen P, Sievers K, Aho K. Arthritis associated with Yersinia enterocolitica infection. Acta Rheumatol Scand. 1969; 15:232-53.
8. Olivieri I, van Tubergen A, Salvarani C, van der Linden S. Seronegative spondylarthritides. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol 2002; 16:723-39.
9. Isomäki H, Raunio J, von Essen R, Hämeenkorpi R. Incidence of inflammatory rheumatic diseases in Finland. Scand J Rheumatol. 1978; 7:188-92.
10. Söderlin MK, Börjesson O, Kautiainen H, Skogh T, Leirisalo-Repo M. Annual incidence of inflammatory joint diseases in a population based study in southern Sweden. Ann Rheum Dis. 2002; 61:911-5.
11. Miller KE. Diagnosis and treatment of Chlamydia trachomatis infection. Am Fam Physician 2006; 73:1411-6.
12. Hannu T. Reactive arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011; 25:347-57.
13. Fendler C, Laitko S, Sörensen H, Gripenberg-Lerche C, Groh A, Uksila J et al. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. Ann Rheum Dis. 2001; 60:337-43.
14. Michael H, Weisman JohnD, Reveille Desiree van der Heijde. Romatoloji el kitabı, Ankilozan spondilit ve spondiloartropatiler, Çeviri Editörü; Salih Özgöçmen, Veri medical yayıncılık, İstanbul 2008, p42-43
15. Leirisalo-Repo M, Repo H. Reactive arthritis: clinical features and treatment. In: Rheumatology, 5th edition, Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al. (Eds), Elsevier/Mosby, Philadelphia, PA 2011. p.1113.
16. Kollnberger S, Bowness P. The role of B27 heavy chain dimer immune receptor interactions in spondyloarthritis. Adv Exp Med Biol. 2009; 649:277-85
17. Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. Rheum Dis Clin North Am. 2009; 35:21-44.
18. Kuon W, Kuhne M, Busch DH, Atagunduz P, Seipel M, Wu P et al. Identification of novel human aggrecan T cell epitopes in HLA-B27 transgenic mice associated with spondyloarthropathy. J Immunol. 2004; 173:4859-66.
19. Bird LA, Peh CA, Kollnberger S, Elliott T, McMichael AJ, Bowness P. Lymphoblastoid cells express HLA-B27 homodimers both intracellularly and at the cell surface following endosomal recycling. Eur J Immunol. 2003; 33:748-59.
20. Kollnberger S, Bird L, Sun MY, Retiere C, Braud VM, McMichael A et al. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. Arthritis Rheum. 2002; 46:2972-82.

21. Ekman P, Saarinen M, He Q, Gripenberg-Lerche C, Grönberg A, Arvilommi H et al. HLA-B27-transfected (*Salmonella* permissive) and HLA-A2-transfected (*Salmonella* nonpermissive) human monocytic U937 cells differ in their production of cytokines. *Infect Immun*. 2002; 70:1609-14.
22. Ekman P, Kirveskari J, Granfors K. Modification of disease outcome in *Salmonella*-infected patients by HLA-B27. *Arthritis Rheum*. 2000; 43:1527-34.
23. Inman RD, Stone MA. Reactive arthritis: eatiology and patogenesis In: *Rheumatology*, 4th edition, Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS et al. (Eds), Elsevier/Mosby, Philadelphia, 2008. p.1081.
24. Inman RD, Chiu B. Synoviocyte-packaged *Chlamydia trachomatis* induces a chronic aseptic arthritis. *J Clin Invest*. 1998; 102:1776-82.
25. Deesomchok U, Tumrasvin T. Clinical comparison of patients with ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome and psoriatic arthritis. *J Med Assoc Thai*. 1993; 76:61-70.
26. Willkens RF, Arnett FC, Bitter T, Calin A, Fisher L, Ford DK et al. Reiter's syndrome. Evaluation of preliminary criteria for definite disease. *Arthritis Rheum*. 1981; 24:844-9.
27. Bölükbaşı N. Reaktif artritler "Reiter sendromu" klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikler. *Romatizma*. 2000; 15:23-29
28. Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2005; 34:251-9.
29. Hannu T, Mattila L, Rautelin H, Pelkonen P, Lahdenne P, Siitonen A et al. *Campylobacter*-triggered reactive arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41:312-8.
30. Leirisalo-Repo M, Helenius P, Hannu T, Lehtinen A, Kreula J, Taavitsainen M et al. Long-term prognosis of reactive salmonella arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1997; 56:516-20.
31. Rothschild BM, Pingitore C, Eaton M. Dactylitis: implications for clinical practice. *Semin Arthritis Rheum*. 1998; 28:41-7.
32. Malta JB, Milanelo D, Carvalheiro FA, Silva MV. Reiter's syndrome associated with the acquired immunodeficiency syndrome: a case report. *Braz J Infect Dis*. 2002; 6:40-4.
33. Rohekar S, Pope J. Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2009; 21:386-90.
34. Amor B. Reiter's syndrome: diagnosis and clinical features. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998; 24:677-95.
35. Calin A. Reactive arthritis and Reiter's syndrome-the clinical spectrum. In: *The Spondylarthritides* (Calin A, Taurog JD eds) Oxford University Press, Oxford, 1998, p.41-57.
36. Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, Butrimiene I, Dijkmans BA, Leirisalo-Repo M et al. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63:1113-9.
37. Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009; 35:21-44.

38. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6,1999. *J Rheumatol.* 2000;27:2185-92.
39. Townes JM, Deodhar AA, Laine ES, Smith K, Krug HE, Barkhuizen A, et al. Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2008 ; 67:1689-96.
40. Hannu T, Inman R, Granfors K, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis or post-infectious arthritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20:419-33.
41. Fendler C, Laitko S, Sörensen H, Gripenberg-Lerche C, Groh A, Uksila J et al. Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60:337-43.
42. Aho K, Ahvonen P, Lassus A, Sievers K, Tilikainen A. HL-A antigen 27 and reactive arthritis. *Lancet.* 1973; 21:157.
43. Dequeker J. *An Atlas of Radiology of Rheumatic Disorders.* Weert, Wolfe Medical Pub, 1982.
44. Gerster JC, Vischer TL, Bennani A, Fallet GH. The painful heel: comparative study in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, Reiter's syndrome, and generalized osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1977; 36:343-8.
45. Reactive arthritis (formerly Reiter syndrome). [www.uptodata.com](http://www.uptodata.com) online
46. Cuellar ML, Espinoza LR. Rheumatic manifestations of HIV-AIDS. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2000; 14:579-93.
47. Reveille JD, Conant MA, Duvic M. Human immunodeficiency virus-associated psoriasis, psoriatic arthritis, and Reiter's syndrome: a disease continuum? *Arthritis Rheum.* 1990; 33:1574-8.
48. Frydén A, Bengtsson A, Foberg U, Svenungsson B, Castor B, Kärnell A et al. Early antibiotic treatment of reactive arthritis associated with enteric infections: clinical and serological study. *BMJ.* 1990; 301:1299-302.
49. Laasila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:655-8.
50. Sieper J, Fendler C, Laitko S, Sörensen H, Gripenberg-Lerche C, Hiepe F et al. No benefit of long-term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis: a three-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:1386-96.
51. Kvien TK, Gaston JS, Bardin T, Butrimiene I, Dijkmans BA, Leirisalo-Repo M et al. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:1113-9.



52. Juvakoski T, Lassus A. A double-blind cross-over evaluation of ketoprofen and indomethacin in Reiter's disease. *Scand J Rheumatol.* 1982; 11:106-8.
53. Lassus A. A comparative pilot study of azapropazone and indomethacin in the treatment of psoriatic arthritis and Reiter's disease. *Curr Med Res Opin.* 1976; 4:65-9.
54. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Cush JJ, Vasey FB, Schumacher HR Jr et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:2021-7.
55. Sieper J, Rudwaleit M, Braun J, van der Heijde D. Diagnosing reactive arthritis: role of clinical setting in the value of serologic and microbiologic assays. *Arthritis Rheum.* 2002; 46:319-27.
56. Owen ET, Cohen ML. Methotrexate in Reiter's disease. *Ann Rheum Dis.* 1979; 38:48-50.
57. Meyer A, Chatelus E, Wendling D, Berthelot JM, Dernis E, Houvenagel E et al. Club Rhumatisme et Inflammation. Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:1274-80.

**Correspondence Address / Yazışma Adresi**

Dr. Didem Arslan Taş  
Çukurova Üniv. Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ABD Romatoloji-İmmunoloji Bilim Dalı,  
Adana, Turkey  
E-mail: arslan\_didem@yahoo.com