

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**ROMATOİD ARTRİT VE ANKİLOZAN SPONDİLİT
TANISINDA RUTİN KULLANILAN PARAMETRELERLE ANTI
MUTATED CİTRULLİNATED VİMENTİN DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Gül AYDEN KAL**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Arif GÜLKESEN**

ELAZIĞ

2014

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Doç. Dr. Arzu KAYA

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Arif GÜLKESEN

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde büyük emekleri olan değerli hocalarım, Doç. Dr. Arzu KAYA, Yrd. Doç. Dr. Arif GÜLKESEN, Yrd. Doç. Dr. Gürkan AKGÖL'e, tez konumu seçmemde yardımcı olan fakültemizden ayrılmış olan değerli hocam Prof. Dr. Ayhan KAMANLI'ya

Asistanlık eğitimimin ilk yıllarında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Uzm. Dr. Emel SABAZ KARAKEÇİ, Uzm. Dr. Meral ORHAN, Uzm. Dr. Derya ÇETİNTAŞ, Uzm. Dr. Sibel ERTÜRKLER, Uzm. Dr. Ayşe Ülkü ASLAN GÜVEN, Uzm. Dr. Tülün KAYA GÜÇER, Uzm. Dr. Semra AKTÜRK'e, asistanlığa beraber başladığım arkadaşım Dr. Türkan TANYILDIZI TUNCER'e, hala beraber çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Gökhan ALKAN, Dr. Zeynep SARICAN AYDEMİR, Dr. Nevzat YEŞİLMEN, Dr. Mustafa GÜR, Dr. Umut BAKAY, Dr. Ali GÜRBÜZ, Dr. Engin APAYDIN'a,

Tezime olan katkılarından dolayı klinik sorumlu hemşiremiz Şükran SAĞIN'a, klinikte beraber çalışmaktan zevk duyduğum hemşirelerimiz, personellerimiz ve sekreterimize,

Bugünlere gelmemde büyük katkıları olan aileme, her türlü konuda yardımını esirgemeyen eşim Dr. İbrahim KAL'a ve ailemize yeni katılan biricik kızım Fatma Duru KAL'a teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS), toplumda yüksek sıklıkta görülen ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Ciddi mortalite ve morbiditeye neden olduklarından bu hastalıklarda erken tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Sitrüline vimentine karşı oluşmuş antikorların (anti MCV) RA ve AS'deki tanısal önemine dair çalışmalar son yıllarda oldukça ilgi çekmektedir. Biz de bu nedenle RA ve AS tanısında anti MCV düzeylerini ve diğer hastalık parametreleriyle ilişkisini saptamak üzere bu çalışmayı planlandı.

Otuz RA, 30 AS ve 30 sağlıklı kontrolden 3 grup oluşturuldu. Her 3 grupta da ELİSA yöntemi ile anti MCV düzeyleri ölçüldü. Ayrıca hastalardan ESH, CRP, anti CCP, RF düzeyleri bakıldı. Disabilite ölçümü için HAQ ve NHP skorlamaları kullanıldı. RA'lı hastalarda aktivasyonu belirlemek amacıyla DAS28 hesaplanırken, AS'li hastalarda BASDAI ve BASFI hesaplandı. Bu parametrelerin anti MCV düzeyleri ile ilişkisi araştırıldı.

Romatoid artrit ve AS grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anti MCV düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptanırken, RA ve AS arasındaki anti MCV düzeylerinde anlamlı bir farklılık yoktu. Anti MCV düzeyleri RA'da 30 hastanın 19'unda, AS'de 30 hastanın 16'sında, sağlıklı kontrolde ise 30 hastanın 10'unda pozitif saptandı. Bu sonuçlara göre anti MCV'nin RA'daki duyarlılığı %63.3, özgüllüğü ise %66.6, AS'deki duyarlılığı %53.3, özgüllüğü ise %66.6 olarak hesaplandı. Anti MCV düzeylerinin ESH, CRP, anti CCP, RF düzeyleriyle ve DAS28, BASDAI ve BASFI gibi aktivasyon parametreleri ile ilişkisi saptanmadı.

Sonuç olarak anti MCV'nin RA ve AS tanısında diagnostik bir marker olarak kullanılabileceği ancak hastalık aktivasyonu ve tedavi takibinde kullanımı ile ilgili daha geniş ölçekli çalışmalara gereksinim olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Romatoid artrit, ankilozan spondilit, anti MCV.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN ANTI MUTATED CITRULLINATED VIMENTINE AND OTHER DISEASE PARAMETERS IN DIAGNOSING PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND ANKYLOSING SPONDYLITIS

Rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis (AS) is chronic inflammatory diseases which is seen in the high frequency in society and impairing quality of life. Early diagnosis and treatment in this disease is very important because they causes serious morbidity and mortality. Studies regarding the diagnostic importance of antibodies against citrullinated vimentin (anti-MCV) in the RA and AS have received considerable attention in recent years. Because of this reason we designed this study to determine the relationship of anti-MCV levels and other disease parameters in the diagnosis of RA and AS.

The study groups consisted of 30 RA, 30 AS patients and 30 healthy controls. Anti-MCV levels were measured with ELISA method in all three groups. ESR, CRP, anti-CCP, RF levels were measured also from patients NHP, HAQ scoring was used for disability measurement. While calculating DAS28 in patients with RA to determine the activation, in patients with AS BASDAI and BASFI were calculated. The relationship between anti-MCV levels of these parameters were investigated.

Anti-MCV levels were statistically significant higher in RA and AS groups compared to the healthy control group. The levels of anti-MCV was no significant difference between RA and AS. Anti-MCV levels were positive 19 of 30 patients in RA, 16 of 30 patients in AS and 10 of 30 patients in healthy controls. The sensitivity and specificity of the anti-MCV antibody levels were 63,3% and 66.6% in RA patients, %53.3 and %66.6 in AS patients respectively. There was no relationship between the anti MCV levels and disease activation parameters such as ESR, CRP, anti-CCP, RF levels, DAS28, BASDAI and BASFI.

In conclusion, we have considered that, anti-MCV can be used as a diagnostic marker of RA and AS, but in the use of disease activity and treatment management larger scale studies are required.

Key words: Ankylosing Spondylitis, rheumatoid arthritis, anti-MCV.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Romatoid Artrit	2
1.1.1.1. Tanım	2
1.1.1.2. Epidemiyoloji	2
1.1.1.3. Etyolojik faktörler	2
1.1.1.3.1. Genetik faktörler	2
1.1.1.3.2. Enfeksiyonlar	3
1.1.1.3.3. Cinsiyet ve hormonal etkenler	4
1.1.1.3.4. Isı şok proteini (İŞP)	4
1.1.1.3.5. Diyet ve alışkanlıklar	4
1.1.1.3.6. Otoimmünite	5
1.1.1.4. Patogenez	5
1.1.1.5. Klinik	8
1.1.1.5.1. Eklem bulguları	8
1.1.1.5.2. Eklem dışı bulgular	10
1.1.1.6. Laboratuvar bulguları	11
1.1.1.7. Radyolojik bulgular	12
1.1.1.8. Tanı	13
1.1.1.9. Ayırıcı tanı	14
1.1.1.10. Klinik Seyir ve Prognoz	14
1.1.1.11. Romatoid Artrit'te Hastalık Aktivitesinin Saptanması	15

1.1.1.11.1. Klinik Bulgularla Aktivite Saptanması:	15
1.1.1.11.2. Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite Saptanması	16
1.1.1.11.3. Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması	16
1.1.1.11.4.2. Vizüel Analog Skala (VAS)	16
1.1.1.12. Tedavi	17
1.1.1.12.1. Farmakolojik Tedavi	18
1.1.1.12.1.1. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)	18
1.1.1.12.1.2. Kortikosteroidler	18
1.1.1.12.1.3. Metotreksat	19
1.1.1.12.1.4. Sülfasalazin	19
1.1.1.12.1.5. Antimalaryal ilaçlar	19
1.1.1.12.1.6. Leflunomid	20
1.1.1.12.1.7. Azotiyopirin	20
1.1.1.12.1.8. Siklofosfamid	20
1.1.1.12.1.9. Anti sitokin tedaviler	20
1.1.1.12.2. Nonfarmakolojik Tedavi	22
1.1.2. Ankilozan Spondilit	22
1.1.2.1. Tanım ve epidemiyolojisi	22
1.1.2.2. Etyoloji ve patogenez	23
1.1.2.2.1. Ankilozan spondilit ve genler	23
1.1.2.2.2. HLA-B27'nin patogenezdeki rolü	24
1.1.2.2.3. Ankilozan spondilit ve sitokinler	25
1.1.2.3. Klinik özellikleri	26
1.1.2.3.1. İskelet bulguları	26
1.1.2.3.2. İskelet dışı bulgular	27
1.1.2.4. Laboratuvar bulguları	28
1.1.2.5. Radyolojik bulguları	28
1.1.2.6. Tanı	30
1.1.2.7. Ayırıcı tanı	30
1.1.2.8. Klinik seyir ve prognoz	31
1.1.2.9. Ankilozan Spondilitte Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi	31
1.1.2.9.1. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylit Disease Activity Index)	31

1.1.2.9.2. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)	31
1.1.2.9.3. HAQ (Health Assessment Questionnaire)	32
1.1.2.10. Tedavi	32
1.1.2.10.1. Farmakolojik tedavi	32
1.1.2.10.1.1. Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar	32
1.1.2.10.1.2. Kortikosteroidler	33
1.1.2.10.1.3. Metotreksat	33
1.1.2.10.1.4. Sülfasalazin	33
1.1.2.10.1.5. Anti Tümör Nekrozis Faktör α (anti-TNF- α) tedavisi	34
1.1.2.10.2. Nonfarmakolojik tedavi	35
1.1.3. Anti Vimentin Antikoru	35
2. GEREÇ VE YÖNTEM	38
2.1. Klinik Değerlendirmeler	38
3. BULGULAR	41
4.TARTIŞMA	48
5. KAYNAKLAR	54
6. EKLER	74
7. ÖZGEÇMİŞ	82

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 1987 ACR RA Tanı Kriterleri.	13
Tablo 2. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Klasifikasyon Kriterleri.	14
Tablo 3. Modifiye New York Kriterleri (1984).	30
Tablo 4. Romatoid artrit, ankilozan spondilit ve sağlıklı kontrolde demografik, klinik ve laboratuvar özellikler	42
Tablo 5. Romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarının tedavi protokollerine göre dağılımı	43
Tablo 6. Romatoid artrit, ankilozan spondilit ve kontrol grubu hastalarında serum anti MCV düzeylerinin karşılaştırılması	43
Tablo 7. Düşük hastalık aktiviteli ankilozan spondilitli hastalarla orta/yüksek aktiviteli olanların karşılaştırılması	44
Tablo 8. Düşük hastalık aktiviteli ankilozan spondilitli hastalarla orta/yüksek aktiviteli olanların karşılaştırılması	45
Tablo 9. Romatoid artrit ve ankilozan spondilitli hastalarda serum anti MCV düzeyleri ile cinsiyetin karşılaştırılması	46
Tablo 10. Romatoid artrit ve ankilozan spondilitli hastalarda anti MCV düzeyleri ile tedavi protokollerinin karşılaştırılması	46
Tablo 11. Romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında serum anti MCV düzeyleri ile çeşitli klinik parametreler arasındaki ilişki	47

KISALTMALAR LİSTESİ

ACPA	: Anti sitriline protein antikorları
ACR	: American College of Rheumatology
anti-TNF-α	: Anti Tümör Nekrozis Faktör
AS	: Ankilozan Spondilit
BASDAI	: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
CRP	: C-reaktif protein
DAS 28	: Disease Activity Score 28
DEXA	: Dual enerji X-ray absorpsiyometri
DİF	: Distal interfalangeal
ELISA	: Enzim-like immun assay
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
HLA	: İnsan Lökosit Antijenleri
IŞP	: Isı şok proteini
İL-1	: İnterlökin-1
MCV	: Anti-mutated citrullinated vimentin
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksi
MKF	: Metakarpofalangeal
MKF	: Metakarpofalangeal
MTF	: Metatarsofalangeal
NSAİİ	: Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
PIF	: Proksimal interfalangeal
PİF	: Proksimal interfalangeal
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid Faktör
SOD	: Süperoksit dismutaz
SpA	: Seronegatif spondiloartropatilerin
SSZ	: Sülfasalazin
TGF7	: Transforming büyüme faktörleri
TNF-α	: Tümör nekroz faktörü
VAS	: Vizüel Analog Skala

1. GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), kronik inflamasyon ile karakterize değişken klinik seyir gösterebilen, oluşumunda genetik yatkınlığın önemli yerinin olduğu bir hastalıktır (1, 2). Romatoid artrit, en yaygın görülen inflamatuvar artrit olup, tüm dünyada yaklaşık %0.5-1 oranında görülmektedir (3). Ankilozan Spondilit (AS) ; özellikle omurga ve sakroilak eklemleri etkileyen, ekstraartiküler klinik bulgular gösterebilen, etiyojisi kesin belli olmayan, sistemik, kronik ve inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. Her iki hastalık da yüksek mortalite ve morbiditeyle seyrettiğinden erken tanı ve tedavi önemli rol oynamaktadır. Erken teşhis içinde yeni biyolojik laboratuvar belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Romatoid artrit tanısında anti sitrülünize peptid antikorları daha spesifik ve sensitif diagnostik test iken ankilozan spondilit için otoantikorlar henüz tanımlanmamıştır (4).

Vimentin mezenşimal hücrelerde sentezlenen intermediate filamandır (5). Vimentin filamentleri kondrosit ve matrix doku arasında mekanik stres durumlarının regülasyonu ile ilgilidir. Sitrülünize vimentin, anti sitrülüne protein antikorları (ACPA) üretimi ve RA patogeneğinde önemli bir rol oynar (6). Bang ve arkadaşları tarafından RA'lı hastaların sinovyal sıvı ve fibroblast hücrelerinden saflaştırılmış vimentin analizini sağlayan mutated (mutasyona uğramış) izoform vimentin tanımlanmıştır. Daha sonra, sitrüllünize edilmiş mutasyona uğramış vimentin antikorları [(Anti-mutated citrullinated vimentin (MCV)] RA hastalarında ELISA (enzim-like immun assay) yöntemiyle standardize edilerek araştırılmıştır (7). Yapılan çalışmalarda Anti MCV'nin RA'da yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu dolayısıyla RA tanısında etkin bir marker olabileceği saptanmıştır.

Ankilozan spondilitte bazı HLA-B27 allel varyantlarının özellikle HLA-B*2705 ve B*2709 sitrüllünizasyon ile antijen sunum kapasitelerinin değişebileceği gösterilmiştir (8). AS hastalarında anti-MCV antikor seviyelerinin yüksek olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (4).

Literatürü incelediğimizde RA tanısında ve prognozu göstermede anti MCV'nin rolü ile ilgili birçok çalışma mevcutken anti MCV'nin AS'deki rolü ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir. Bu çalışma RA ve AS'nin tanısında anti MCV düzeyleri ve diğer hastalık parametreleri ile ilişkisini araştırmak için planlandı.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Romatoid Artrit

1.1.1.1. Tanım

Romatoid artrit, kronik inflamasyon ile karakterize değişken klinik seyir gösterebilen, oluşumunda genetik yatkınlığın önemli yeri olduğuna inanılan bir hastalıktır. Hastalıkta temel etkilenen bölge eklemlerin sinovyal hattı, bursa ve tendon kılıflarıdır. Sinovit neticesinde eklem kıkırdağında ve kıkırdağa komşu kemik dokusunda erozyon meydana gelir ve sonuçta eklem hasarı oluşur. Hastalığın eklem dışı bulgularına da sıkça rastlanır ve bazen çok ciddi seyir gösterebilir. RA inflamatuvar artritler arasında en sık görülenidir (1, 2).

1.1.1.2. Epidemiyoloji

Romatoid artrit, dünya genelinde erişkin popülasyonun yaklaşık %1'ini etkiler (3,9). Prevalans yaşla birlikte artmaktadır. Kadınlarda erkeklerden 2-3 kat daha fazla görülür ancak ileri yaşlarda bu oran eşitlenmektedir (3, 10). Hastaların %80'i 35-50 yaşları arasındadır. Genellikle genç erişkinlerin hastalığı olarak bilinse de tüm yaşlarda ortaya çıkabilir (11).

1.1.1.3. Etiyolojik faktörler

Romatoid artrit etiyolojisi henüz kesin olarak bilinmemektedir. Genetik faktörler, immünolojik bozukluklar, hormonal nedenler, cinsiyet, ısı şoku proteinleri gibi multifaktöriyel etiyolojik sebepler sorumlu tutulmaktadır (12).

1.1.1.3.1. Genetik faktörler

Romatoid artritli hastaların birinci derecede akrabalarında genel popülasyona göre hastalık sıklığının daha yüksek olması hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde hastalık oranı %30, çift yumurta ikizlerinde ise %5 olarak bulunmuştur. Aradaki farkın büyüklüğü genetik faktörlerin önemini göstermektedir (13). Yine seropozitif hastalığı olan bireyle birinci derece akrabalığı olanlarda RA gelişme riski genel popülasyona göre yaklaşık 4 kat fazladır (14).

Major Histokompatibilite Kompleksi (MHC) veya diğer adıyla İnsan Lökosit Antijenleri (HLA), MHC sınıf I ve II ürünleri ile T hücrelerine antijenik peptidleri sunan sistemi sağlayan bir gen bölgesidir. HLA-DR4 (HLA-DR1*04) ile RA arasındaki ilişki gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda birkaç HLA-DRB1

(*0101, *0401, *0404, ve *0408) allelinin bu hastalıkla ilgili olduğu bildirilmiştir (15).

Hastalıkla ilgili bu allelleri taşımayan RA'lılarda hastalık daha hafif ve seronegatif seyretmektedir. İki (homozigot) DRB1*04 alleli olanlarda ise hastalığın daha şiddetli seyrettiği ve ekstraartiküler tutulumun daha sık olduğu bildirilmektedir (16).

Değişik allellerin RA ile ilişkisi farklı düzeylerde-dir. Örneğin hastalık gelişimi açısından HLA DRB1*0404, HLA DRB1*0101'den daha yüksek bir duyarlılığa sahiptir. Yıllık takiplerde, HLA DR4 pozitif RA hastalarında, DR4 negatif hastalarla karşılaştırıldığında 5 kat daha fazla kemik erozyonu geliştiği görülmüştür (17).

Yakın zamanda yapılan geniş çaplı bir çalışmada da sadece HLA DRB1*0404'ün RA'ya yatkınlıkla ilişkili olduğu, diğer ortak epitop taşıyan allellerin ise RA'nın progresyonu ve şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (18, 19).

1.1.1.3.2. Enfeksiyonlar

Bugüne kadar RA etiyolojisinde rol oynadığına inanılan bir mikroorganizma tam olarak ortaya konulamamıştır. Bazı hastalarda sinovyal dokularda difteroid benzeri mikroorganizmalar elde edilmiştir ancak benzer mikroorganizmalar nonromatoid dokularda da saptanmıştır. Mikoplazmaların, piyojenik bakterilerin ve mikobakterilerin etiyolojik rolleri üzerinde durulmuş ancak yeterli deliller bulunamamıştır. Mikobakteriyum tüberkülozisin kartilaj proteoglikanları ile moleküler benzerlik gösterdiği ve sinovyal sıvıda lenfosit proliferasyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür (20).

Romatoid artritdeki histopatolojik değişiklikler ile bir Borrelia hastalığı olan Lyme hastalığının sinovitindeki histopatolojik değişikliklerin çok benzemesi RA etiyolojisinde başlatıcı faktör olabileceğini düşündürmüştür (21).

Romatoid artritte viral ajanların da etyolojide rol alabileceği düşünölmüştür. Human parvovirüs B19'un RA başlangıcında etken olduğu düşünölmüştür (22). Ancak yapılan bazı çalışmalarda kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (23).

1.1.1.3.3. Cinsiyet ve hormonal etkenler

Romatoid artrit, diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde kadınlarda daha sık görülmektedir. Kadınlarda hastalığın görülme riski erkeklere göre 2-4 kat artmıştır. Bu oran kadınların doğurgan olduğu yaşlarda daha da artmaktadır. RA'da cinsiyet hormonlarının sitokin yapımında çok önemli rolü olduğu bilinmektedir. Östrojen fizyolojik konsantrasyonlarda periferik monositlerden interlökin-1 (İL-1) salınımını artırır. Ancak farmakolojik konsantrasyonlarda İL-1 salınımını inhibe eder. RA'lı hastalarda menopozdan sonra İL-1 salınımının arttığı tespit edilmiştir. Östrojen replasman tedavisi ile bu durum tersine çevrilebilir. Oral kontraseptiflerin kullanımıyla RA'nın ortaya çıkmasının geciktiği ve hastalık şiddetinin azaldığı öne sürülmüştür (2).

Romatoid artritli erkek hastalarda bazal serum testesteron düzeyinin düşük olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada 50 RA'lı erkek hastanın androjenik düzeyleri aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve RA'lı erkek hastalarda serum ve serbest testesteron düzeyleri düşük bulunmuştur (bu durum yaştan etkilenmemiştir). Erkek seks hormonlarının RA'da koruyucu rol oynadığı hipotezi bu çalışmayla desteklenmiştir (24).

1.1.1.3.4. Isı şok proteini (İŞP)

Mikroorganizmalara karşı immün yanıtta antijen taşıyan temel proteinler olan ısı şoku proteinleri, her türlü strese karşı tüm hücreler tarafından salgılanır. İŞP'ler anormal ısı değişimi, anoksi veya glikoz düşüklüğü gibi durumlarda ortaya çıkarak antijenik uyarı zincirini başlatan proteinlerdir. İnsan ısı şoku proteinleriyle bakteri ısı şoku proteinleri arasında aminoasit diziliminde moleküler benzerlikler olabilir. Bu benzerlik çapraz reaksiyona neden olabilir (14).

1.1.1.3.5. Diyet ve alışkanlıklar

Diyetin RA etyolojisinde önemli olabileceği konusunda bazı görüşler mevcuttur. RA gelişiminde diyetle zeytinyağı ve balıkyağı tüketiminin koruyucu olabileceği, selenyum eksikliğinin ise RA gelişimine zemin oluşturabileceği ileri sürülmüştür (14).

Romatoid artritin patogenez ve etyolojisinde reaktif oksijen metabolitlerinin ve eser elementlerin rol oynadıkları ileri sürülmüştür. Bir çalışmada RA'lılarda eritrositlerdeki süperoksit dismutaz (SOD) aktivitelerinde kontrol grubuna göre

belirli bir artış saptanmıştır. SOD'ın oksijen toksisitesine karşı koruyucu rol sergilediği bilinmektedir. Aynı çalışmada, RA'lılarda eritrosit çinko ve plazma bakır düzeyinde artış, eritrosit bakır ve plazma çinko düzeylerinde ise düşüklük bulunmuştur (25).

Sosyoekonomik düzeyin etyolojideki rolü araştırıldığında ise hastalığın ortaya çıkışı ile arasında ilişki bulunamamıştır (26).

Sigara tüketiminin RA gelişim riskini arttırdığına dair çalışmalar mevcuttur (27). Günde bir fincandan fazla tüketilen kahvenin RA riskini arttırdığı, çay tüketiminin ise RA gelişimi riskini azalttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (28).

1.1.1.3.6. Otoimmünite

İmmünolojik açıdan bakıldığında RA otoimmün bir hastalık olarak kabul edilebilir. Esas olarak kendinden olana karşı gelişen tolerans mekanizmalarında bozukluk vardır. Ancak bu bozulmayı tetikleyen nedenin ne olduğu halen tam olarak anlaşılamamıştır. Kendinden oluşan antijenlere (örneğin kollajen tip II, kalretikülin, katepsin gibi) karşı gelişen antikolar RA hastalarında tanımlanmıştır. Bu antijenler bilinmekle birlikte bunların patolojik rolü çok net değildir. RA'da ilk tespit edilen otoantikor insan Ig G'nin Fc kısmına karşı gelişen, sıklıkla Ig M türündeki antikor olan Romatoid faktördür (RF). RF, eklemden immünkompleks oluşumunda ve kompleman aktivasyonunda ve sonuçta damar geçirgenliğinde artış ve kemotaktik faktörlerin salınmasında rol oynar. Son zamanlarda RA patogenezinde anti-sitrüline peptidin önemine dair birçok yayın vardır. RA'da hedef olan antijenlerin atipik olarak aminoasit sitrülün taşıdığı görülmüştür. Anti-sitrüline protein antikolar, RA hastalarında %60-70 oranında bulunmaktadır. RA gelişmeden yıllar önce serumda saptanmaktadırlar ve ciddi, eroziv seyrin göstergesi olarak kabul edilmektedirler (29).

1.1.1.4 Patogenez

Romatoid artrit sistemik bir hastalık olup, karakteristik özelliği sinovial inflamasyonla seyretmesidir. Romatoid sinoviyumun histolojik incelemesinde; pannus olarak adlandırılan, plazma hücreleri, lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ile infiltre olan fibrovasküler granülasyon dokusunun eklemleri erode ederek geri dönüşümsüz eklem hasarına yol açtığı görülmüştür. Anjiyogenezis pannus oluşumu için önemli bir komponenttir. Normal kıkırdak yüzeyi avaskülerdir. Makrofaj ve

mast hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerin inflame sinovyum içine doğru salgılamış olduğu vasküler endotelial büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörleri, transforming büyüme faktörleri (TGF7 α , β), tümör nekroz faktörü (TNF- α), bazı adezyon molekülleri ile anjiyogenezin tetiklendiği düşünülmektedir. Sonuçta oluşan bu yeni kan damarları kırıkda yüzeye doğru büyüyerek inflamatuvar hücrelerin eklem boşluğuna doğru yol almasına neden olmakta ve eklem harabiyetine katkıda bulunmaktadır. Anjiyogenezisi inhibe eden ilaçlar pannus gelişimini ve bunu takiben oluşan kırıkda harabiyetini önlemektedir (30-32).

Normal sinovial dokuda 2 major hücre bulunmaktadır. Tip A sinoviosit olarak bilinenler makrofaj karakterindedirler ve tüm hücrelerin % 20-30'unu oluştururlar. Belirgin golgi aygıtları ve lizozomları vardır, Fc reseptörleri taşırlar ve fagositoz yapabilirler. Ayrıca yüzelelerinde CD11b, CD14 gibi makrofaj işaretleyicileri ve bol HLA DR gibi makrofaj yüzey markerlerini eksprese ederler. Bu hücreler kemik iliği kökenlidirler. Tip B sinoviositler ise fibroblast benzeri, mezenkimal kökenli hücrelerdir. Bol endoplazmik retikulum ve nükleollerı vardır. Fc reseptörü ve sınıf 2 molekülleri taşımazlar. Normal sinovyumda tip A ve tip B hücrelerinin sayısı birbirine eşittir (33).

Romatoid artritde sinovyumı infiltre eden başlıca hücreler T hücreleri, özellikle de CD4+T lenfosit hücreleridir. Bu hücreler RA sinovyasındaki hücrelerin %50 veya daha fazlasını oluşturmaktadır (34).

Romatoid artrit patogeneğinde başlangıç stimulus bilinmese de dokudaki inflamatuvar sürecin CD 4+T hücre aktivasyonu ile başladığı bilinmektedir. CD4+T hücrelerin, Th1 ya da Th2 olarak adlandırılan hücre popülasyonlarına farklılaşması, patogenezin önemli adımlarından birini oluşturur. Bu aşamada yanıt ya makrofaj aktivasyonuna ve hücrel bağışıklığa doğru sapacak (Th1), yada hümoral yanıt (Th2) yoluna girecektir. IFN- γ ve IL-12 varlığında uyarılmış T hücreleri Th1 yönüne; IL-4 ya da IL-10 varlığında ise uyarılmış T hücreleri Th2 yönüne doğru yönelir. Th1 ve Th2 arasındaki denge immün yanıtın en önemli öğelerindedir. Romatoid sinovyumdaki T hücre klonları incelendiğinde ana hücre popülasyonun Th1 yönüne doğru farklılaştığı görülür (2, 35).

Aktive CD4+ T hücreleri IFN- γ ve IL-2 gibi sitokinleri salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır. IFN- γ monosit/makrofaj

hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder. Aktive olan makrofajlardan sürekli IL-1 ve TNF- α salgılanır. IFN- γ , kollagen sentezini önleyen bir kapasiteye de sahiptir (34).

Aktive edilen Th1 tarafından B lenfositler, plazma hücrelerine dönüşerek immunglobülin ve RF salgırlar. Salgılanan immunglobülinler sinovyal membran, sinovyal sıvı ve eklem kıkırdağındaki antijenlerle birleşerek immun kompleksleri oluştururlar. Eklem boşluğuna serbestçe yayılan immun kompleksler, komplemanı aktive ederek kemotaktik faktörlerin salınmasına yol açarlar. Kemotaktik faktörler damarsal geçirgenliği arttırırlar, polimorfonükleer lökositlerin ve monositlerin bu bölgede toplanmasını sağlarlar. Bu hücreler immün kompleksleri fagosite ederek doku hasarına neden olan prostoglandin, lökotrien, serbest radikal ve proteolitik enzimlerin yapım ve serbestleşmesine neden olurlar. Mast hücrelerinden salgılanan histamin gibi vazoaktif peptitler de inflamatuvar bölgeye inflamatuvar hücrelerin girişini sağlarlar (34).

Sitokinler, RA patogenezinde önemli role sahiptir. Sitokinler, immün sistem hücreleri tarafından salgılanırlar ve hücreler arasında kimyasal haberleşmeyi, hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını, immun cevabın regülasyonunu sağlarlar (36). Bu sitokinler sinovyal doku enflamasyonu, sinovyal proliferasyon, kıkırdak ve kemik hasarı gibi romatoid sinovitin birçok özelliğinden sorumlu olduğu gibi RA'nın sistemik bulgularından da sorumludur. RA'da esas rol oynayan sitokinler İnterlökin-1 (IL-1) ve TNF- α 'dır. Bunların dışında IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-11, IL-15, IL-17, interferon-gama, TGF- β , TNF- β ve granülosit-makrofaj coloni sitümile edici faktör (GM-CSF) gibi sitokinler değişik derecelerde rol oynarlar (30, 32, 33, 37).

Romatoid artrit patogenezinde TNF- α ve IL-1'in ki rolleri çok önemlidir. Hem sinovyal membranda hem de sinovyal sıvıda bulunurlar. TNF- α sinovyal membrandaki yüzey hücrelerinin %40'ında, derin hücrelerin ise %5-10'unda bulunur. Bu iki sitokin de, özellikle makrofaj yüzey belirleyicilerini içeren hücrelerce sentezlenir. TNF- α ve IL-1, yanıt veren hücrelerde artmış kemotaksise, anjiogenesisise, damar permeabilitesinde artışa, matriks metalloproteinaz (MMP) oluşumuna ve T ve B hücrelerinin iltihap ortamına daha fazla çekilmesine neden olurlar. İnhibitörleri ya da reseptörleri tarafından homeostatik olarak kontrol edilirler ve etkileri frenlenir. IL-1 daha çok hastalığın yıkıcı etkilerinden sorumludur.

Proteoglikan ve kıkırdak yıkımını gerçekleştirir. TNF- α ise daha çok proliferatif ve inflamatuvar olaylardan sorumludur. Etkileri IL-1 kadar olmasa da kemik ve kıkırdak rezorpsiyonu, HLA Klas 2 ekspresyonu, kollagenaz ve prostaglandin E2 indüksiyonu, IL-8'i uyararak kemotaksis, IL-1, IL-6 ve GM-CSF gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımını arttırmak, adhezyon molekülleri üzerinden endotel hücrelerini aktive etmek, T ve B hücrelerini uyarmak olarak özetlenebilir (35, 39).

1.1.1.5. Klinik

Romatoid artrit tipik olarak sinsi başlangıçlı olup ağrı, tutukluk ve küçük eklemlerin simetrik şişliği ile karakterizedir. Özellikle orta yaşlı bayanları etkileyen kronik seyirli, sistemik bir hastalıktır. Bazı hastalarda başlangıç semptomu olarak yorgunluk, halsizlik, subfebril ateş, kilo kaybı görülebilir (40).

Romatoid artrit, hastalığın klinik aktivitesine göre erken, ilerleyici ve geç hastalık olarak sınıflandırılır.

Erken hastalık: Bu dönem henüz eklem hasarına bağlı klinik bulguların olmadığı ya da radyolojik olarak kemik erozyonlarının ve kartilaj kaybının bulunmadığı evredir.

İlerleyici hastalık: Tedaviye rağmen hastalık aktivitesi devam eder. İnatçı poliartrite ilaveten radyolojik olarak yaygın kemik erozyonları vardır.

Geç hastalık: Kesin eklem hasarının olduğu ve bazı komplikasyonların eşlik ettiği evreyi tanımlar. Olguların çoğunda hastalık süresi uzundur. Hasar oranı hastalığın şiddetini yansıtır. Tipik olarak bu evredeki hastalar süpresif ilaç tedavisine dirençlidirler (14).

Romatoid artrit'da klinik bulgular eklem ve eklem dışı bulgular olmak üzere ikiye ayrılır.

1.1.1.5.1. Eklem bulguları

Romatoid artrit, hastaların %55-65'inde haftalar aylar boyunca yavaş sinsi bir başlangıç gösterir. Hastalık %8-15'inde akut başlangıç, %15-20'sinde subakut başlangıç gösterir. Başlangıç semptomları sistemik veya lokal olabilir. Yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, yaygın kas-iskelet ağrıları spesifik olmayan yakınmalardır. Bazen düşük dereceli ateş olabilir. Eklemlerde tutukluk RA'nın en

temel semptomlarından biridir, ağrıdan önce görülebilir. Günün erken saatlerinde belirir, en az 30-45 dk devam eder (41).

En çok tutulan eklemlerin başında metakarpofalangeal (MKF), proksimal interfalangeal (PIF), metatarsofalangeal (MTF) eklemler ve el bilekleri gelir (42).

El-el bilekleri: Majör tutulum alanıdır. En sık MKF ve PIF eklemleri etkilenirken, distal interfalangeal (DİF) eklemleri genellikle korunur. Ekstansör kasların tendon kılıflarında görülen dorsal şişlik hastalığın en erken bulgularından birisidir. Tipik olarak ekstansör digitorum communis ve ekstansör karpi ulnaris tendonları birlikte tutulur. Geç dönemlerde el bileğinde radial deviasyon, parmaklarda ulnar deviasyon, MKF'lerde subluksasyon, kuğu boynu ve düğme iliği deformiteleri, başparmakta Z deformitesi gelişebilir. Sinovite bağlı tuzak nöropatiler gelişebilir (43).

Ayak-ayak bilekleri: Ağırlık taşıyan eklemler olduğundan ağrı fazladır ve fonksiyon kaybına neden olur. Azalan sıklıkta metatarsofalangeal (MTF), subtalar, talonaviküler ve ayak bileği eklemleri etkilenir. Metatars başlarında subluksasyon, halluks valgus, çekiç parmak gibi deformiteler görülebilir. Aşıl ve retrokalkeneal bursit genelde aşıl tendonunda nodüllerle birlikte ve spontan tendon rüptürlerine neden olabilir. Sinovit sonucu tarsal tünelde posterior tibial sinir sıkışabilir (44). Parmak üzerinde cilt ülserasyonları görülebilir (43).

Büyük eklemler: Diz, ayak bileği, dirsek, kalça ve omuz gibi büyük eklemler sık tutulur. Ancak bu eklemler genellikle küçük eklemlerden daha sonra tutulur. Dirsekler, sık tutulan ve romatoid nodüllerin en sık görüldüğü eklemlerdir. Diz eklemi, hastaların %15 kadarında ilk tutulan eklemdir. Medial ve lateral kompartmanların her ikisi birlikte tutulur. Sinovyal sıvının popliteal fossaya doğru ilerlemesi sonucu baker kisti oluşur. Omuz eklemi tutulduğunda glenohumeral eklem, klavikulanın distal üçte biri, bursalar, rotator manşon, boyun ve göğüs duvarındaki birçok kas etkilenir (41).

Vertebral kolon: RA'da torasik ve lomber vertebra tutulumu nadirken servikal vertebra tutulumu siktir. Servikal bölgede de en sık atlantoaksiyel eklem tutulumu görülür. Klinik olarak oksiputa yayılan boyun ağrısı ve hareket kısıtlılığı görülür. C1 transvers ligamentin tenosinoviti sonucu C1-C2 instabilite ve atlantoaksiyel subluksasyon gelişir. Odontoid çıkıntıda erozyon sonucu ligamentöz

laksisite ve ligament rüptürü olup spinal korda bası oluşabilir ve myelopatiye neden olabilir (44).

Romatoid artrit'da bu eklemlere ilave olarak nadir de olsa temporomandibular eklem, sternoklavikular eklem, akromiyoklavikular eklem tutulumu da görülebilir (44).

1.1.1.5.2 Eklem dışı bulgular

Romatoid nodüller: RA'nın en sık görülen deri bulgusudur. Ön kol ekstansör yüzeyinde veya mekanik basıya maruz kalan diğer bölgelerde oluşur. Hastaların %20-30'unda, genellikle de RF pozitif hastalarda görülmektedir. Cilt altı yerleşimli olup yoğunlukları değişkendir. Nadiren akciğer, dalak, kalp gibi diğer organlarda da gelişip klinik bulgulara neden olabilirler (41-43).

Kardiyak tutulum: Perikardit en sık görülen kardiyak komplikasyon olmakla birlikte miyokardit, endokardit ve koroner vaskülit de görülebilir.

Romatoid vaskülit: Eroziv hastalıklı, romatid nodülü olan ve yüksek RF titresi bulunan hastalarda, vaskülitik sendrom gelişme riski yüksektir. Patolojik bulgu panarteritistir. Klinik vaskülit distal arterit, cilt ülserleri, periferik nöropati, palpabl purpura ve organ arteriti gibi formlardan birine uyar. Parmakların obliteratif endarteritisi vaskülitin en sık karşılaşılan görünümüdür (41).

Hematolojik bulgular: RA'lı hastalarda lökopeni ve splenomegalinin birlikte bulunduğu Felty sendromu gelişebilir (45). Karakteristik olarak deformite yapmış, seropozitif, nodüllü, ağır hastalığı olan RA hastalarında görülen geç dönem komplikasyonudur (43). Ayrıca hastalığın aktif dönemlerinde hafif normositer hipokrom anemi olur. B12 ve folat eksikliği üzerine eklenebilir. Eozinofili ve trombositoz görülebilir (41).

Göz tutulumu: RA'da en sık görülen göz bulgusu keratokonjunktivitis sikadır. Bunun dışında sklerit ve episklerit de görülebilmektedir (42).

Kas tutulumu: RA'da kas tutulumu daha çok tutulan eklemlere yakın kaslarda atrofi şeklindedir ve en çok interosseöz kaslarda ve kuadrisepsde görülür. D-penisilamine bağlı diffüz polimiyozit ve hidrosiklorakine bağlı nöromyopati de bildirilmiştir. Kronik steroid tedavisinde de kas atrofisi olabilir (46, 47).

Osteoporoz: Hastalık aktivitesi, hareket kısıtlılığı ve steroid kullanımına bağlı olarak gelişen bir komplikasyondur (41).

Renal tutulum: RA'da böbrek, direkt olarak nadir tutulmaktadır. Daha çok indirekt olarak kullanılan ilaçlar nedeniyle etkilenir. Amiloidoz gelişebilir. Nadiren fokal nekrotizan glomerülo nefrit görülebilir (48, 49).

1.1.1.6. Laboratuvar bulguları

Romatoid artrit'deki laboratuvar tetkikleri nonspesifik olup, diğer inflamatuvar hastalıklarda da pozitif olabilir ama laboratuvar bulguları tanı koymada, prognozun tayininde ve uygulanacak tedaviyi belirlemede yol gösterici olmaktadır (50).

Akut faz reaktanlarından eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), genellikle hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak artış gösterir ve tedaviye cevabın iyi bir göstergesidir. C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen hastalık aktivitesini daha çabuk ve daha duyarlı gösteren akut faz reaktanlarıdır. İnflamatuvar aktivite durumunda CRP, ESH' den daha çabuk yükselir ve aktivitenin sona ermesiyle yine CRP daha önce normale döner (51). Hastalık aktivitesine bağlı olarak haptoglobülin ve serum amiloid-A proteininde de artışlar saptanabilir (52).

Romatoid Faktör (RF), RA'lı hastaların %85'inde IgG'nin Fc parçasına karşı oluşmuş çoğunlukla IgM yapısında olan otoantikordur (49). RF'den daha özgül ve duyarlı bir parametre arayışı dikkatleri sitrülinlenmiş proteinlere karşı gelişen antikorlar üzerinde yoğunlaştırmıştır. Sentetik olarak üretilmiş sitrülinlenmiş proteinlerin immünokimyasal yöntemlerde sabit fazda kullanılmasıyla duyarlılığı artmış bir test olan anti-CCP RA tanısında %90 duyarlılık ve %98,2 özgüllüğe sahiptir. Anti-CCP pozitifliği ile eklem erozyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (53). Son yıllarda RA hastalarında çeşitli yeni otoantikorlar (antiperinükleer faktör antikorları, antikeratin antikorları, antivimentin antikorları) tanımlanmıştır.

Anemi aktif RA'lı hastalarda sık rastlanan bir bulgudur ancak çoğu hastada hemoglobin (Hb) düzeyleri 10 gr/dl den düşük değildir. Tipik olarak normokrom normositer anemi görülür. Serum demiri azalmıştır ancak demir bağlama kapasitesi normal veya düşüktür, ferritin düzeyi artmıştır ve eritropoetin düzeyi azalmıştır (25).

Aktif RA'lı hastalarda lökositoz sık görülen bir laboratuvar bulgusudur. Hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak mm³'te 10.000- 12.000 arasında bulunur. Polimorfonükleer hücrelerin çoğunlukta olduğu bir lökositoz hastaların %25'inde görülür ve bu lökositlerin işlevleri normaldir. Daha yüksek lökosit sayıları görülürse başka bir neden aramak gerekebilir. Lökositozu yol açan nedenlerin başında

kortikosteroid kullanımı vardır. RA'lı hastalarda lökopeni nadir görülür ve genellikle ilerlemiş hastalığa eşlik eder (50).

Trombosit düzeyleri hastalık aktivitesi ile orantılıdır ve genellikle ekstraartiküler manifestasyonlarla bağlantılı olarak yükselir. RA'da trombositozun nedeni belli olmayıp, komplikasyonları nadirdir, trombozlara yol açmaz (44, 49).

1.1.1.7. Radyolojik bulgular

Radyolojik görüntüleme yöntemleri hastalığın tanısı ve tedavinin izlenmesinde önemli rol oynamaktadır. En erken radyolojik bulgular: tutlan eklem çevresinde simetrik yumuşak doku şişliği, juksta-artiküler osteoporoz ve erozyonlardır. Geç dönemde yumuşak doku şişliği azalır, eklem aralığı daralır ve juksta-artiküler osteoporoz diffuz osteoporoza ilerler (54-56).

Erozyonların erken görülmesi hastalığın agresif seyredeceğinin belirtisidir ve agresif tedavi gerektirir. Çalışmalar hasarın büyük kısmının ilk iki yılda geliştiğini göstermiştir. Hastalığın progresyonunu saptamada grafinin tekrarlanması bilgi verir (57).

Direk grafi ile değerlendirmenin standart olması amacıyla önce Larsen daha sonra Sharp tarafından indeksler geliştirilmiştir. Her iki metodun tekrarlanabilir olduğu da saptanmıştır (58).

Ultrasonografi kas iskelet sisteminin inflamatuvar hastalıklarında, yumuşak doku hiperemisinde, inflamatuvar ve infeksiyöz sıvı koleksiyonlarının nonenflamatuvar sıvı koleksiyonlarından ayırırda kullanılabilir. Ayrıca tenosinovit eklemden sıvı, sinovyal pannus ve erozyonların saptanmasında duyarlıdır (59-61).

Romatoid artritde erozyonların erken gösterilmesinde MRI'nin yararlı olduğunu ileri süren çalışmalar vardır. Osteonekrozun erken tanısında en önemli tetkiktir. Kıkırdak dışında, tendon ve ligamanların değerlendirilebilir olması da değerini artırmaktadır. Yumuşak dokular üzerindeki yüksek çözümleme gücü ile sinovyal doku değişimleri ve pannus oluşumunu erken evrede belirleyebilmektedir. Böylece henüz kesin tanı konulamamış RA vakalarında erken tanı imkanı sağlamaktadır (62).

El kemiklerinde gözlenen periartiküler osteoporozun DEXA (Dual enerji X-ray absorpsiyometri) yöntemi ile izlenmesinin RA'lı hastaların progresyon takibinde yararlanılabilecek iyi bir yöntem olduğu saptanmıştır. Çalışmalarda, RA'lı hastaların

el kemiklerindeki periartiküler osteoporozun DEXA yöntemiyle incelenmesi neticesinde elde edilen sonuçların el skorlama yöntemleri, hastalık süresi ve aktivite kriterleriyle pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur. Dolayısıyla RA'lılarda el KMY'sinin (Kemik Mineral Yoğunluğu) saptanmasının radyolojik skorlama yöntemleri kadar yararlı olduğu ileri sürülmektedir (63, 64).

1.1.1.8. Tanı

Romatoid artrit tanısını kolaylaştırmak ve bir standarda bağlamak amacıyla 1987 yılında American College of Rheumatology (ACR) tarafından belirlenmiş klasifikasyon kriterleri geliştirilmiştir, bu kriterler tanıdan çok çalışmalar için ortak bir dil oluşturmak amacı ile yapılmıştır (48).

Tablo 1. 1987 ACR RA Tanı Kriterleri.

-
1. Sabah tutukluğu; **eklem ve çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluğu**
 2. 3 veya daha fazla eklemden artrit; **en az üç eklemden hekim tarafından kanıtlanan yumuşak doku şişliği veya sinoviyal sıvı artışı ile beraber olan artrit**
 3. El eklemlerinde artrit; **el bileği, metakarpofalangial (MKF) ve proksimal interfalangial (PİF) eklemlerinin en az birinde artrit**
 4. Simetrik artrit; **her iki vücut yarısında aynı bölgedeki eklem gruplarının simetrik tutulumu**
 5. Romatoid nodüller; **kemik çıkıntıları üzerinde, ekstansör yüzeylerde veya eklemlerin çevresinde hekim tarafından gözlenen subkutan nodüller**
 6. Romatoid faktör; **herhangi bir metod ile anormal miktarda RF pozitifliği**
 7. Radyolojik değişiklikler; **ön-arka el ve bilek radyografilerinde erozyonlar ve/veya periartiküler osteopeni**
-

Bir hastayı RA olarak kabul etmek için sayılan 7 kriterden en az 4 tanesinin bulunması ve ilk 4 kriterin en az 6 haftadır devam ediyor olması gerekir.

1987'de geliştirilen bu kriterlerin erken hastalığı tanımda yetersiz kalması ve birçok hastada yapısal hasar geliştikten sonra tanı konulması nedeni ile 2010 yılında ACR ve European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından yeni RA sınıflama kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterler en az bir ekleminde klinik olarak bir uzman tarafından aktif sinovit saptanan ve bu sinoviti açıklayacak başka bir hastalığı olmayanlara uygulanmalıdır (65).

Tablo 2. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Klasifikasyon Kriterleri.

1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem	2
4-10 küçük eklem	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
Negatif RF ve negatif Anti CCP	0
Düşük pozitif RF veya düşük pozitif Anti CCP	2
Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif Anti CCP	3
Normal CRP ve normal ESH	0
Anormal CRP veya Anormal ESH	1
< 6 hafta	0
> 6 hafta	1

Skora dayalı bu algorithmada bir hastanın RA tanısı alabilmesi için A-D kategorilerindeki toplam skorunun 6'dan büyük olması gerekmektedir.

2.1.9. Ayırıcı tanı

Romatoid artrit tanısı konmadan önce mutlaka diğer hastalıkların dışlanması gerekir. Ayırıcı tanıda en zor durumlardan biri erişkin başlangıçlı poliartrit ve ateş tablosudur. Böyle bir hastada altta yatan sebebin ayrıntılı olarak araştırılması gerekir. Ayrıca ayırıcı tanıda diffüz konnektif doku hastalıkları (sistemik lupus eritematozus, skleroderma, dermatomyozit, polimiyozit, vaskülit, miks konnektif doku hastalığı), akut tekrarlayıcı simetrik seronegatif sinovitis ve gode bırakan ödem (RS3PE) , gut, psödogut, infeksiyöz artritler, polimiyaljiya romatika, glukokortikoid artrit, sarkoidoz, akut eklem romatizması, malignite ve seronegatif artropatiler de düşünülmelidir (45, 66).

2.1.10. Klinik Seyir ve Prognoz

Hastalığın değerlendirilmesi, prognoz ve tedavinin planlanmasında, eklem inflamasyon aktivitesi indeksleri (şiş eklem sayısı, ağrılı eklem sayısı, sabah tutukluğu, yürüme mesafesi gibi), fonksiyonel kapasite değerlendirilmesi, laboratuvar ölçümleri, radyolojik değerlendirme, özürülük durumunu ve günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmeye yönelik sorgulamalar yapılmalıdır.

Prognozun kötü olduğunu gösteren bulgular şunlardır (40):

- Kadın cinsiyet
- Sinsi başlangıç ve simetrik hastalık tablosu

- Başlangıçtaki aktivitenin uzun olması
- Erken dönemde birçok eklemde sıvı toplanması
- Kilo kaybı, iştahsızlık, hafif ateş gibi genel semptomların varlığı
- Romatoid nodüllerin erken ortaya çıkması ve tekrarı
- Ekstraartiküler bulguların varlığı
- Radyolojik erozyonların erken ortaya çıkması
- RF'nin erken oluşması ve yüksek titrede olması
- Kriyoglobülinemi
- HLA DR4 ve DR1 pozitifliği
- Anti-33 antikoru bulunması
- Yüksek ESH, trombositoz, eozinofili
- Hastanın kendine yardımı reddetmesi ve negatif tutumu
- Düzgün ve yeterli süre temel tedavinin verilmemesi
- Özellikle uzun etkili ilaçlara cevap alınamaması

1.1.1.11. Romatoid Artrit'te Hastalık Aktivitesinin Saptanması

Romatoid artritda hastalık aktivitesinin saptanması, hastanın takibi ve ilaçlara cevabının değerlendirilmesi açısından oldukça önemlidir. Hastalık aktivitesi genellikle klinik, laboratuvar ve radyolojiden oluşan kombinasyonlarla değerlendirilir.

1.1.1.11.1 Klinik Bulgularla Aktivite Saptanması:

Klinik olarak eklemlerin durumunu saptamak için çeşitli eklem indeksleri kullanılabilir. Ritchie artiküler indekste 52 periferik eklem hareket sırasında ağrı ve hassasiyet yönünden incelenir. 0: hassasiyet yok, 1: hassas, 2: hassas ve dokunmada yakınıyor, 3: hassas, dokunmada yakınıyor ve geri çekiyor şeklinde skorlanır (67). Ayrıca 86 eklem incelenip hastalık aktivitesinin eklem büyüklüğüne göre değerlendirildiği Lansbury skalası, 68 eklem değerlendirildiği CSSRD tarafından önerilen skala, Ritchie, ARA ve Lansbury indekslerinin kombine edildiği Thompson skalası gibi indeksler de kullanılmaktadır (68-70). Fuchs ve ark. (63) tanımladığı skala ise EULAR tarafından RA hastalık aktivitesinin tayini ve sonuç ölçümü için standart olarak kabul edilmiştir.

Hastaların genel sağlık durumunun tayininde HAQ, AIMS, MACTAR kullanılabilir. Ancak bunlar eklem mekaniği ve diğer noninflamatuvar durumlardan etkilenirler (71).

1.1.1.11.2. Laboratuvar Bulgularıyla Aktivite Saptanması

Akut faz proteinleri aktivite tayini ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılmaktadır. İzole değerler aktivite tayininde önemli iken seri ölçümler hastalık seyrinin monitorizasyonunda önem kazanır. Ancak hangi markırın aktiviteyi daha iyi yansıttığı tartışmalıdır. CRP doku inflamasyonun en uygun ve objektif laboratuvar ölçümü olarak kabul edilir. ESH ise özgün olmamasına ve inflamasyona yavaş cevap vermesine rağmen hastalık aktivitesinin iyi bir göstergesidir (72-74).

1.1.1.11.3. Radyolojik Bulgularla Aktivite Saptanması

Hastalık aktivitesini saptamada radyolojik değerlendirmenin duyarlılığı düşüktür. Bunun nedeni eklem hasarının geçmişteki hastalık aktivitesinin bir birikimi olmasıdır. Radyoloji erken evrelerde tedaviyi değerlendirmede önemlidir. İlk olarak Steinbrocker radyolojik değişiklikleri evrelendirmiş ve RA progresyonunda kullanmıştır (64). Sonradan Kellgreen, Larsen, Sharp tarafından değişik skorlama sistemleri önerilmiştir (75-77).

1.1.1.11.4. Genel indeksler

Hastalık aktivitesini ölçebilecek basit ve tek bir metod olmadığından klinik, laboratuvar ve radyolojik değerlendirmeleri kapsayan indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler arasında VAS, Lansbury (68) ve DAS 28 sayılabilir (78).

1.1.1.11.4.1. Disease Activity Score 28 (DAS 28)

Hassas ve şiş 28 eklem (sağ ve sol omuz, dirsek, el bileği, MKF (1, 2, 3, 4, 5), PİF (1, 2, 3, 4, 5) ve diz), ESH ve VAS değerleri kullanılarak hesaplanmaktadır.

Kullanılan formül;

$$(0.56x\sqrt{\text{hassas28}} + 0.28x\sqrt{\text{şiş28}} + 0.70x\text{ESH} + 0.014x\text{VAS})$$

Çıkan değer 2,6'nın altında ise hasta remisyonda, 2,6 ile 3,2 arasında düşük aktif, 3,2 ile 5,1 arasında orta aktif, 5,1' in üzerinde ise ileri derecede aktif kabul edilir (79, 80).

1.1.1.11.4.2. Vizüel Analog Skala (VAS)

Huskisson tarafından geliştirilen bu skala yalnızca kas iskelet sistemini değerlendirmek için değil diğer klinik değerlendirmeler için de kullanılır. Vizüel

Analog Skala kolay uygulanabilmesi, güvenli ve duyarlı olması nedeniyle sık kullanılan bir metottur. 10 cm uzunluğunda horizontal bir çizginin üzerinde sol uçta “ağrım yok” sağ uçta ise “ağrım var” tanımları bulunur ve hasta ağrısının şiddetini işaretler (79, 81).

1.1.1.12. Tedavi

Romatoid artritda klinik seyri oldukça değişkendir. Hastaların küçük bir yüzdesi başlangıçtan sonraki ilk 2 yıl içinde remisyona girerler. Çoğu hastada maksimum medikal tedaviye rağmen ilerleyici seyir gösterir. RA'nın patogenezi tam olarak açıklanamadığından tedavide kronik inflamasyonun engellenmesi amaçlanmaktadır (82).

Tedaviye başlamadan önce hasta değerlendirilmeli ve prognostik faktörler incelenmelidir. Tedavi kişiye göre planlanmalı ve mutlaka sık aralıklar ile hastalık aktivitesi kontrol edilmelidir. Tedavide ilk adım olarak hasta hastalığı hakkında eğitilmelidir. İnflamasyonun bulunduğu eklemler istirahate alınmalı ve semptomları baskılamak için non steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve kortikosteroidler başlanmalıdır. Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlara (DMARD) vakit geçirmeden başlanmalıdır.

Tedavide ilk seçenek olan DMARD'lar metotreksat (MTX), sülfasalazin (SSZ) ve antimalaryal ilaçlardır. Tek veya kombinasyon şeklinde kullanılabilirler. Son yıllarda tedavi etkinliği bakımından kombine tedaviler monoterapiye daha üstün görünmektedir (83).

Romatoid artritda hastalığı ortadan kaldıran bir tedavi yöntemi yoktur, amaç remisyonu sağlamaktır. Aşağıdaki tabloda ARA'nın RA için remisyon kriterleri görülmektedir (84).

ARA RA klinik remisyon kriterleri

Aşağıdaki kriterlerden 5'inin en az 2 ay süre ile gerçekleşmesi gerekir.

1. 15 dakikayı aşmayan sabah tutukluğu
2. Yorgunluk olmaması
3. Ağrılı eklem olmaması
4. Hassas eklem ya da hareket sırasında eklem ağrısı olmaması
5. Eklemlerde veya tendon kılıflarında yumuşak doku şişliği olmaması
6. ESH'nin kadınlarda 30, erkeklerde 20 mm/saati geçmemesi

Dışlama: Aktif vaskülit, perikardit, plörit, miyozit veya RA'ye bağlı kilo kaybı veya ateş olmaması gerekir.

Son yıllarda RA tedavisinde kullanılan ilaçlar, etkilerine göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır:

1-Semptom modifiye edici ilaçlar (*SM-ARD: Symptom Modifying Anti Rheumatic Drugs*): NSAİİ ve kortikosteroidler bu gruba dahildir.

2-Hastalığı kontrol eden antiromatizmal ilaçlar (*DC-ART: Disease Controlling Anti Rheumatic Therapy*): DMARD'lar radyolojik hasar ve fonksiyonel kapasite üzerindeki etkinliklerine göre 1. veya 2. gruba girerler (85).

1.1.1.12.1. Farmakolojik Tedavi

1.1.1.12.1.1. Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ) lar RA'lı hastalarda eklem ağrısını ve tutukluğunu azaltarak rahatlama sağlarlar ancak hastalığın gidişatını ve eklem destrüksiyonunu önleyemezler. Bu nedenle RA tedavisinde tek başına kullanılmazlar. DMARD'ların etkisinin geç başlaması nedeniyle başlangıçta DMARD'lar mutlaka NSAİİ'ler veya kortikosteroidler ile birlikte verilmelidir. Uygun NSAİİ seçimi etkinlik, güvenlik veya maliyet göz önünde bulundurularak yapılır. Siklooksijenaz 2 inhibitörlerinin gastrointestinal yan etkileri klasik NSAİİ'lere göre daha azdır ancak etkinlikleri daha üstün değildir (86).

1.1.1.12.1.2. Kortikosteroidler

Romatoid artritda tedavisinde uzun yıllardır kullanılan bu ilaçların antiinflamatuvar ve immün modulatuar etkileri bulunmaktadır. Ayrıca NSAİİ tedavisinin yetersiz olduğu, DMARD tedavisinin etkisinin ise henüz ortaya çıkmadığı dönemde “köprü tedavisi” olarak kullanılır. Bazen de lokal olarak intraartiküler şekilde uygulanabilir (87).

Kortikosteroidler, hücre içine girdikten sonra (steroid-reseptör kompleksi) DNA'ya bağlanarak bazı genlerin transkripsiyonunu uyarırlar. Lipokortin B transkripsiyonu kortikosteroidler tarafından uyarılan proteinlerden biridir. Lipokortin B, fosfolipaz A2 enzimini inhibe eder. Bu yolla prostaglandin ve lökotrien sentezi inhibe olur. Ayrıca kortikosteroidler nötrofillerin endotele yapışmasını ve inflamasyon alanına kemotaksisini baskılar. Böylece birkaç saat-birkaç gün içinde inflamasyon baskılanır. Aktif RA'lı hastalarda düşük doz kortikosteroid tedavisi (15

mg/gün prednisolon) inflamasyona bağlı semptom ve bulguları baskılamada kısa ve orta vadede plasebo ve NSAİİ'lere göre üstündür. Aktif RA'da doz arttırılabilir, gerektiğinde pulse steroid tedavisi tercih edilebilir. Ancak kronik kullanımda çok fazla yan etkisi olması nedeni ile hastayı kontrol altında tutan en düşük doz verilmelidir (88, 89).

1.1.1.12.1.3. Metotreksat

Özellikle aktif hastalığı olan RA'lılarda ilk seçenek olarak MTX tercih edilmektedir. Olumlu etkinlik, güvenli toksisite profili, ucuz olması ve RA tedavisindeki etkinliğinin kanıtlanmış olması, yeni modifiye edici ilaçlar değerlendirme altındayken MTX'in altın standart olmasına neden olmuştur (83).

Metotreksat folik asit antagonistidir. Folik asitin dihidrofolat redüktaz ile reaksiyonunu önleyerek, DNA ve RNA sentezinde kofaktör olan tetrahidrofolata dönüşümünü engeller. MTX, RA'da düşük dozlarda (5-25 mg/hafta) kullanılmaktadır (90). MTX, RA'da yapısal hasarın gerilemesinde etkilidir. MTX verilirken alkol alımının kısıtlanması ve folik asit desteği uzun dönem tedavide önerilmektedir (91).

1.1.1.12.1.4. Sülfasalazin

Sülfasalazin (SSZ), 5-aminosalisilik asit ile sülfapiridin bir azo bağı ile bağlanması sonucu elde edilen sentetik bir ilaçtır. Nötrofiller, makrofajlar, T ve B lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri üzerinde etkileri vardır. Tedavide kullanılan etkin doz 2-3 gr/gün'dür. RA'da klinik, laboratuvar ve radyolojik iyileşme sağlar (92).

1.1.1.12.1.5. Antimalaryal ilaçlar

Bu grupta yer alan ilaçlar hidrosiklorokin ve klorokindir. Diğer yavaş etkili ilaçlarla kıyaslandığında hayatı tehdit edici yan etkilerinin az olması nedeniyle erken RA olgularının tedavi planlarında ya da diğer yavaş etkili ilaçlarla kombinasyon tedavilerinde sık olarak yer almaktadır. Bu ilaçlar hafif progresyon gösteren, ılımlı seyreden RA vakalarında uygundur. Klinik etkileri 3-6 ayda ortaya çıkar. En önemli yan etkisi gözde retinopati oluşturmasıdır. Bu nedenle tedavi başlamadan önce ve tedavi süresince 6 aylık aralarla göz kontrolleri yapılması uygundur (91).

1.1.1.12.1.6 Leflunomid

Leflunomid, dihidro oratat enzimi aracılığıyla DNA sentezini bloke eden, selektif denovo pirimidin nükleotid biyosentez inhibitörüdür. Leflunomid T hücrelerinin proliferasyonunu baskılar. Aynı zamanda sinoviyal hücreler tarafından salınan TNF, IL-1, reaktif oksijen radikalleri ve MMP-3 üretimini baskılar (93). Leflunomid özellikle MTX'i tolere edemeyen ya da MTX'a yeterli cevap alınamayan hastalarda tercih edilmektedir. Tam doz MTX'a yanıt alınamayanlarda leflunomid ve MTX kombinasyonu yararlı olabilir. Leflunomid'in yarı ömrü enterohepatik sirkülasyona girdiği için uzundur. Obstrüktif biliyer hastalık, karaciğer hastalığı, viral hepatitler, ciddi immün yetmezlik, yetersiz doğum kontrol yöntemi uygulayanlar ve rifampin tedavisi alanlarda ise kontrendikedir (83).

1.1.1.12.1.7 Azotiyopirin

Bir pürin analogudur. DNA sentezini engeller ve lenfositlerin çoğalmasını baskılar. İmmünespresif etkisi yanında antiinflamatuvar etkisi de bulunmaktadır. Karaciğerde aktif metaboliti olan 6-merkaptopürine dönüşür. RA tedavisinde diğer uzun etkili ilaçlar kadar etkilidir. Kemik iliği üzerine önemli yan etkileri bulunmaktadır (94).

1.1.1.12.1.8 Siklofosfamid

Siklofosfamid RA'da etkinliği kanıtlanmış potent bir immünespresiftir. Genellikle 0,7–3 mg/kg/gün dozunda oral veya intravenöz formu kullanılır. Etkili profiline rağmen, uzun süreli kullanımında toksisite riski bulunmaktadır, bu nedenle kullanımı sınırlıdır. Yan etkileri oldukça sıktır; en önemlileri mesane kanseri riski taşıyan hemorajik sistit, infeksiyon riski, lenfoma ve hematolojik malignensi insidansında artmadır (95).

1.1.1.12.1.9 Anti Sitokin Tedaviler

Son yıllarda birçok romatizmal hastalığın patofizyolojik temellerinin aydınlatılmasıyla birlikte biyofarmakolojideki gelişmeler, biyolojik ajanlarla tedavileri gündeme getirmiştir.

İnflamasyonda önemli rol oynayan TNF- α 'nın etkilerinin engellenmesi ile patogeneizde rol oynadığı hastalıkların tedavisinin mümkün olabileceği düşüncesiyle TNF- α bloker ilaçlar geliştirilmiştir.

Tümör nekroz faktör α RA'da inflamatuvar ve proliferatif süreçlerin başlamasında ve sürdürülmesinde rol alan bir sitokindir. Çoğu hastada TNF- α bloker ilaçlar genellikle MTX olmak üzere, SSZ ve leflunamid gibi diğer bir DMARD'la kullanılır. MTX ile kombinasyon halinde verilmeleri ile monoterapi olarak verilmesinden daha iyi sonuçlar alınmaktadır. RA'da her üç TNF bloker ilaç da kullanılabilir (96).

1.1.1.12.1.9.1. İnfliksimab

İnfliksimab, şimerik fare/insan anti-TNF- α monoklonal antikordur. Yüzde 75 insan ve %25 fare şimerik antikordan oluşur. Hem dolaşımdaki, hem de membrana bağlı TNF- α 'yı güçlü bir şekilde bağlayıp inhibe eder. Etanerceptin aksine TNF- α 'yı etkilemez. Yarı ömrü 8-9,5 gün kadardır (97). İnfliximab başlangıçta 3 mg/kg dozda 2 saat sürede intravenöz infüzyon şeklinde 0, 2 ve 6. haftalarda verilmeli, 8 haftada bir tedavi tekrar uygulanmalıdır. Doz, yeterli yanıt alınana kadar 10 mg/kg'a kadar arttırılmalıdır. Bu infüzyon tedavisinde kaşıntı, influenza benzeri semptomlar, baş ağrısı ve hipotansiyon gibi infüzyon reaksiyonları görülebilir. Bu semptomlar antihistaminikler, glukokortikoidler ve adrenlin ile tedavi edilir. Nadir olarak ürtiker, artralji, miyalji, abdominal rahatsızlık, baş ağrısı şeklinde serum hastalığı benzeri semptomlar ortaya çıkabilir (98).

1.1.1.12.1.9.2. Etanercept

Etanercept, TNF- α 'ya bağlanarak onların reseptörlerine bağlanmasını bloke eden bir TNF reseptör füzyon proteini. Etanercept, subkutan olarak 25 mg haftada iki kez ya da 50 mg haftada 1 kez uygulanır. İnjektasyon yerinde kızarıklık ve ödem oluşabilir. Bundan dolayı genellikle tedavinin kesilmesi gerekmez (99).

1.1.1.12.1.9.3. Adalimumab

Adalimumab da, etanercept ve infliximab'a benzer TNF- α blokerlerinden biridir. Adalimumab, diğer DMARD'lar ile yetersiz sonuç alınan orta derece ve şiddetli aktif RA'lı hastalarda RA'nın yapısal hasarında progresyonu önlemekte ve semptomları azaltmaktadır. Adalimumab tek başına ya da kombine olarak MTX ile yada diğer DMARD'lar ile birlikte kullanılabilir (100).

1.1.1.12.1.9.4. Ritüksimab

Ritüksimab, B hücre yüzey antijeni olan CD20'ye karşı geliştirilmiş şimerik monoklonal antikordur. B hücrelerinde azalmaya neden olur. DMARD'ların ardışık

kullanımının yeterli cevap sağlamadığı, orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip kötü prognozlu hastalar için kullanımı önerilmektedir (101).

1.1.1.12.1.9.5. Abatacept

T hücrelerinin aktivasyonu sonrası salınımı uyarılan sitotoksik T lenfosit antijen 4 (CTLA4), T hücresinin aktivasyonunu kostimülatör yolu bloke ederek azaltır. Abatacept CTLA4'ün, insan Ig G1'in Fc parçasıyla birleştirilmesiyle oluşan rekombinant bir proteindir. DMARD'ların ardışık kullanımının yeterli cevap sağlamadığı, orta ve yüksek hastalık aktivitesine sahip kötü prognozlu hastalar için kullanımı önerilmektedir (102).

1.1.1.12.1.9.6. Anakinra

İnterlökin-1 reseptör antagonistidir. Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlara cevap vermeyen ağır olgularda, metotreksat ile kombine edilerek veya tek başına kullanımı önerilmiştir. Hastalığın semptomlarını azaltmasının yanında, progresif eklem hasarının hızını da azalttığı yönünde çalışmalar vardır (103, 104).

1.1.1.12.2. Nonfarmakolojik Tedavi

Hastanın hastalığı hakkında eğitilmesi ve inflamasyonlu eklem istirahatı önemlidir. Eklem korunması, eklem hareket açıklığının idamesi ve kas atrofilerinin önlenmesine yönelik fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemleri etkin bir şekilde uygulanmalıdır. Sıcak, soğuk, elektroterapi gibi bazı yöntemler ağrıyı azaltmada ilaç dışı seçenek veya ilaca ek olarak kullanılabilen unutulmamalıdır. Eklemlerin günlük yaşantı içerisinde uygun ve doğru kullanımının öğretilmesi, uygun splint ve ortezlerle desteklenmesi çok önemlidir. Bu arada düzgün postürün korunması gözardı edilmemeli, egzersiz programları buna göre oluşturulmalıdır (105).

1.1.2. Ankilozan Spondilit

1.1.2.1. Tanım ve epidemiyolojisi

Ankilozan spondilit (AS) ; özellikle omurga ve sakroilak eklemleri etkileyen, ekstraartiküler klinik bulgular gösterebilen, etiyojisi kesin belli olmayan, sistemik, kronik ve inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. AS, seronegatif spondiloartropatilerin (SpA) prototipidir (106). Spondilartropatiler, romatizmal hastalıklar içinde genetik etkinin en fazla olduğu, romatoid faktörün negatif olduğu, özellikle fibrokırdak içeren dokuları etkileyen, sakroiliak eklemler ve omurga tutulumu yanında entesopati, alt ekstremitelerin asimetrik oligoartriti ile karakterize

bir hastalık grubudur. AS prevalansı beyaz ırkta % 0.5-1 arasındadır, siyah ırkta oldukça nadir görülür (107). Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha fazla görülür. Hastalığın başlama yaşı, adolesandan genç erişkin yaşa kadar değişebilir ancak 28 yaşlarında doruk sıklığa ulaşır (108). Erkeklerde hastalık daha ağır ve progresif, kadınlarda daha hafif ve atipik bulgularla seyretmektedir (109).

1.1.2.2. Etiyoloji ve patogenezi

Ankilozan spondilitin etiyojisi kesin olarak bilinmemektedir. Ancak hastalığın HLA-B27 antijeni ile olan güçlü ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici bazı çevresel faktörlere karşı oluşan immün yanıtlar sonucu meydana geldiğini düşündürmektedir (106).

Ankilozan spondilit tipik olarak agrekan ve tip II kollajenden zengin, simfizis pubis, manubriosternal bileşke, intervertebral disk, aort kökü ve duvarı, anterior uvea, arterlerin media katmanı gibi fibrokıkırdak içeren bölgeleri tutar (110). Kasların metafiz ya da diyafize yapıştığı fibröz entezislerin aksine, epifize yapıştığı fibrokıkırdak yapısındaki entezisler (Ör. Aşil tendonu) daha sık tutulur. Kemik iliğindeki antijen sunan hücreler ile fibrokıkırdak antijenleri arasındaki etkileşim sonucu gelişen inflamasyon ve yeni damar oluşumları subkondral kemik ve fibrokıkırdağı etkiler. Vertebral son plak gibi subkondral kemiğin olmadığı yerlerde de doğrudan fibrokıkırdak etkilenir. İnsan fetal kıkırdak proteoglikanı ve fetal tip II kollajeni aşılansız olarak agrekan ve kollajene karşı humoral ve hücreyel bağışıklık oluşturulması ile deneysel spondilartroz modelleri elde edilmiştir (111). Versikan da agrekan molekülü ile benzerlik gösteren, intervertebral diskte bulunan, arter duvarlarındaki düz kas hücreleri ve osteoblastlar tarafından sentezlenen bir proteoglikandır. Versikanlar ile aşılama sonucunda da sakroileit ve spondilit geliştiği gösterilmiştir (110).

1.1.2.2.1. Ankilozan spondilit ve genler

Patogenezinde genetik etmenlerin en fazla rol oynadığı romatizmal hastalık olan AS ile ilgili olarak çok sayıda HLA ve HLA dışı gen araştırılmıştır. Etiyopatogenezi en önemli rolü olan kuşkusuz HLA-B27'dir. B27 genetik riskin %20-30'una katkıda bulunur ve beyaz ırktan olan AS olgularının %90-95'inde pozitifdir (110). HLA-B27'nin görevi hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri, β 2-mikroglobulin ile birlikte 3 molekülle bir bileşik oluşturmak üzere

bağlamak ve antijen sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerine sunmaktır. B27 molekülünde yer alan B cebinin artritogenik peptidler için özgül bir bağlanma yeri olduğu kabul edilmektedir (112). Pozisyon 45’de yer alan glutamin kalıntısı, pozisyon 2’deki arjinin içeren doğal peptidler ile etkileşme özelliğine sahiptir. Peptidlerin, pozisyon 116’nın yer aldığı F cebinde bulunan amino asit kalıntıları ile bağlanma yetenekleri de farklılık gösterir. Bu özellik alt tiplerde hastalık ile ilişkiyi belirler (113).

Monozigotik ikizlerde hastalık görülme oranı %75 iken, HLA-B27 (+) dizigotik ikizlerde %27’ye düşmesi (108), genel popülasyonda HLA-B27 (+)’lerde AS görülme oranı %2-5 iken, AS’li olguların HLA-B27 (+) birinci derece yakınlarında görülme oranının %10-20 olması (114), AS’de HLA-dışı genlerin önemli katkısı olduğunu destekleyen bulgulardır. Kromozom 22’nin uzun kolunda yer alan sitokrom P450 CYP2D6 geni dışında, kromozom 1p, 2q, 9q, 11q 16q ve 19q’da zayıf ama anlamlı ilişkiler saptanmıştır (115-117).

Erkeklerde daha sık görülen bir hastalık olması ve erkeklerde spinal hastalık şiddetinin fazla olması yanında X kromozomunda etkili hiçbir bölge olmaması ilginçtir (118, 119). Kadın hastaların çocukları, erkek hastaların çocuklarına oranla daha fazla etkilenmektedir (120, 121). Ancak bu artmış genetik yatkınlık yüküne karşın, çocuklardaki hastalık aktivitesi, işlev ve radyolojik bulguların erkek hastaların çocukları ile benzer olduğu bulunmuştur (122). Aile üyelerinde hastalık şiddetinin benzerliği konusunda yapılan bir diğer çalışma ebeveyn ile çocuk arasında hastalık aktivitesi ve işlevsel indeks ilişkisinin düşük, ancak kardeşler arasında bu indekslerin birlikte ortaya çıkan etkisinin daha önemli olduğu sonucuna varılabilir (123).

1.1.2.2.2. HLA-B27’nin patogenezdaki rolü

Human Lökosit Antijen (HLA)-B27’nin patofizyolojik rolü ile ilgili çeşitli varsayımlar içinde en güçlüsü, bazı bakterilere karşı savunma amaçlı oluşturulan sitotoksik T hücre yanıtının, eklem ya da entezis kaynaklı artritogenik peptidlerin HLA-B27 tarafından T hücrelerine sunulması sonucu konağın kendi dokularına yönelmesi, diğer bir deyişle “oto-immunite”dir. Ek olarak, HLA-B27 tarafından sitotoksik T hücrelerine sunulan peptidlerin HLA-B27’den kaynaklanan bölümünün artritogenik olması olasıdır (124). Başka bir varsayım da HLA-B27 molekülünün

antijen sunumu dışında özgül biyolojik özelliklerinin olması ve patofizyolojik uyarılar sonucu inflamasyona neden olmasıdır. HLA-B27'nin peptidleri bağladıktan sonra stabilitesinin bozularak hatalı bir biçimde katlandığı ve hatalı HLA-B27 moleküllerinin çeşitli genleri aktive ederek pro-inflamatuvar sitokinleri aktive edebildiği de ileri sürülmektedir (125, 126). Serbest HLA-B27 ağır zincirleri taşıyan monositlerin hastalık patogenezinde rolü olduğuna dair güçlü kanıtlar vardır (127). Patogenezinde intestinal bakterilerin rolü, barsak geçirgenliğinde artış ve intestinal inflamasyon ile ilgili kanıtlar üzerinde de durulmaktadır. AS'li olgularda yapılan endoskopik çalışmalarda, özellikle aktif periferik eklem hastalığı olanların %60'ında intestinal inflamasyon saptanmıştır (128). Ek olarak, spondiloartropatili olguların serumlarında *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* ve *Proteus mirabilis* gibi bakterilere karşı IgA düzeylerinde artış bildirilmiştir. İntestinal bakteriler ile karşı karşıya kalma sonucunda HLA-B27 molekülü işlemlerinde bozulma ve HLA-B27'ye bağlı peptid repertuarında değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Ayrıca HLA-B27'nin bazı bölgelerinin bakteriyel proteinler ile benzerlik gösterdiği saptanmıştır (129).

1.1.2.2.3. Ankilozan spondilit ve sitokinler

Sakroiliyak eklemden alınan sinoviyal biyopsilerde makrofajlar, CD4+ ve CD8+T hücreler, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) mRNA'sı bulunmuş, IL-1 mRNA'sı bulunmamıştır (130). TNF- α 'nın AS etyopatogenezindeki rolü üzerinde yoğun olarak araştırmalar sürmektedir. Aşırı TNF- α ekspresyonu ile karakterize bir transgenik fare modelinde insandaki hastalığa çok benzeyen bir spondilit geliştiği gösterilmiştir (131). Hem AS'li olgular, hem de HLA-B27 (+) sağlıklı yakınlarında TNF- α (+) T hücre sayıları HLA-B27 (-) kontrollere göre azalmıştır. AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propriasında Th1 sitokin (IL-2 ve IFN-g) ekspresyonunda bozulma olduğu, bunun yüksek TNF- α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN-g üretimini bozmasından kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve oto-immunite ortaya çıktığı düşünülmektedir (110, 131). Anti-TNF tedaviler ile Th1 yanıtlarında düzelme sağlanması da bu bulguları destekler niteliktedir.

1.1.2.3. Klinik özellikleri

Ankilozan spondilitin temel klinik özellikleri; sakroiliak eklem ve aksiyel iskelette inflamatuvar karakterde bel ağrısı, periferik artrit, entezit ve anterior üveittir. Yapısal değişiklikler, kemik yıkımından ziyade yeni kemik oluşumu nedeniyle ortaya çıkar. Sindesmofitler ve ankiloz AS'nin en karakteristik özelliklerindedir. Spinal hastalığın ciddi komplikasyonları sonucu oluşan kord ve spinal sinir kompresyonu nedeniyle nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir (132).

1.1.2.3.1. İskelet bulguları

Ankilozan Spondilitli hastaların %75'inde ilk yakınma, sinsi başlangıçlı ve künt özellikli kronik omurga ağrısı ve tutukludur. Bu ağrı, çoğu hastada, erken dönemde yer değiştiren gluteal ağrı şeklinde olup, uyluğun önünden ve arkasından dize kadar yayılabilir; ancak her zaman kolay olarak tanımlanmayabilir. Birkaç ay içinde bilateral ve sürekli olmaya başlayan ağrı, gece artış gösterir. Ardından kronik bel ağrısı ve tutukluğu gelişir. Kronik bel ağrılı hastaların ancak %5'inde AS veya SpA gelişir (133-135).

Bel ağrısının özelliği, yavaş yavaş başlayıp giderek artması, en az üç ay boyunca devam etmesi, tutukluğun sabah veya istirahat sonrası daha fazla olması ve yakınmaların egzersizle ve hareketle azalmasıdır. Sabah tutukluğu üç saate kadar sürebilir ve hastaların çoğu bel ağrısı ve tutukluğunu ayırt edemeyebilirler (106).

Ligamentlerin ve tendonların kemiğe yapışma yerlerindeki inflamasyonu sonucu oluşan entezis AS'ye özgü bir bulgudur. Vertebralar boyunca kapsüller, ligamentöz bağlantı yerlerinde, kostovertebral-diskovertebral-kostotransvers eklemlerde entezise bağlı ağrı ve tutukluk olur. Göğüs ağrısı, anjina pektoris ve perikardit ağrısını taklit edebilir. Kostovertebral ve kostosternal eklemlerin tutulumuyla rijid göğüs duvarı gelişebilir. Derin inspiyum sınırlanabilir. Kalkaneusta plantar fasyanın ve aşil tendonunun tutulumu sonucu topuk ağrısı ve omurga hareketlerinde kısıtlılık oluşur (136).

Ankilozan Spondilitde periferik eklem tutulumu hastalığın daha şiddetli seyredeceğini düşündürür (137). En sık tutulan periferik eklemler omuz ve kalça eklemleridir. AS'li hastaların yaklaşık %25'inde periferik eklem tutulumu görülür. Bel ağrısı olmadan da ortaya çıkabilir. Metakarpofalangeal, metatarsfalangeal eklemlerde ve dirsek ekleminde asimetrik artrit görülebilir. Bazı hastalarda asimetrik

poliartrit görülebilir, bu durum RA ile karışabilir. Entesopatinin bulunması tanıya yönlendirir (138).

1.1.2.3.2. İskelet dışı bulgular

Yorgunluk, kilo kaybı, ateş gibi sistemik hastalık belirtileri görülebilir.

Hastaların %25-30'unda görülen akut anterior üveit, en sık rastlanan eklem dışı tutulumdur. AS'nin ilk bulgusu olabilir. HLA-B27 (+) hastalarda daha sık görülür (138, 139). Eklem tutulum şiddeti ile göz tutulumu şiddeti arasında bir ilişki yoktur (140). Ani başlayan göz ağrısı, gözde kanlanma, ışığa duyarlılık, göz yaşında artma, bulanık görme semptom ve bulgularıdır. Genellikle tek taraflıdır ve tekrarlayıcı özelliktedir. Sekel bırakmadan iyileşir (138).

Ankilozan spondilitde akciğer parankim tutulumu nadirdir, hastaların %1'inde üst loblarda kronik fibrotik ve infiltratif değişiklikler içeren apikal fibrozis gözlenir. Bu durum kaviteleşip tüberkülozu taklit edebilir ya da içlerine aspergillus yerleşip mantar enfeksiyonlarına yol açabilir (141).

Ankilozan Spondilitde kardiyovasküler tutulum nadir görülür. Asendan aortit, aort dilatasyonu, aort kapak yetmezliği, iletim defektleri, myokardiyal disfonksiyon ve perikardit görülebilir. Genellikle HLA B27 pozitifliği ile birlikte. Aort yetmezliği ve iletim bozukluğu görülme sıklığı yaşla ve hastalık süresi ile artar (106).

Ankilozan spondilitde en sık renal tutulum şekli sekonder amiloidozdur. Hematüri ve proteinürisi olan hastalarda IgA nefropatisi akılda tutulması gereken bir diğer tutulum şeklidir. NSAİİ, sülfasalazin ve hastalık modifiye edici ilaç kullanımına bağlı nefropati görülebilir (142).

Omurgada instabilite, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlerle basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar olabilir. Atlantoaksiyal subluksasyon AS'li hastaların %2'inde görülür, spinal kord basısı ile veya bası olmadan oksipital ağrı olabilir. Kauda ekuina sendromu, nadir ama ciddi, geç dönem komplikasyonudur (106).

Ankilozan spondilitli hastaların %60'ında terminal ileum ve kolonda, etyopatogenezle ilişkili olabileceği düşünülen asemptomatik mukozal inflamatuvar lezyonlar görülebilir (106).

1.1.2.4. Laboratuvar bulguları

Ankilozan spondilit’de tanıyı sağlayan spesifik bir markır yoktur. CRP ve ESH gibi akut faz reaktanlarının yüksek olması inflamatuvar romatizmal hastalıklarda sıkça görülen bulgulardır. Ferritinin artması, orta derecede trombositoz ve düşük albumin diğer akut faz yanıtıdır. CRP ve ESH’nin tanıda kullanımı sınırlıdır. Bununla birlikte, AS ve ilişkili SpA’ların tanısında sensitiviteyi suboptimal olmasına rağmen belirgin ESH ve CRP yüksekliğinin klinik değeri bulunmaktadır. Bu testler RA ve polimiyalji romatika ile daha iyi ilişkili olmakla beraber, AS’de hastalık aktivitesiyle tam bir korelasyon göstermezler (143). Sadece aksiyel hastalığı olanlara göre periferik artiriti olan hastalarda CRP ve ESH yüksekliği daha fazla görülmektedir (144).

Romatoid faktör (RF) ve diğer antinükleer antikor (ANA) pozitiflikleri sağlıklı popülasyonla aynıdır. İnflamasyon derecesi ile ilişkili olarak trombosit sayısında hafif artış, hafif normokrom-normositer anemi görülebilir (106, 145).

Renal tutulum söz konusu değilse böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldir. Dışkıda gizli kan aranması inflamatuvar barsak hastalığı açısından anlamlı olabilir (106).

Human Lökosit Antijen B27 antijeni hastaların %90’ı veya daha fazlasında pozitifdir. Akut anterior üveit veya spondilitik kalp hastalığı olanlarda bu oran yükselebilir. Öykü ve fizik muayenenin AS’yi düşündürdüğü, ancak radyolojik bulguların tanıyı desteklemediği durumlarda ön tanıya yardımcı olabilir. Beyaz ırktan HLA-B27 pozitif kişilerde sadece %2 oranında AS geliştiği ve hastalığı önlemenin mümkün olmadığı düşünülürse HLA-B27 testinin tanısal amaçla kullanılmasının gereksizliği anlaşılabilir (146).

1.1.2.5. Radyolojik bulguları

Ankilozan spondilitin tipik radyolojik bulguları omurga yapılarında ve sakroiliak eklemlerde görülür. Sakroileit erken bulgulardan birisidir ve genellikle çift taraflıdır. Erken dönemde kıkırdak, sinoviya ve subkondral kemiğin rezorpsiyonu ile eklem aralığında bulanıklaşma, subkondral kemiğin rezorpsiyonu ile eklem aralığında genişleme görülür. Bu görüntüyü, önce kıkırdağın daha ince olduğu eklem iliak tarafında, daha sonra sakral tarafında gelişen erozyonlar izler. Zaman

içerisinde eklem aralığında fibrozis, kalsifikasyon, kemik köprüler ve en sonunda ossifikasyon meydana gelir. Sakroiliak eklemlerde tam ankiloz oluşabilir (147).

Sakroileit tanısı için öncelikle ön-arka pelvis grafisi gereklidir, ancak pelvisin normalde var olan öne eğimi sakroiliak eklemde tam olarak görüntülenmesini engelleyebileceği için bu grafi her zaman yeterli olmayabilir. Bu nedenle şüpheli bir durum varlığında pelvisin frontal düzlemlerle 30°lik açı ile görüntülediği Ferguson grafisi ve sakroiliak eklemlerin oblik grafileri değerlendirilmelidir (147). Bilgisayarlı tomografi ve MRI şüpheli olgularda endikedir. Bilgisayarlı tomografi, kemik lezyonları göstermede duyarlı ve spesifiktir. MRI artiküler kırıkta erken lezyonu ve komşu kemik iliği ödemi göstermede üstündür (148-150).

Entesitis bulgusu olarak ligaman ve tendon yapışma bölgelerinde kemik erezyonları ve saçaklanma gözlenir (147).

Ankilozan Spondilitte vertebralardaki tipik radyolojik görünüm kareleşmedir. Direkt grafide vertebra köşelerinde oluşan skleroz artışından kaynaklanan parlak beyaz görünüm Romanus lezyonu olarak adlandırılır. Anulus fibrozusun ve spinal ligamanların kalsifikasyonu ile vertebra cisimleri arasında sindesmofit olarak adlandırılan köprüler oluşur. AS`de görülen sindesmofitler enteropatik spondilitte olduğu gibi bilateral ve simetrik olup birbirini izleyen vertebra cisimlerinin üst ve alt kenarları arasındadır (marjinal sindesmofitler). Sakroiliak eklemlerdeki inflamasyondan ankiloza ulaşan değişiklikler apofizer eklemlerde de oluşur ve radyografik olarak eklem aralığında düzensizlik, skleroz ve ankiloz saptanabilir. Ön-arka torakolomber grafide, çok seviyeli, simetrik sindesmofit oluşumu ve apofizer eklemlerin ankilozu sonucu ortaya çıkan radyolojik görünüm bambu kamışı görünümü, apofizer eklemlerin sklerozu, eklem ligamanlarının ve interspinöz ligamanların kalsifikasyonu ile oluşan radyolojik görünüm ise üçlü ray belirtisi olarak adlandırılır (147).

Özellikle uzun süreli AS`de spinal osteoporoz sıklıkla görülür. Osteoporoz sıklıkla immobilité ve/veya lokal sitokin salınımından kaynaklanmaktadır. Klinik durumu iyi olan bir hastada ani gelişen bir ağrının ortaya çıkması osteoporozla bağlı spinal kırığı düşündürmelidir (147).

1.1.2.6. Tanı

Bugüne kadar AS'yi sınıflandırmak ve AS tanısını kolaylaştırmak amacıyla Roma kriterleri, New York kriterleri ve 1984 yılında modifiye New York kriterleri yayınlanmıştır. Modifiye New York kriterleri önceki kriterlere göre daha duyarlıdır (151).

Tablo 3. Modifiye New York Kriterleri (1984).

Klinik Bulgular
1. 3 aydan uzun süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurga hareketinin frontal ve sagittal düzlemde kısıtlanması
3. Yaş ve cinse göre göğüs ekspansiyonunun azalması
Radyolojik Bulgular
1. Bilateral Evre 2-4 sakroiliit
2. Unilateral Evre 3-4 sakroiliit
Radyolojik kriterlerden herhangi biri ile en az 1 klinik kriterin olması kesin AS tanısı koydurur.

Halen Modifiye New York kriterleri hem klinik pratikte hem de klinik çalışmalarda AS'nin sınıflaması için en yaygın kullanılan kriterlerdir. Bu kriterlerin erken AS'nin tanısında performansları düşüktür ancak hastalık süresi arttıkça kriterlerin duyarlılığı da artar. Fizik muayene ve dikkatli bir öykü alınmasıyla bu kriterlerin performansı daha da yükseltilebilir (152).

Hastalığın erken tanınması deformateler gelişmeden müdahale etmeyi ve erken tedaviyi olası kıldığı için erken tanıda New York kriterleri yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle hastalığın preradyografik dönemde erken tanısı için aksiyal spondiloartrit sınıflama kriterleri yayınlanmıştır. Günümüzde en sık kullanılanlar Amor tarafından önerilen ölçütler, Avrupa Spondiloartropati Çalışma Grubu (European Spondyloarthropaty Study Group- ESSG) sınıflama ölçütleri, Ankilozan Spondilit'te Çalışma Grubu (Assessment of Spondyloarthritis International Society - ASAS) kriterleridir (153-155).

1.1.2.7. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda sakroileit yapan diğer hastalıklar akla gelmelidir. Reiter sendromu/reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, SAPHO sendromu, intestinal bypass artrit gibi seronegatif spondilartropatiler, pyojenik enfeksiyonlar, tüberküloz, brusella gibi enfeksiyöz sakroileit nedenleri ekarte

edilmelidir. Hiperparatiroidi, parapleji ve sarkoidozun sakroileite neden olabileceği akılda tutulmalıdır (156).

1.1.2.8. Klinik seyir ve prognoz

Hastalık genellikle değişken seyirlidir. Özellikle erken dönemde spontan remisyon ve alevlenmeler ile seyreder. Sıklıkla iyi seyirlidir ve kendi kendini sınırlar. Çalışma yeteneği ve fonksiyonel kapasite genellikle iyi korunur (157). Hastaların %10-20'sinde 20-38 yıl sonra dizabilite gelişebilir, %85-90'ı tam gün çalışmaya devam eder. Kalça tutulumu varsa ve erken oluşmuş ise kötü prognoz işaretidir. Prognozu tahmin etmede bazı faktörler yardımcı olabilir. Servikal bölgede tam ankiloz ve kifozu olanlarda dizabilite daha belirgindir. Hastalık nedeniyle mortalite %5'dir. En sık nedenler servikal kırık ve dislokasyon, spondilitik kalp hastalığı ve amiloid nefropatidir (156).

1.1.2.9. Ankilozan Spondilitte Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi

1.1.2.9.1. BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index)

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmış olan, tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılan bir aktivite ölçeğidir. Halsizlik, yorgunluk, boyun, sırt, bel veya kalça ağrısı, eklem ağrısı, şişlik, dokunmaya hassas bölgelerde ağrı, sabah tutukluğu düzeyi ve süresi gibi değişkenleri son bir haftalık süreyi dikkate alarak sorgular (158, 159).

Bir çalışmada plasebo ve NSAİİ kullanan AS'li hastalar 6 hafta süre ile takip edilmiştir. Takipte hastalık aktivitelerini ölçmek için BASDAI kullanılarak değişiklikler kaydedilmiştir. Sonuçta BASDAI'nin AS'de hastalık aktivitesini açıkça yansıtmada mükemmel geçerliliğe sahip olduğu gösterilmiştir (160).

1.1.2.9.2. BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index)

Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI)'de; çorap giyme, öne eğilme, rafa uzanma, iskemleden kalkma, yerden ayağa kalkma, ayakta desteksiz durma, merdiven çıkma, omuz hareketleri, egzersiz ve ev işleri gibi fonksiyonların son bir hafta dikkate alınarak değerlendirildiği fonksiyonel bir indekstir. Geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (161).

1.1.2.9.3. HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Health Assessment Questionnaire (HAQ) hastalığa spesifik bir ölçektir ve artritlen etkilenen 8 fiziksel başlığı değerlendirir. Bunlar; giyinme, doğrulma, yeme, yürüme, kişisel hijyen, uzanma, kavrama ve aktivitedir. Bu konulara ilişkin sorulara verdiği cevaba göre; hiç zorluk olmadan yapabiliyorsa=0, biraz zorlanıyorsa=1, çok zorlanıyorsa=2, yapamıyorsa=3 olarak kabul edilir. Her alt grubun en yüksek skoru toplanarak toplam puanın 8'e bölünmesiyle HAQ puanı belirlenir. HAQ puanı 0 ile 3 arasındadır (162). Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği vardır (163).

1.1.2.10. Tedavi

AS'de tedavi, hastaya özel olarak planlanmalıdır. Bu planlama;

- Hastalığın mevcut belirti ve bulguları (aksiyel, periferik, entezal, ekstraartiküler tutulum)
- Semptom ve klinik bulgular ve prognostik göstergelerin düzeyi (hastalık aktivitesi/inflamasyon, ağrı, işlevsellik, aktivite ve katılımın kısıtlanması, yapısal hasar, kalça tutulumu ve spinal deformiteler)
- Demografik ve tıbbi özellikler (Yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, diğer ilaçlar)
- Hastanın istek ve beklentileri dikkate alınarak yapılmalıdır.

Tedavideki başlıca amaçlar; ağrı ve sabah tutukluğu semptomlarını azaltmak, çeşitli fonksiyonları yeniden kazandırmak, normal postürü, kas kuvvetini korumak, artırmak, kontraktürleri, deformiteleri ve osteoporozu önlemek, göğüs ekspansiyonunu koruyup solunum kapasitesini artırmaktır. Bununla birlikte sistemik komplikasyonların da erken tanısı ve tedavisi göz önünde bulundurulmalıdır (164).

AS'nin ideal tedavisi için farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler birlikte uygulanmalıdır. Nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları; başta hasta eğitimi ve düzenli egzersiz programı (yer ve su içi egzersizleri) olmak üzere kaplıca tedavisi, fizik tedavi modaliteleri, iş ve uğraşı tedavisini içerir (165).

1.1.2.10.1. Farmakolojik tedavi

1.1.2.10.1.1. Non steroid anti inflamatuvar ilaçlar

NSAİİ, ağrı ve tutukluğu gidermede ilk basamak tedavidir (165). Genel olarak NSAİİ ilaçlar AS'li hastalarda oldukça faydalıdır. NSAİİ'lara iyi cevap SpA'larda tanı kriteri olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçlara cevapsızlık kötü prognoza

işaret eder. Klinik deneyimler aktif hastalığı olanlarda ağrı ve tutukluğu kontrol altına almaya yetecek dozda NSAİİ'nin sürekli olarak verilebileceğini göstermektedir (166).

1.1.2.10.1.2. Kortikosteroidler

Sistemik steroidlerin aksiyel hastalıkta kullanımına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (166). AS'de oral tedaviye seçenек olarak inflame eklem KS ile lokal tedavisi hızlı ve uzun süreli analjezi sağlayabilir. AS'de en sık etkilenen eklem olan sakroiliak eklem kompleks anatomisi nedeniyle enjeksiyonu zordur. Bilgisayarlı tomografi eşliğinde yapılan sakroiliak eklem enjeksiyonları ile ilgili başarılı sonuçla bildirilmiştir (167).

1.1.2.10.1.3. Metotreksat

Metotreksat hem aksiyel hem de periferik tutulumu olan hastalarda 7,5-15 mg hafta dozunda kullanılabilir. Ancak yapılan çalışmalarda, MTX kullanan hastalarda tutulan eklem sayısında bir azalma olmakla birlikte radyografik progresyonun yavaşladığına dair bir kanıt elde edilememiştir (168).

1.1.2.10.1.4. Sülfasalazin

Hastalık modifiye edici ilaçlar içerisinde en çok kullanılanlardan birisi SSZ'dir. SSZ, 5-aminosalisilik asit (5-ASA) ile sülfapiridin bir azo bağı ile bağlanması sonucu sentezlenen sentetik bir ilaçtır. İlaç alındıktan sonra kalın barsakta bakteriler tarafından azo bağı parçalanarak 5-ASA ve sülfapiridin açığa çıkar. SSZ'de antiromatizmal etkinliğin sülfapiridin, antiinflamatuvar etkinin de 5-ASA'ya bağlı olduğu düşünülmektedir (169). Periferik tutulumu olan hastalarda daha etkilidir. Yalnızca aksiyel tutulumu olan hastalarda tercih edilmez. 2-3 gram/gün ve genellikle bölünmüş dozlar şeklinde önerilir. Düşük dozlarla başlanır ve doz kademeli olarak yükseltilir (170).

Sülfasalazinin kullanımını sınırlayabilen yan etkiler ise bulantı, kusma anoreksi, epigastrik rahatsızlıktır. Hipersensitivite reaksiyonları nadirdir. Daha ciddi yan etkileri toksik epidermal nekrolizis, Stevens Johnson sendromu, hepatotoksik semptomlar ve hematolojik bozukluklardır. Bu yan etkilerin çoğu ilaç kesildiğinde geri döner, nadiren kortikosteroid verilmesi gerekebilir. Erkeklerde %80 oranında görülebilen sperm anomalileri erkek fertilesini azaltabilir (171).

1.1.2.10.1.5. Anti Tümör Nekrozis Faktör α (anti-TNF- α) tedavisi

Anti Tümör Nekrozis Faktör α (anti-TNF- α), AS'deki inflamasyon ve eklem hasarında rol oynayan önemli bir sitokindir. Hem AS'li hastalar, hem de B27 (+) sağlıklı yakınlarında TNF- α (+) hücre sayıları, B27 (-) kontrollere göre azalmıştır. AS'li olgularda hem periferik kan, hem de kolon lamina propria Th1 sitokin (IL-2 ve IFN- γ) ekspresyonunda bozulma olduğu (126), bunun yüksek TNF- α konsantrasyonlarının T hücreleri tarafından IL-2 ve IFN- γ üretimini bozmasından kaynaklandığı, barsaklarda T hücrelerinin bakterilere karşı savunmasının bozulması sonucu kronik inflamasyon ve oto-immünite ortaya çıktığı düşünülmektedir (172).

Anti-TNF α tedavisinin yan etkileri; enfeksiyonlar (sepsis, tbc dahil), malignensiler (lenfoma gibi), hematolojik hastalıklar (anemi, pansitopeni), demiyelinizan hastalıklar ve nöropati, konjestif kalp hastalığında alevlenme, otoantikor ve otoimmün cevap gelişimi, hipersensitivite reaksiyonlarıdır (173).

1.1.2.10.1.5.1. Etanercept

Etanercept, TNF- α 'ya bağlanan ve onu inaktive eden insan IgG1'inin Fc kısmına bağlı insan p75 TNF reseptörünün dimerik füzyon proteindir. Haftada iki kez 25 mg dozunda subkutan enjeksiyon olarak uygulanır ve monoklonal antikorlardan (inflksimab ve adalimumab) farklı olarak başka bir proinflamatuvar sitokin olan lenfotoksin α 'ya da bağlanır (174).

1.1.2.10.1.5.2. İnflksimab

Infliximab şimerik (fare-insan) spesifik olarak TNF- α 'ya bağlanan bir anti-TNF monoklonal antikorudur. İntravenöz olarak uygulanır ve genellikle RA'da kullanılan 3 mg/kg 8 haftalık doza karşın AS için geleneksel doz rejimi her 6 haftada bir 5 mg/kg'dır. Aktif hastalığı olan 201 hastada yapılan bir çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında ağrıda, fonksiyonda ve hastalık aktivitesinde anlamlı gelişmeleri göstermiştir. 24 haftanın sonunda ASAS20 cevabını karşılama oranı infliximab grubunda %61,2 iken plasebo grubunda %19,2 tespit edilmiş (175).

1.1.2.10.1.5.2. Adalimumab

Adalimumab tam olarak insan kaynaklı monoklonal TNF- α antikorudur. Van der Heijde ve ark. (176) nın 11 total spinal ankilozlu hastada adalimumab ile yaptığı bir çalışmada adalimumab hastalığın semptom ve bulguları üzerine hızlı ve anlamlı etki göstermiştir. Adalimumab, etkinliğini ve güvenilirliğini en az 2 yıl sürdürmüştür.

1.1.2.10.2. Nonfarmakolojik tedavi

Ankilozan Spondilitinin farmakolojik tedavisindeki hızlı gelişmelere rağmen fizik tedavi ve egzersiz programları halen tedavi planının temel parçalarından birisi olmaya devam etmektedir. Fizik tedavi hastalığın çok yönlü tedavisinin bir parçasıdır. Bütün hastalar postür egzersizleri, ev egzersiz programları ve eğer uygulama imkanları olursa su içi egzersizler yönünden teşvik edilmelidir (177).

Ayrıca refrakter ağrısı veya özürülüğü olan ve radyolojik olarak yapısal hasarı bulunan hastalarda, yaşa bağlı olmaksızın total kalça artroplastisi düşünülebilir. Seçilmiş olgularda düzeltici osteotomi ve stabilizasyon işlemleri gibi spinal cerrahi yöntemleri yararlı olabilir (165).

1.1.3. Anti Vimentin Antikoru

Romatoid artrit ve AS tanısında şuan anti perinükleer factor (APFs), anti fillagrin antikoru, anti keratin antikoru (AKAs) ve anti siklik sitrülinate peptid (anti-CCPs) gibi sitrülüne peptitlere karşı oluşan antikorum kullanılması faydalı olabileceğine dair birçok kanıt bulunmaktadır (149, 150). Ancak APF\AKA testleri RA'ya spesifik olmasına rağmen bir tanısal test olarak kullanıma girmesi, zahmetli immunfloresans teknik, önceden seçilmiş bukkal hücre donörü kullanma gereksinimi ve laboratuvarlar arası standardizasyon problemi gibi nedenler dolayısıyla oldukça zordur. Bu hedef sitrülüne proteinlere karşı oluşan antikorum önemi 1988 yılından beri bilinmesine rağmen klinik pratikte ancak son zamanlarda kullanılabilmektedir (178). Anti-CCP ELİSA yöntemi kullanılarak ölçülmekte olup erken RA'da RF kadar sensitif, fakat daha spesifik bir testtir (179).

Anti Sa antikoru da sitrülüne proteinlere karşı oluşan antikor ailesinin bir başka üyesidir. İlk olarak Fransız asıllı bir Kanadalı RA hastasında tanımlanmıştır. RA için oldukça spesifiktir. Anti-Sa antikoru RF'den bağımsız olarak oluşur. RA açısından bu antikorum sentivitesi hastalığın o anki evresine göre değişir. Erken RA'da %20-25 düşük bir sensitiviteye sahiptir. Bu nedenle kullanımları kısıtlıdır (180). RA'lı hastalarda, Sa sitrülüne vimentin olarak sinoviyal bir otoantijen olarak tanımlanmıştır (181).

Ara filamanlar, ana hücre iskelet sisteminde bulunurlar. Hücre tipine bağlı olarak, farklı hücre iskeleti ara filaman proteinleri bulunmaktadır. Epitelyal hücrelerin ana filamanı keratinler, kas hücrelerinin desmin, mezenşimal hücrelerin

(özellikle fibroblast ve endotel hücrelerinin) vimentin, nöronların nörofilamanlardır (182).

Vimentin sinovyal fibroblastlarda bol miktarda bulunan ara filamandır. Fibroblastların mekanik stabilitesinde, motilite ve migrasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (183). Vimentin, endotel hücrelerinin mekanik strese karşı dayanıklılığında önemli anahtar rol oynar (184). İnflamasyon sırasında aktive makrofajlardan sekrete edildiği gösterilmiştir. TNF- α tarafından vimentin sekresyonu indüklenir ve ekstrasellüler vimentinin etkili bakteri öldürülmesi sırasında gerekli olduğu görülmüştür. Nötrofillerde hücre yüzeyinde eksprese olan vimentin apoptoziste rol oynadığı gözlenmiştir. Hem romatoid artrit hem de spondiloartropatide sinovyal sıvıda sitriline vimentinin varlığı gösterilmiştir (185).

Romatoid artrit hastalarında sitriline peptidlere karşı gelişmiş oto antikorların daha spesifik ve sensitif olduğu gösterilmiştir. Sitrülinasyon bir posttranslasyonel modifikasyondur ve peptidil arjinin deaminaz enzimi tarafından arjinin sitriline modifiye olur. Enzim aktivitesi yüksek kalsiyum konsantrasyonuna bağımlıdır ve deaminasyon hücre içinde meydana gelir, apoptozis ile ilişkilidir. Sitriline proteinler immünohistokimyasal olarak farklı artrit formlarında eklemde, RA'de ekstrartiküler inflamatuvar alanlarda, akciğerlerde, inflamatuvar kasta ve inflamatuvar lenfoid organlarda gösterilmiştir. Sitrülinasyona uğrayan peptidler filaggrin, Tip II kollajen, α -enolaz, fibrinojen ve vimentindir. Bunlara karşı gelişen antikorlara anti-sitriline protein antikorlar (Anti-citrullinated protein antibody-ACPA) denilmektedir (186).

Sitrülinasyon inflamatuvar durumlarda, apoptozis sırasında makrofajlar, nötrofiller gibi farklı hücrelerde aktive olur. Sitriline proteinlere karşı antikor oluşumu ile immün sistem tetiklenir. Oluşan antikorların ve sitokinlerin etkisiyle kronik RA'de eklem inflamasyonunu sürdürdüğüne dair ACPA-pozitif olduğu RA'de etyolojik model ileri sürülmüştür (186).

Protein sitrülinasyonunda genetik ve çeşitli çevresel faktörler rol oynamaktadır. Sigara özellikle akciğerlerde sitrülinasyon ile ilişkilidir. Silika tozu ve mineral yağlara maruz kalmak ACPA-pozitif RA için riskin artmasıyla ilişkilidir. Diğer sitrülinasyonu tetikleyen faktör enfeksiyöz ajanlar (Epstein-Barr virüs, Porphyromonas gingivalis) olabilir (186).

Vimentine karşı oluşmuş antikorların (anti-Sa) spesifitesi çok yüksek olmasına rağmen sensitivitesi sadece %22-43 olması büyük bir dezavantaj olmuştur. Bang ve arkadaşları, insan fibroblast hücrelerinin yüzeylerinde oksijen strese maruz kalmış antijenik mutasyona uğramış izoform vimentini bulmuşlardır. ELISA yöntemiyle tespit edilen mutasyona uğramış vimentine karşı oluşan antikorlar Anti-mutat sitrüline vimentin antikorları (anti-MCV) olarak adlandırılmıştır. Bu izoform vimentin, RA hastalarının sinovyal sıvılarında tespit edilmiştir (187).

Romatoid artrit gibi spondiloartropatiler ile sitrüline proteinler arasında olası ilişkiler hakkında çok az veri bulunmaktadır. Ankilozan spondilitte bazı HLA-B27 allel varyantlarının özellikle HLA-B*2705 ve B*2709 sitrülinizasyon ile antijen sunum kapasitelerinin değişebileceği gösterilmiştir (188). AS hastalarında anti-MCV antikor seviyelerinin yüksek olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (4).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya; Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilimdalına bağlı Romatoloji polikliniğine başvuran 1987 ACR (American College of Rheumatology) kriterlerine göre RA tanısı konulmuş 30 hasta ve Modifiye New York tanı kriterlerine göre AS tanısı konulmuş 30 hasta alındı. Ayrıca 30 kişiden oluşan sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu.

Çalışma öncesi, her hastaya, bu çalışmanın amacı ve uygulanacak prosedür konusunda bilgi verilerek, çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların hasta bilgilendirilmiş onay formunu dikkatlice okumaları sağlandı. Okuryazar olmayanlara yüksek sesle okunarak detaylar anlatıldı ve imzalı onayları alındı.

Tüm hastalar tek araştırmacı tarafından çalışmaya alındı. Tüm hastalar yüz yüze sorgulanarak formlar dolduruldu ve muayene edildi.

Çalışmamız Fırat üniversitesi etik kurulu tarafından etik açıdan uygun bulundu ve onaylandı. Çalışmanın finansal desteği FÜBAP tarafından sağlandı.

2.1. Klinik Değerlendirmeler

Romatoid artrit olgularının yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, sigara kullanımları, hastalık süreleri, sabah tutukluğu, varsa eşlik eden hastalıkları ve kullandıkları ilaçları sorgulandı. Hastaların fizik muayeneleri yapılarak DAS 28 skoru hesaplandı. Hastalardan HAQ ve NHP sorgulama anketi doldurmaları istenildi.

Romatoid artritli tüm hastaların fizik muayeneleri yapılarak hassas ve şiş eklem sayıları belirlendi. Hastalık aktivitesi değerlendirilmesi için DAS 28 skoru kullanıldı. DAS-28 hesaplaması:

$$\text{DAS28} = (0,56 \times \text{HES}^{1/2}) + (0,28 \times \text{ŞES}^{1/2}) + (0,7 \times \ln[\text{ESH}]) + (0,014 \times \text{HGD}[\text{VAS-mm}])$$

formülü ile yapılmaktadır. İnternette bu hesaplamayı yapan özel tip hesap makinesi kullanılarak ölçüm sonucu elde edildi (189).

Romatoid artritli hastalarda özürülük düzeyi sağlık değerlendirim anketi (Health Assessment Questionnaire-HAQ) ölçeği ile değerlendirildi. HAQ hastalığa spesifik bir ölçektir ve artritlen etkilenen 8 fiziksel başlığı değerlendirir. Bunlar; giyinme, doğrulma, yeme, yürüme, kişisel hijyen, uzanma, kavrama ve aktivitedir. Bu konulara ilişkin sorulara verdiği cevaba göre; hiç zorluk olmadan yapabiliyorsa 0, biraz zorlanıyorsa 1, çok zorlanıyorsa 2, yapamıyorsa 3 olarak kabul edilir. Her alt

grubun en yüksek skoru toplanarak toplam puanın 8'e bölünmesiyle HAQ puanı belirlenir. HAQ puanı 0 ile 3 arasındadır (162).

NHP, hastaların, hastalıkları hakkında hissettiklerini ölçme esasına dayanır. Dezavantajı zaman içinde meydana gelen değişiklikleri çok iyi yansıtamamasıdır. Toplam 38 sorudan oluşan 6 boyutu inceler. Bunlar ağrı, fiziksel aktivite, yorgunluk, uyku, sosyal izolasyon, emosyonel reaksiyonlardır. Bu boyutların sadece olumsuz yönlerini değerlendirir. NHP'nin tüm subskalalarında skor 0-100 arasındadır. 0 en iyi, 100 en kötü skor olarak değerlendirilir (190).

Ankilozan spondilit olguları yaş, cinsiyet, medeni durum hastalık süreleri, kullandıkları ilaçlar, sabah tutukluğu, sigara kullanımları açısından sorgulandı. Fizik muayeneleri yapılarak hastalardan HAQ, NHP, BASDAİ ve BASFİ sorgulama anketi doldurmaları istenildi.

Hastalık aktivitesini ölçmek için BASDAİ kullanıldı. BASDAİ hastalara kolaylıkla uygulanabilen, hastanın son bir haftalık genel durumunu, yorgunluk hissini, aksiyel ve periferik eklemlerdeki ağrının şiddetini, eklemlerin şişlik ve hassasiyetini, sabah tutukluğunun şiddet ve süresini ölçmeye yönelik 6 sorudan oluşan bir değerlendirme aracıdır (191).

Hastaların işlevselliğini değerlendirmek için kullanılan BASFİ, hastaların son bir haftalık günlük yaşamları esnasındaki fonksiyonlarını belirlemek üzere hastalara sorulan 10 soruya verilecek cevabın değerlendirilmesiyle elde edilmektedir (192).

Kontrol grubunun yaş, cinsiyet, medeni durum ve sigara kullanımı kaydedildi.

2.2. Laboratuvar Değerlendirmeleri

Hastaların rutin kontrolleri için bakılan biyokimya, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, anti-CCP, ESR, CRP ve RF sonuçları kaydedildi. Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülere de benzer tetkikler yaptırılarak sonuçları kaydedildi.

Hastalardan ve sağlıklı kontrollerden yaklaşık 5 cc kan alındı. Kan örnekleri, en fazla bir saat içinde 2500 xg'de 15 dakika süreyle santrifüj edildi. Elde edilen serum örneklerinde otoanalizörde tayini yapılan tüm testler hemen çalışıldı. Aynı gün çalışılmayan testler için serum örnekleri porsiyonlar halinde -70°C'lik derin dondurucuda en fazla 4 ile 6 hafta saklandı.

Anti-mutated citrullinated vimentin antibody (MCV) sandviç ELISA yöntemi ile ticari kitler (EASTBIOPHARM marka, Katalog No: CK-E10420) kullanılarak tespit edildi. Bu yöntemde serum örnekleri ve standartlar MCV'e spesifik poliklonal antikor ile kaplı kuyucuklara pipetlendi. Üzerine biyotinlenmiş ikinci poliklonal anti-human antikor eklendi. İnkübasyondan sonra bağlanmamış antikor yıkanarak uzaklaştırıldı. Bunu takiben kuyucuklara streptavidin-peroxidaz enzim konjugatı eklenerek biyotinlenmiş antikorlarla bağlanması sağlandı. İkinci inkübasyondan sonra kuyucuklardaki bağlı olmayan antikor-enzim konjugatı yıkanarak uzaklaştırıldı. Kuyucuklara kromojen bir substrat eklendi. Üçüncü inkübasyondan sonra enzimatik aktivite sonucu oluşan rengin şiddeti 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Oluşan rengin şiddeti örnekte mevcut MCV konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Sonuçlar ng/mL olarak ifade edilmiştir.

2.3. İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel değerlendirmeler 'Statistical Packages for Social Sciences Version 15.0 for MS Windows' programı ile yapılmıştır. Veriler parametrik veya nonparametrik istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı değerler sayı, yüzde, ortalama±standart sapma, minimum ve maksimum olarak belirtildi. Gruplar arası karşılaştırmada kategorik değişkenler için ki kare testi, sürekli değişkenler için T testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında T testi yerine Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için spearman korelasyon testi uygulandı. P <0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya 30 RA (23 kadın+7 erkek), 30 AS (13 kadın+ 17 erkek) ve 30 kontrol (22 kadın+ 8 erkek) hastası alındı. RA, AS ve kontrol grubu arasında cinsiyet ($p=0.123$) ve yaş ($p=0.419$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi. Yaş ortalaması RA grubunda 53.5 ± 13.2 , AS grubunda 40.0 ± 10.9 , kontrol grubunda ise 47.6 ± 15.6 idi. RA grubunda ortalama hastalık süresi 9.5 ± 6.2 , AS grubunda ise 6.1 ± 4.8 idi. Hem RA grubunda hem de AS grubunda kontrol grubuna göre ESR, CRP, RF düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek gözlemlendi. RA ve AS arasında istatistiksel anlamlı olarak cinsiyet farkı gözlemlendi. Ayrıca laboratuvar parametrelerinden ESR RA'da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek gözlemlendi. Her iki grup arasında VAS, HAQ ve NHP skorlamaları açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4).

Tablo 4. Romatoid artrit, ankilozan spondilit ve sağlıklı kontrolde demografik, klinik ve laboratuvar özellikler

	a RA (n=30)	b AS (n=30)	c Kontrol (n=30)	a-b-c P	a-c P	b-c P	a-b P
Yaş	53,5±13,2 (32-91)	40,0±10,9 (22-68)	47,6±15,6 (15-77)	0,419	0,173	0,0185	0,093
Cinsiyet							
K	23 (76,7)	13 (43,3)	22 (73,3)	0,123	0,167	0,213	0,008*
E	7 (23,3)	17 (65,7)	8 (26,7)				
Hastalık süresi (yıl)	9,5±6,2 (1-22)	6,1±4,8 (1-21)	-	-	-	-	0,028*
Sabah Tutulduğu (dak)	51±40,3 (0-120)	62,8±41,5 (0-120)	-	-	-	-	0,264
CRP (g/dL)	8,9±15,1 (0-73)	6,2±11,0 (0-55)	2,3±2,2 (0-8)	0,000*	0,040*	0,302*	0,304
ESR (mm/saat)	41,2±27,4 (1-97)	21,6±18,3 (3-67)	13,5±7,9 (2-30)	0,000*	0,000*	0,195	0,002*
RF (IU/ml)	87,7±110,1 (6-588)	-	8,4±64,7 (0-361)	-	0,000*	-	-
Anti-CCP (U/ml)	266,4±366,1 (3,7-1000)	-	14,5±9,4 (2,5-46,6)	-	0,000*	-	-
DAS28 (0-9,4)	4,5±2,0 (1,28-7,94)	-	-	-	-	-	-
VAS (0-100mm)	46,6±24,1 (10-90)	42,8±18,4 (20-90)	-	-	-	-	0,672
HAQ (0-3)	1,2±0,7 (10,3-2,60)	2,5±6,1 (0,25-2,6)	-	-	-	-	0,318
BASDAI (0-10)	-	4,1±2,0 (1,2-10)	-	-	-	-	-
BASDAI (0-10)	-	3,8±2,1 (1-10)	-	-	-	-	-
Hastanın GSD (0-100mm)	51,3±25,4 (10-100)	44,3±20,6 (20-100)	-	-	-	-	0,306
Hekim GSD (0-100mm)	40,0±29,0 (0-100)	32,0±27,3 (0-100)	-	-	-	-	0,293
Hassas eklem	10,5±10,9 (0-28)	0	-	-	-	-	-
Şiş eklem sayısı (0-28)	1,4±3,4 (0-16)	-	-	-	-	-	-
NHP-ağrı	57,0±30,4 (12,9-100)	43,5±34,4 (0-100)	-	-	-	-	0,071
NHP-Fiziksel Aktivite	42,4±14,8 (20,0-75,7)	34,1±29,2 (0-100)	-	-	-	-	0,080
NHP - Yorgunluk	50,7±36,6 (0-100)	33,1±37,8 (0-100)	-	-	-	-	0,059
NHP-Uyku	38,2±29,5 (0-100)	28,8±33,7 (0-100)	-	-	-	-	0,086
NHP-Sosyal İzolasyon	22,6±24,4 (0-84)	21,7±29,0 (0-84)	-	-	-	-	0,520
NHP emosyonel reaksiyon	196±19 (0-76)	20,7±31,0 (0-100)	-	-	-	-	0,301

Romatoid artrit grubundaki hastaların %6,7'si glukokortikoid monoterapisi, %10'u MTX monoterapisi, %73,3'ü glukokortikoid+MTX, %10'u anti-TNF tedavisi almaktaydı. AS grubundaki hastaların ise %13,3'ü MTX monoterapisi, %10'u glukokortikoid+MTX, %46,7'si anti-TNF, %30'u ise SLZ monoterapisi almaktaydı. AS grubundaki hiçbir hasta glukokortikoid monoterapisi almamaktaydı (Tablo 5).

Tablo 5. Romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarının tedavi protokollerine göre dağılımı

Tedavi Protokolü	RA	AS
	N (%)	N (%)
Glukokortikoid monoterapisi	2 (6,7)	0
Metotreksat	3 (10)	4 (103,3)
Glukokartikoid+Metotreksat	22 (73,3)	3 (10)
Sülfasalazin monoterapisi	0	9 (30)
Anti-TNF Tedavisi	3 (100)	14 (46,7)

Hem RA grubunda hem de AS grubunda kontrol grubuna göre anti MCV düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek saptandı. Ancak RA ve AS grubu arasındaki anti MCV düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p=0,790) (Tablo 6).

Tablo 6. Romatoid artrit, ankilozan spondilit ve kontrol grubu hastalarında serum anti MCV düzeylerinin karşılaştırılması

	a	b	c	a-b-c	a-c	b-c	a-b
	RA	AS	Kontrol	P	P	P	P
	(n=30)	(n=30)	(n=30)				
Anti MCV (ng/ml)	48,6±60,5 (12,4- 197,2)	47,9±58,5 (9,4- 197,2)	35,6±55,4 (0,8- 197,2)	0,019	0,014*	0,017*	0,790

Romatoid artrit'li hastalar DAS28 skoruna göre kendi içinde yüksek\orta hastalık aktivitesi ile düşük hastalık aktivitesi gösteren hastalar olarak gruplandırıldı. Hastaların 11'inin düşük hastalık aktivitesi, 19'unun ise yüksek\orta hastalık aktivitesi gösterdiği saptandı. Düşük hastalık aktivasyonu gösteren hastaların yaş ortalaması 57.0±16,3 iken yüksek\orta hastalık aktivasyonu gösteren grubun yaş ortalaması 51.5±11.0 idi. Her iki grup yaş, cinsiyet ve hastalık süreleri bakımından benzer özellikler göstermekteydi. Her iki grup arasında ESR, CRP, RF düzeyleri arasında anlamlı farklılıklar gözlenmezken yüksek\orta hastalık aktivitesi gösteren grupta VAS, DAS28, HAQ, HAQ20, NHP skorlamaları istatistiksel olarak anlamlı

şekilde daha yüksekti. Her iki grup arasında anti MCV düzeyi bakımından anlamlı bir farklılık görülmedi (p=0.575) (Tablo 7).

Tablo 7. Düşük hastalık aktiviteli ankilozan spondilitli hastalarla orta/yüksek aktiviteli olanların karşılaştırılması

	Düşük hast aktivitesi (N=11)	Orta yüksek hast Aktivitesi (N=19)	p
Yaş	57,0±16,3 (35-91)	51,5±11,0 (32-75)	0,301
Cinsiyet			
Kadın	9 (81,8)	14 (73,7)	0,612
Erkek	2 (18,2)	5 (26,3)	
Hastalık Süresi (yıl)	10,7±6,2 (3-21)	8,7±6,3 (1-22)	0,365
ESH (mm/saat)	26,9±18,1 (1-53)	49,4±28,9 (8-97)	0,033*
CRP (g/dL)	5,0±8,1 (0,27)	11,2±17,8 (0-73)	0,189
RF (IU/ml)	63,1±52,0 (6-161)	101,9±132,1 (10,5-58,8)	0,438
Anti-CCP (U/ml)	474,1±451,4 (3,7-1000)	146,2±247,2 (4,9-1000)	0,085
HAQ (0-3)	0,7±0,5 (0,3-2,1)	1,5±0,6 (0,3-2,6)	0,004*
VAS (0-100)	26,3±8,6 (10-40)	58,4±22,3 (10-90)	0,001*
NHP-ağrı	31,7±18,6 (129-68,6)	71,7±26,0 (28,7-100)	0,000*
NHP-Fiziksel aktivite	28,8±8,5 (20,0-42,8)	50,3±11,6 (33,5-75,7)	0,000*
NHP Yorgunluk	28,8±30,0 (0-76)	63,4±34,7 (0-100)	0,018*
NHP-Uyku	31,3±37,8 (0-100)	42,1±23,7 (0-77,6)	0,000*
NHP-Sosyal İzolasyon	22,7±28,1 (0-84)	22,5±22,7 (0-64,6)	0,001*
NHP-Emosyonel reaksiyon	10,9±16,0 (0-47,2)	24,6±19,2 (0-76,3)	0,030*
Anti-MCV (ng/ml)	42,2±53,1 (14,8-197,2)	52,3±65,5 (12,4-197,2)	0,575

Ankilozan spondilitli hastalar kendi içinde BASDAI skorlamasına göre düşük hastalık aktivitesi ve orta/yüksek hastalık aktivitesi gösteren hastalar olmak üzere gruplandırıldı. Hastaların 4'ünü düşük hastalık aktivasyonu, 26'sının yüksek hastalık aktivasyonu gösterdiği saptandı. Her iki grup arasında cinsiyet, yaş ve hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. VAS, BASDAI, BASFI, NHP

skorlamaları açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark elde edildi ($p<0.05$). Anti-MCV düzeyleri bakımından her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p=0.617$) (Tablo 8).

Tablo 8. Düşük hastalık aktiviteli ankilozan spondilitli hastalarla orta/yüksek aktiviteli olanların karşılaştırılması

		Düşük hast aktivitesi (N=4)	Orta yüksek hast Aktivitesi (N=19)	p
Yaş		37,2±2,2 (35-40)	40,4±11,7 (22-68)	0,603
Cinsiyet	Kadın	2 (50)	11 (42,3)	0,773
	Erkek	2 (50)	15 (57,7)	
Hastalık Süresi (yıl)		72±3,4 (3-10)	5,9±5,0 (1-21)	0,267
ESH (mm/saat)		9±8 (5,21)	23,5±18,8 (3-67)	0,85
CRP (g/dL)		1,1±1,4 (0-3,2)	7,0±11,6 (0-55)	0,135
VAS (0-100)		23,7±4,7 (20-30)	45,7±17,9 (20-90)	0,005*
HAQ (0-3)		18,5±4,4 (12-22)	27,3±13,4 (5-52)	0,003*
NHP-ağrı		6,0±6,9 (0-12,9)	49,3±33,3 (9,9-100)	0,002*
NHP-Fiziksel aktivite		5,0±10,0 (0-20)	38,5±28,7 (0-100)	0,007*
NHP Yorgunluk		0	38,2±38,1 (0-100)	0,029*
NHP-Uyku		3,1±6,2 (0-12,5)	32,7±34,6 (0-100)	0,037*
NHP-Sosyal İzolasyon		0	25,1±29,9 (0-84)	0,043*
NHP-Emosyonel reaksiyon		0	23,8±32,2	0,049*
Anti-MCV (ng/ml)		26,5±9,7 (19,2-40,4)	51,2±62,2 (9,4-197,2)	0,583

Romatoid artrit ve AS'de anti MCV düzeyleri ile cinsiyet karşılaştırıldı. Anti MCV düzeyleri RA'lı kadın hastalarda 48.3±60.1, erkek hastalarda ise 49.4±66.8 idi. AS'li kadın hastalarda 36.1±49.0, erkeklerde 57.0±64.8 idi. Her iki grupta da kadın ve erkek cinsiyet arasında anti MCV düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 9).

Tablo 9. Romatoid artrit ve ankilozan spondilitli hastalarda serum anti MCV düzeyleri ile cinsiyetin karşılaştırılması

	RA	AS
Kadın	48,3±60,1 (14,8-197,2)	36,1±49,0 (9,4-195)
Erkek	49,4±66,8 (12,4-197,2)	57,0±64,8 (15,5-197,2)
p	0,589	0,305

Hastalar biyolojik tedavi alanlar ve non biyolojik tedavi alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı ve anti MCV düzeyleri ile karşılaştırıldı. RA hastalarından 3'ü biyolojik tedavi, 27'si ise nonbiyolojik tedavi almaktaydı. Biyolojik tedavi alanlarda anti MCV düzeyleri 17.0±1.4 iken nonbiyolojik tedavi alanlarda 52.1±62.9 idi. AS hastalarının 14'ü biyolojik tedavi, 16'sı nonbiyolojik tedavi almaktaydı. Biyolojik tedavi alan AS'lilerde anti MCV düzeyleri 32.0±47.6 iken nonbiyolojik tedavi alanlarda 61.9±64.8 idi. Her iki grupta da anti MCV düzeyleri ile istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Romatoid artrit ve ankilozan spondilitli hastalarda anti MCV düzeyleri ile tedavi protokollerinin karşılaştırılması

	RA	AS
Biyolojik tedavi alanlar	17,0±1,4 (3) (15,7-18,6)	32,0±47,6 (14) (15,5-17,2)
Nonbiyolojik tedavi alanlar	52,1±62,9 (12,4-197,2)	61,9±64,8 (16) (9,4-197,2)
p	0,067	0,119

Yaptığımız korelasyon analizlerinde her iki hastalık grubunda da anti MCV düzeyi ile yaş, hastalık süresi, sabah tutukluğu, ESR, CRP, RF, anti CCP, DAS28, VAS, BASDAI, BASFI, HAQ, NHP, hastanın GSD, hekimin GSD, şiş eklem sayısı ve hassas eklem sayısı ile anlamlı ilişki bulunamadı (Tablo 11).

Tablo 11. Romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında serum anti MCV düzeyleri ile çeşitli klinik parametreler arasındaki ilişki

	RA		AS	
	P	R	P	R
Yaş	0,805	0,047	0,666	0,082
Hastalık Süresi (yıl)	0,342	0,180	0,316	0,189
Sabah tutukluğu (dakika)	0,190	0,246	0,553	0,113
ESH (mm/saat)	0,510	0,125	0,262	0,212
CRP (g/dL)	0,855	0,035	0,130	0,283
RF (IU/ml)	0,812	0,045	-	-
Anti-CCP (U/ml)	0,056	0,208	-	-
VAS (0-100 mm)	0,205	0,238	0,514	0,124
DAS 28 (0-9.4)	0,799	0,049	-	-
HAQ (0-3)	0,164	0,261	0,868	0,032
BASDAI (0-10)	-	-	0,720	0,068
BASFI (0-10)	-	-	0,771	0,056
Hassas Eklem (0-28)	0,817	0,044	-	-
Şiş Eklem (0-28)	0,135	0,263	-	-
Hasta GSD (0-100 mm)	0,369	0,170	0,536	0,118
Hekim GSD (0-100 mm)	0,631	0,091	0,274	0,206

4. TARTIŞMA

Romatoid artrit, kronik inflamasyon ile karakterize değişken klinik seyir gösterebilen, oluşumunda genetik yatkınlığın önemli yeri olduğu bir hastalıktır (1, 2). RA tanısında radyografik bulgular yanında ESR, CRP, RF, anti-CCP pozitifliği erken tanıya yardımcı olmaktadır.

Ankilozan Spondilit; özellikle omurga ve sakroilak eklemleri etkileyen, ekstraartiküler klinik bulgular gösterebilen, etiyojisi kesin belli olmayan, sistemik, kronik ve inflamatuvar romatizmal bir hastalıktır. AS, seronegatif spondiloartropatilerin (SpA) prototipidir (106). Ancak, AS erken tanısı için laboratuvar belirteç bulunmamaktadır.

Vimentin sinovyal fibroblastlarda bol miktarda bulunan ara filamandır. ELISA yöntemiyle tespit edilen mutasyona uğramış vimentine karşı oluşan antikolar Anti-mutat sitrüline vimentin antikoları (anti-MCV) olarak adlandırılmıştır. Bu izoform vimentin, RA hastalarının sinovyal sıvılarında tespit edilmiştir (187). Anti MCV'nin RA'daki tanı ve prognostik değerini araştıran birçok çalışma olmasına rağmen, AS gibi SpA'lar ile sitrüline proteinler arasında olası ilişkiler hakkında çok az veri bulunmaktadır.

Her iki hastalıkta da erken tanı ve tedavi önemlidir. Anti MCV düzeylerinin AS ve RA'lı hastaların tanı ve takibinde kullanımı ile ilgili yeni çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların çoğunda anti MCV'nin RA'daki duyarlılığı ve özgüllüğü araştırılırken biz çalışmamızda diğer bir inflamatuvar artropati olan AS'de anti MCV'nin kullanımına baktık. Ayrıca her iki hastalık grubunda pratikte rutin olarak kullandığımız parametreler ve hastalık aktivitesi ile anti MCV düzeyinin ilişkisini araştırdık.

Anti MCV düzeylerinin seronegatif RA hastalarında erken tanıda kullanılabileceğine dair çeşitli kanıtlar mevcuttur. Yousefghahari ve ark. İran'da yaptığı, 150 RA ve 75 kontrol hastasından oluşan çalışmada anti MCV duyarlılığını %81, özgüllüğünü ise %95 olarak tespit etmişlerdir (193). Bang ve ark. (7) 1151 RA'lı hastada yapmış oldukları çalışmada anti-MCV antikor duyarlılığını %82, özgüllüğünü %98, anti-CCP antikoru duyarlılığını %72, özgüllüğünü ise %96 olarak bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada 189 SLE hastasının 43'ünde (%22.8), 68 Primer Sjögren Sendromu hastasının 11'inde (%16.2), 232 sağlıklı kontrolün 4'ünde (%1.7)

anti-MCV antikorunu pozitif bulmuşlardır (7). Bartolini ve ark. (194) RA'lı hastalarda yapmış olduğu çalışmada ise anti-MCV'nin duyarlılığını %59, özgüllüğünü ise %92 olarak hesaplamışlardır. Poulson ve Charles (195) 2 yıldan uzun süreli tanı almış 68 RA hastası ve son 2 yıldır yeni tanı almış 24 RA hastasını çalışmaya dahil etmişlerdir. Bu hastaları anti-MCV düzeyi açısından 50 sağlıklı kontrol, 50 skleroderma, 50 SLE ve 50 sjögren sendromu tanısı almış grupla kıyaslayarak anti MCV'nin duyarlılığını ve özgüllüğünü hesaplamışlardır. Yerleşmiş hastalığı olanlarda anti MCV'nin duyarlılığı %81 (55/68), erken RA hasta grubunda ise anti MCV duyarlılığı %92 (22/24) saptanmıştır. Bu iki verinin kombinasyonunda RA'da anti MCV duyarlılığı %82 hesaplanmıştır. Kontrol grubu olan diğer hastalarda SLE'de %14 (7/50), Sjögren Sendromunda %24 (12/50), Skleroderma'da %16 (8/50) anti MCV pozitifliği saptanmıştır. Yalnızca 1 sağlıklı kontrolde sınırda anti MCV (+) saptanmıştır. Sonuç olarak RA için Anti MCV'nin özgüllüğü %87 olarak hesaplanmıştır (195). Mansour ve ark. (196) yaptığı çalışmada ise 64 RA ve 59 diğer romatolojik hastalıklardan oluşan toplam 123 hastada, anti MCV antikor duyarlılığını %79.6, özgüllüğünü ise %96.6 olarak saptamışlardır. Bu sonuçlarla anti MCV antikorlarının yüksek duyarlılık ve özgüllüğüyle RA'da diagnostik bir marker olarak kullanılabileceğini öngörmüşlerdir. Wagner ve ark. (197). 193 RA, 332 sağlıklı kontrol hastasında anti MCV ve anti CCP antikor duyarlılığını ve özgüllüğünü araştırmışlardır. Anti MCV duyarlılığı %71.5, özgüllüğü %81.3 ve anti CCP duyarlılığı %69.4, özgüllüğü %97.6 saptamışlardır. Seronegatif RA hastalarında anti MCV'nin anti CCP'den daha duyarlı olduğunu tespit etmişlerdir. Besada ve ark. (198) 75 RA, 25 psöriyatik artrit, 27 AS, 17 konnektif doku hastasında anti MCV ve anti CCP duyarlılığına ve özgüllüğüne bakmışlardır. Anti MCV duyarlılığını %76 ile RA grubunda anti CCP'ye göre daha yüksek saptamışlardır. Anti CCP ve anti MCV özgüllüğü %96 ile benzer sonuçlanmıştır. Anti MCV seviyelerini RA grubunda diğer subgruplara oranla anlamlı bir şekilde daha yüksek saptamışlardır. Mathsson ve ark. (199) 273 erken RA hastası ile yaptıkları çalışmada Anti MCV'nin duyarlılığını %70.7, özgüllüğünü %95 saptamışlardır. Aynı hasta grubunda Anti CCP'nin duyarlılığı %57.9, özgüllüğü %96 bulunmuştur. Ayrıca Anti MCV'nin Anti CCP'ye kıyasla hem hastalık aktivitesi hem de radyolojik progresyonla daha fazla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çeşitli çalışmaların sonucunda Anti MCV

duyarlılığı ortalama %30-%85, özgüllüğü ise %80-%90 arasında olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda cut off değerini 20 ng/ml aldığımızda anti MCV düzeyini 30 RA hastasının 19'unda, 30 sağlıklı kontrolün ise 10'unda pozitif saptadık. Bu sonuçları değerlendirdiğimizde anti MCV'nin RA için duyarlılığını %63.3, özgüllüğünü ise %66.6 olarak hesapladık. Aynı gruplarda anti CCP duyarlılığı %76.6, özgüllüğü ise %80 idi. RA ve kontrol grubundaki hastaların anti MCV titreleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırılmasında ise RA grubundaki anti MCV titreleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek saptandı. Çalışmamız sonucunda çıkan anti MCV duyarlılığı literatürle benzerlik gösterirken özgüllüğünü daha düşük saptadık. Buna çevresel faktörler ve bulunduğumuz bölgenin etnik yapısının neden olabileceği düşünülebilir.

Literatürü incelediğimizde anti MCV'nin AS tanısında ve takibinde kullanımı ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Bodnar ve ark. (4) 43 AS ve 44 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada anti MCV ve anti Hsp65 düzeylerini araştırmışlardır. 43 AS hastasının 16'sında anti MCV düzeylerini pozitif saptamışlardır. 44 sağlıklı kontrol grubunun ise hiç birinde pozitiflik saptamamışlardır. Şen (200) yaptığı çalışmada ise 60 RA, 60 AS ve 50 sağlıklı kontrolde anti MCV düzeylerini araştırmışlardır. 60 RA'lı hastanın 32'sinde (%53.3) anti MCV antikor pozitif saptanmıştır. Elli sağlıklı kontrol grubundan ise 1 kişide anti MCV düzeyi cut off düzeyine yakın pozitif saptamışlardır (27.2 U/ml). Çalışmanın sonucunda anti-MCV duyarlılığı ortalama %53.3, özgüllüğü ise %98 olarak hesaplanmıştır. AS grubunda ise 60 hastanın 4'ünde anti MCV düzeylerini pozitif saptayarak AS için anti MCV duyarlılığını %6.6, özgüllüğünü ise %98 olarak hesaplamışlardır. Bizim çalışmamızda ise cut off değerini 20 ng/ml olarak aldığımızda 30 AS hastasının 16'sında anti-MCV antikorlarını pozitif saptadık. AS grubunda anti MCV için duyarlılığı %53.3, özgüllüğü ise %66.6 olarak hesapladık. AS grubundaki anti MCV titrelerini kontrol grubuyla kıyasladığımızda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde AS grubunda anti MCV titrelerini daha yüksek saptadık. Bu sonuçlar bize AS tanısında anti MCV'nin bir biyomarker olarak kullanılması için daha fazla geniş ölçekli çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu düşündürmektedir.

Anti MCV düzeylerinin RA'da hastalık aktivitesi ile ilişkili olup olmadığına dair çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Mansour ve ark. (196) yaptığı çalışmada hastalık

aktivitesi DAS28 skoru, ESH, CRP ile belirlenmiş olup anti MCV pozitif hastalarda DAS28, ESH ve CRP düzeylerini daha yüksek saptamışlardır. Benzer şekilde Bang ve ark. (7) yaptığı çalışmada da DAS28 skoru ve anti MCV titrelerinin korele olduğunu tespit etmişlerdir. Bu çalışmada anti CCP düzeylerinin ESH ve DAS28 ile ilişkili olmadığını göstermişlerdir. Bu çalışmaların aksine Liu X ve ark. yaptığı çalışmada anti MCV düzeylerinin anti CCP, RF titreleri ve radyolojik progresyonla ilişkili olduğu ancak DAS28, ESH, CRP, anti keratin antikorları ve anti perinükleer antikorlarla ilişkisinin olmadığını saptamışlardır (201). Boire ve ark. ise erken poliartritli hastaları 30 ay süre ile takip etmişler, anti MCV antikorlarının saptandığı ancak RF ve anti CCP antikorlarının saptanmadığı hastalarda eklem erozyonunun daha şiddetli seyrettiğini tespit etmişlerdir (202). Wagner ve ark. (203) anti MCV düzeylerini DAS28 skoru ile ilişkili bulurken ESH ve CRP ile ilişkili olmadığını saptamışlardır. Innala ve ark. (204) ise anti MCV pozitif RA hastalarının anti CCP pozitif hastalara göre ESH, DAS28 ve şiş eklem sayısı ile belirlenen hastalık aktivite parametrelerinin daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Radyolojik progresyonun belirlenmesinde ise anti MCV'nin anti CCP'ye üstünlüğü olmadığını saptamışlardır. Ursum ve ark. (205) 123'ü RA olan 162 erken artrit hastasını 2 yıl boyunca takip etmişler ve anti MCV pozitif hastaların DAS28, ESH ve radyolojik progresyon skorlarının anti MCV negatif hastalara oranla daha yüksek olduğunu saptamışlardır. 2 yıllık tedavi sonucunda ise DAS28 ve anti MCV düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Yousefghahari ve ark. (193) yaptığı çalışmada da anti MCV düzeyleri ile DAS28 ve hastalık aktivite parametreleri arasında herhangi bir korelasyon saptamamışlardır. Biz de çalışmamızda RA hastalık aktivite parametreleri olarak DAS28, VAS, ESH, CRP, HAQ, NHP, doktorun genel sağlık değerlendirmesi, hastanın genel sağlık değerlendirmesi ve şiş eklem sayısına bakıldı. RA hastalarımızı DAS28 skoruna göre yüksek\orta hastalık aktivitesine sahip olanlar ve düşük hastalık aktivitesine sahip olanlar olmak üzere iki gruba ayırdık. Bu parametrelerin anti MCV titreleriyle korelasyonu değerlendirdi. Her iki hasta grubunda da hastalık aktivite parametreleriyle anti MCV düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Şen (200) da yaptıkları çalışmada 60 RA hastasındaki hastalık aktivite parametrelerinin anti MCV düzeyleri ile ilişkisini araştırmış ve aralarında ilişki olmadığını saptamışlardır. Bu sonuçlar RA'da anti

MCV'nin hastalık aktivasyonunu göstermedeki öneminin tanısal değeri kadar yüksek olmadığını bize düşündürmektedir. Literatürde çoğunlukla anti MCV düzeylerinin radyolojik progresyonla ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Biz çalışmamızda radyolojik progresyonu değerlendirilmiş olsaydı ilişki saptanabilirdi.

Anti MCV düzeylerinin RA gibi diğer inflamatuvar hastalıklarda da yüksek saptanabileceğine dair literatürde çeşitli çalışmalar mevcuttur. Damjanovska ve ark. (206) 566'sı RA, 99'u Psöriyatik artrit, 72'si AS, 38'i reaktif artritlen oluşan 917 artritli hastayı takip etmişlerdir. Anti MCV seviyelerini RA hastalarının %62'sinde, RA olmayan hastaların ise %13.9-19.4'ünde pozitif saptamışlardır. Bodnar ve ark. (4) yaptığı çalışmada 43 AS ve 44 sağlıklı kontrolü çalışmaya dahil etmişlerdir. AS hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde sağlıklı kontrollere göre anti MCV düzeylerini yüksek saptamışlardır (AS grubunda ortalama 17.3 U/ml, sağlıklı kontrol grubunda ortalama 8.9 U/ml). Ayrıca anti MCV düzeylerinin ESH ile korele olduğunu bulmuşlardır. Bu sonuçlara dayanarak anti MCV düzeyinin AS'de yeni bir biyomarker olarak kullanılabilceği sonucuna varmışlardır. Biz çalışmamızda AS hastalarını BASDAI'ye göre orta/yüksek ve düşük hastalık aktivasyonu gösterenler olmak üzere 2 gruba ayırdık. Anti MCV düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı. AS tanı ve takibinde rutin olarak kullandığımız parametrelerle ilişkisini değerlendirdik, anlamlı bir fark saptamadık. AS grubundaki hastaların tamamı tedavi altındaydı. Bu nedenle hastalarımızdaki anti MCV düzeyleri daha düşük saptanmış olabilir. Eğer tedavi öncesi ve tedavi sonrası anti MCV düzeylerine bakılabilsen anti MCV düzeyleriyle hastalık aktivite parametreleri arasında anlamlı ilişki saptanabilirdi.

Wagner ve ark. (203) anti MCV düzeyinin RA hastalarında duyarlılığının ve özgüllüğünün cinsiyet ile değişip değişmediğini araştırmışlardır. Erkek ve kadın cinsiyette anti MCV'nin duyarlılığı ve özgüllüğü açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır. Şen (200) yaptığı çalışmada da aynı şekilde cinsiyet ile anti MCV düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bizim çalışmamızda da RA ve AS grubunda erkek ve kadın cinsiyetteki anti MCV düzeylerini karşılaştırdık, anlamlı bir fark saptamadık. Ancak AS grubundaki erkek cinsiyette anti MCV düzeyleri dikkat çekici bir şekilde kadın cinsiyete göre daha yüksekti. Bu bulgular

anti MCV düzeylerinin cinsiyet ile ilişkisi tam olarak ortaya koymak için daha geniş ölçekli kohort çalışmalarına ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Anti MCV titrelerinin tedavi sonrası klinik yanıtla korele olarak azaldığına dair literatürde çeşitli kanıtlar mevcuttur. Roland ve ark. infliksimab tedavisi alan RA hastalarında tedavinin 6, 12, 18 ve 24. ayında anti MCV ve anti CCP antikor seviyelerindeki değişimleri takip etmişlerdir. Anti MCV düzeyinin tedavi ile 18 ve 24. ayda DAS28 skoruyla korele bir şekilde anlamlı olarak düştüğünü gözlemlemişlerdir. Anti CCP seviyelerinin ise sadece 24. Ayda düştüğünü tespit etmişlerdir. Bu bulgular ile infliksimab tedavisi alan RA hastalarında anti MCV'nin daha erken düşüşü nedeniyle anti CCP'ye oranla tedavi monitörizasyonunda daha kullanışlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (207). Mathson ve ark. (199) yaptığı çalışmada ise anti MCV titrelerinin tedavi ile azaldığını, bu düşüşün de sülfasalazin alan grupta metotreksat alan gruba oranla anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Biz çalışmamızda ise RA ve AS grubundaki hastaları biyolojik tedavi alan ve non biyolojik tedavi alan hastalar olmak üzere iki gruba ayırdık. Bu gruplardaki anti MCV titrelerini birbirleriyle kıyasladık. RA grubunda biyolojik tedavi alan hastalardaki ortalama anti MCV düzeyi 17.0 ± 1.45 (n=3), non biyolojik tedavi alan hastalardaki ortalama anti MCV düzeyi ise 52.1 ± 62.9 (n=27) idi. AS grubunda ise biyolojik tedavi alan hastalardaki ortalama anti MCV düzeyi 40.0 ± 18.9 (n=14), non biyolojik tedavi alan hastalardaki ortalama anti MCV düzeyi 61.9 ± 64.8 (n=16) idi. Her iki grupta da biyolojik tedavi alan hastalarda dikkat çekici bir şekilde anti MCV düzeylerini daha düşük saptamamıza rağmen istatistiksel olarak karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmadı. Bu hasta sayısındaki yetersizliğe bağlayabilir. Ayrıca çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası anti MCV düzeyleri kıyaslayabilseydi tedavi ile anti MCV'nin azalıp azalmayacağı konusunda yorum yapılabilirdi.

5. KAYNAKLAR

1. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (Eds). Kelley's Textbook of Rheumatology. Sixth ed, Philadelphia, WB Saunders, 2001: 921-966.
2. Albani S, Carsan DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis and allied conditions.. 13th ed. Williams-Wilkins Comp, 1997; 152; 979-993.
3. Mc Grego AJ, Silman AJ. Classification and epidemiology. İkinci Baskı. London: Mosby 1998:2. 6.
4. Bodnar N, Szekanecz Z, Prohaszka Z. Anti-mutated citrullinated vimentin (anti-MCV) and anti-65kDa heat shock protein (anti-hsp65): New biomarkers in ankylosing spondylitis. Joint Bone Spine 2011; 8: 26-28.
5. El-Gabalawy HS, Wilkins JA. Anti-Sa antibodies: prognostic and pathogenetic significance to rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 2004; 6: 86-89.
6. Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, et al. Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. Arthritis Res 2000; 2: 236-243.
7. Bang H, Egerer K, Gauliard A. Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2007; 56: 2503-2511.
8. Beltrami A, Rossmann M, Fiorillo MT. Citrullination-dependent differential presentation of a self-peptide by HLA-B27 subtypes. J Biol Chem 2008; 283: 89-99.
9. Hochberg MC. Adult and juvenile rheumatoid arthritis: current epidemiologic concepts. Epidemiol Rev 1981; 3: 27-44.
10. Wildler RL. Rheumatoid arthritis, epidemiology, pathology and pathogenesis. Schumacher RH, (Eds). Primer on the Rheumatic Diseases. Atlanta: Arthritis Foundation, 1993: 86-89.
11. Koniçe M, Eryavuz M. Romatoid artrit. Tüzün F, Eryavuz M, Akarırmak Ü (Eds). Hareket Sistemi Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1997: 85-98.

12. Fox DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Koopman WJ (editor). *Arthritis and Allied Conditions and Textbook of Rheumatology*. 14 th. Edition, Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins, 2001: 617- 623.
13. Maddison PJ, Isenberg DA. *Oxford Textbook of Rheumatology*. New York: Oxford University Pres, 1998; 983-99.
14. Ergin S. Romatoid artrit ve Sjögren sendromu. Beyazova M, Gökçe-Kutsal Y (editörler). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Ankara: Öncü Basımevi, 2000; 1549-1576.
15. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 1205-1213.
16. Mevorach D, Paget SA. Rheumatoid Arthritis. Paget SA, Gibofsky A, Beary JF III (Eds). *Manuel of Rheumatology and Outpatient Orthopedic Disorders*. Fourth Edition Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 192-222.
17. Inotai A, Rojkovich B. Health-related quality of life and utility in patients receiving biological and non-biological treatments in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2011; 18.
18. Thomson W, Harrison B, Ollier B, Wiles N, Payton T, Barrett J, et al. Quantifying the exact role of HLA-DRB1 alleles in susceptibility to inflammatory polyarthritis: results from a large, population-based study. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 757-62.
19. van Zeben D, Hazes JM, Zwinderman AH, Cats A, Schreuder GM, D'Amaro J, et al. Association of HLA-DR4 with a more progressive disease course in patients with rheumatoid arthritis. Results of a followup study. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 822-830.
20. Zvaifler NJ: Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: McCarty DJ, Koopman WJ (eds). *Arthritis and Allied Conditions*. Onikinci Baskı. Pennsylvania: Lea and Febiger, 1993: 723-736.
21. Gümüşdiş G. Romatoid artrit. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (editörler). *Klinik Romatoloji*. 1.Baskı. İzmir: Güven Kitabevi, 2003; 209-227.
22. Naides SJ, Field EH. Transient rheumatoid factor positivity in acute Human parvovirus B19 infection. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2587-2589.

23. Kamanlı A, Çalaşyer İ, Kaya A. Romatoid artritli hastalarda Human Parvovirüs B19 IgG ve IgM antikor düzeyleri. *Romatizma* 2001; 16: 138-142.
24. Erdem R, Ardıçoğlu Ö, Koca İ. Romatoid artritli erkek hastalarda androjenik düzeyler. *J Rheum Med Rehab*, 1992; 3: 97-102.
25. Tuncer S, Kamanlı A, Akçıl E, Kavas G, Seçkin B, Atay M. Trace element and magnesium levels and superoxide dismutase activity in rheumatoid arthritis. *Biol Trace Elem Res* 1999; 68: 137-142.
26. Öncel S, Peker Ö, Göğüş F. Romatoid artritte etiyopatogenez, epidemiyolojii klinik ve laboratuvar bulgular. Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi*. İstanbul: Yüce Reklam/Yayım/Dağıtım A.Ş. 2002: 422-449.
27. Criswell LA, Saag SD. Smoking Interacts with Genetic Risk Factors in the Development of Rheumatoid Arthritis among Older Caucasian Women. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1163-1167.
28. Milkuls TR, Jerhan JR. Coffee, Tea, and Caffeine Consumption and Risk of Rheumatoid Arthritis: Results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 83-91.
29. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoidarthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 845-851.
30. Bresnihan B. Are synovial biopsies of diagnostic value? *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 271-278.
31. Schumacher H, Ralph Jr, Bautista BB, Ronald EK. Histological appearance of the synovium in early rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 6: 3-10.
32. Jackson CJ, Schrieber L. Angiogenesis in rheumatoid arthritis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (editors). *Rheumatology*. 3rd Edition, Edinburgh: Mosby, 2003: 751-754.
33. Akoğlu T. Eklemlerin yapı ve fonksiyonları. Karaaslan Y (editör). *Klinik Romatoloji*. Ankara: Medikomat Basımevi, 1996: 6-12.

34. Sivrioğlu K. Ankilozan spondilitte sınıflama, etiyopatogenez ve değerlendirme. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2005; 51: 44-50.
35. Fresko I. Romatoid artrit etiyoloji ve patogenezi. *T Klin İmmünol Romatol* 2006; 2: 7-11.
36. Sack U, Kinner R, Marx T, Heppt P, Bender S, Emmrich F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1993; 13: 45-51.
37. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Harris ED, Budd RC (editors) *Kelly's Textbook of Rheumatology. 7 th Edition*, Pennsylvania: Elsevier Saunders, 2005: 996-1042.
38. Colville-Nash PR, Scott DL. Angiogenesis and rheumatoid arthritis: pathogenic and therapeutic implications. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 919-925.
39. Bresnihan B. Preventing joint damage as the best measure of biologic drug therapy. *J Rheumatol* 2002; 29: 39-43.
40. Dilşen N. Romatoid artrit. Karaaslan Y (editör). *Klinik Romatoloji*. Ankara: Medikomat Basımevi, 1996; 86-112.
41. Firestein GS. Romatoid artrit klinik özellikleri. Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS (eds). *Textbook of Rheumatology. 7th edition Türkçe 1. Baskı*. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006; 1043-1079.
42. Ertenli İ. Romatoid Artrit. *Romatizmal Hastalıklara Giriş Günüş Kitabevi*, 2000: 97-101.
43. O'Dell JR. Romatoid artrit. Imboden J, Hellmann DB, Stone JH eds. *Current Romatoloji Tanı ve Tedavi. Birinci baskı* 2006, Ankara Güneş Kitabevi 2006; 145-56.
44. Mc Carty DJ. Clinical Picture of Rheumatoid Arthritis. Mc carty DJ, Koopman WJ (eds). *Arthritis and Allied Conditions*. Philladelphia: Lea and Febiger, 1993: 781- 809.
45. Harris ED. The clinical features of rheumatoid arthritis. Kelley WN, Harris ED, S Ruddy, C Sledge (editors). *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1989: 943-981.

46. Anderson RJ. Rheumatoid Arthritis, Clinical Features and Laboratory. In: Schumacher RH, eds. Primer on the Rheumatic Diseases. Atlanta: Arthritis Foundation, 1993: 90-95.
47. Bacon PA. Extra-Articular Rheumatoid Arthritis. In: Mc Carty DJ, Koopman WJ, eds. Arthritis and Allied Conditions. Lea and Febiger, Philadelphia, 1993: 811-840.
48. Arnett FC. Edworthy SM. The American Rheumatism Association 1987 Revised Criteria for the classification of rheumatoid arthritis Arthritis and Rheumatism 1988; 31: 315-24.
49. Hamuryudan V. Romatolojik Hastalıklar Sempozyum, 2003: 19-29.
50. Blackburn WD, Chatham WW. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. Koopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1202-22.
51. Schattenkirchner M. Diagnostic methods for evaluation of activity in inflammatory rheumatic disease. Scand J Rheumatol 1987; 63-70.
52. Baum J, Zwiilich SH, Ziff M. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. Mc Carty DJ, Koopman WJ (eds). Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993: 841-860.
53. Zendman AJW. Use and significance of anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 2006; 45: 20-5.
54. O'dell J R: Rheumatoid arthritis: the clinical picture. Koopman WJ (Ed). Arthritis and Allied Conditions. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1153-1186.
55. Ruddy S, Harris DE, Sledge BC. Kelley's Textbook of Rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001.
56. Özbek S. Romatoid artrit laboratuvar bulguları. Hamuryudan V (ed). Romatoid Artrit. Ankara: MD Yayıncılık, 2002: 32-37.
57. Van der Heijde DM, Van Riel PL, Van Leuven MA. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis: a prospective study of 147 patients. Br J Rheumatol 1992; 31: 519-525.

58. Gögüs F. Romatoid Artrit klinik ve laboratuvar bulguları. Göksoy T. Romatizmal Hastalıkların Tani ve Tedavisi. I. Baskı. İstanbul: Yüce Yayım, 2002: 436-449.
59. Taouli B, Guermazi A, Genant HK. Imaging of the hand and wrist in RA. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 867–869.
60. Szkudlarek M, Court-Payen M, Strandberg C, Klarlund M, Kalusen T, Ostergaard M. Power Doppler ultrasonography for assessment of synovitis in the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. A comparison with dynamic magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* 2001; 40: 2018–2023.
61. Burns P N. Interpreting and analyzing the doppler examination. Taylor KJW, Burns PN, Wells PNT (Eds). *Clinical Applications of Doppler Ultrasound*. 1th Edition, New York: Raven Pres, 1995; 55–98.
62. Beltran J, Caudill JL, Herman LA, Kantor SM, Hudson PN, Noto AM, Baran AS. Rheumatoid arthritis: MR imaging manifestations. *Radiology* 1987; 165: 153–157.
63. Fuchs HA, Brooks RH, Callahan RF, Pincus TA. Simplified twenty-eight-joint quantitative articular index in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 531-537.
64. Steinbrocker O, Traeger CH, Battenman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA* 1949; 140: 659-682.
65. Aletaha D, Eogi T. Rheumatoid arthritis classification criteria an american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism* 2010; 62: 2569–2581.
66. Luthra HS. Extraarticular rheumatoid arthritis. Koopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1187–1201.
67. Ritchie DM, Boyle JA, Mc Innes JM. Clinical studies with an articular index for the assesment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *QJ Med* 1968; 147: 393- 406.
68. Lansbury J. Report of a three year study on the systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1958; 1: 505-522.

69. Deandrade JR, Casagrande PA. Cooperating Clinics Commite of the American Rheumatism Association: a seven-day variability study of 499 patients with peripheral rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1965; 8: 302-334.
70. Thompson PW, Silman AJ, Kirwan JR. Articular indices of joint inflammation in rheumatoid arthritis: correlation with the acut phase response. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 618-623.
71. Semble EL. Rheumatoid Arthritis: New Approaches for Its Evaluation and Management. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76: 190-201.
72. Richardson C, Emery P. Laboratory markers of disease activity. *J Rheumatol* 196; 23: 23-30.
73. Pepys MB. Rheumatoid arthritis: The role of acute phase proteins. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 1-2.
74. Emery P, Luqomani R. The validity of surrogate markers in rheumatic disease. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 3-8.
75. Kellgreen JH, Lawrence CS. Radiologic assesment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 16: 485-493, 1957.
76. Larsen A, Dale K, Eek M. Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standart reference films. *Acta Radiol* 18: 481-491, 1977.
77. Sharp JT. Radiologic assesment as an outcome measure in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 221-229.
78. Van der Heijde DMFM, van't Hof MA, van Riel PLCM. Judging disease activity in clinical practice in rheumatoid arthritis: first step in the development of a disease activity score. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 916-920.
79. Suldur N. Evaluation of patients with rheumatoid arthritis and follow up parameters. *J Rheum Med Rehab* 2001; 12: 72-79.
80. Fransen J, Stucki G, Van Riel LCM. Rheumatoid artritis measures. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 214-224.

81. Van Riel PLCM, van Gestel AM, Welsing PMJ. Evaluation and outcome of the patient with established rheumatoid arthritis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Editors). *Rheumatology*. 3rd Edition, Edinburgh: Mosby, 2003: 893–905.
82. Weinblatt ME. Treatment of Rheumatoid Arthritis. In: Kopman WJ (ed). *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed, Pennsylvania, Williams and Wilkins, 1997; 1131-1141.
83. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-346.
84. Gordon DA, Hastings DE, Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain, Mosby, 2003; 765-780.
85. Woltheim AF. Rheumatoid arthritis-the clinical Picture. Madison PJ, Isenberg AD, Woo P, Glass DN (editors). *Oxford Textbook of Rheumatology*. 4th Edition, Atlanta: Oxford Universty Press, 1998; 1004-1031.
86. Kwoh CK, Anderson LG, Greene JM, Johnson DA, O'Dell R, Robbins ML. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 328–346.
87. Weinblatt ME. Treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis and allied conditions*. Koopman WJ (editor). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001; 1245-1258.
88. Saag K, Konhne R, Cadwell JR, Brasington R, Burmeister LF, Zimmermann B, et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: An analysis of serious adverse events. *Am J Med* 1994; 96: 115-123.
89. Cecilia P, Chung S, Anthony S. *Corticosteroids Updated 2003*. Specialist in care & Research, 2003.
90. Minaur NJ, Jefferiss C, Bhalla AK, Beresford JN. Methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. I. In vitro effects on cells of the osteoblast lineage. *Rheumatology* 2002; 41: 735-740.

91. Bresnihan B. Management of rheumatoid arthritis: synovitis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. Third ed, Spain: Mosby, 2003: 907-913,
92. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2005; 65: 1825-1849.
93. Pinto P, Dougados M. Leflunomide in clinical practice. *Acta Reumatol Port* 2006; 31: 215-24.
94. Yurdakul S. Uzun etkili ilaçlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 52-59.
95. Gaffney K, Scott D G I. Azathioprine and cyclophosphamide in the treatment of rheumatoid arthritis. *British Journal of Rheumatology* 1998; 37:824–836.
96. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 2-25.
97. Karaaslan Y. Yeni hastalık modifiye edici anti-romatizmal ilaçlar. Hamuryudan V (editör). *Romatoid Artrit*. Ankara: Fersa Matbaası, 2002; 88-94.
98. Johnsen AK, Schiff MH, Mease Pj, Moreland LW, Maier AL, Coblyn JS, et al. Coparison of 2 Doses of Etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: A randomized double blind study. *J Rheumatol* 2006; 33: 659-664.
99. Konttinen YT, Seitsalo S, Lehto M, Santavirta S. Management of rheumatic diseases in the era of biological anti-rheumatic drugs. *Acta Orthopaedica* 2005; 76: 614-619.
100. Navarro-Sarabia F, Ariza Ariza R, Hernandez-Cruz B, Villanueva I. Adalimumab for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Sys Rev* 2005; 20: 5113.
101. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in rheumatoid arthritis *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762–784.
102. Genovese MC, Becker JC, Schiff M, Luggen M, Sherer Y, Kremer J. Abatacept for rheumatoid arthritis refractory to tumor necrosis factor alpha inhibition. *N Engl J Med* 2005; 353: 1114-1123.

103. Cohen S, Hurd E, Cush J. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a rekombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614-624.
104. Bresnihan B, Alvaro-Garcia JM, Cobby M. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1999; 41: 2196-204.
105. Harris ED, Treatment of rheumatoid arthritis. Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge JS, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. Sixth ed, Pennsylvania, W.B.Saunders, 2001; 1001-1022.
106. Arasıl T. Ankilozan spondilit. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y, (editörler). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. Güneş Kitabevi, Ankara: 2000: 1577-91.
107. Gran JT, Husby G. Epidemiology of ankylosing spondylitis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. Philadelphia: Mosby, 2003: 1153-9.
108. Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol* 2001; 28: 2283-2288.
109. Kaipiainen-Seppänen O, Aho K, Heliovaara M. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Finland. *J Rheumatol* 1997; 24: 496-499.
110. Baeten D. Spondyloarthropathies: etiology and pathogenesis of ankylosing spondylitis. Hochberg M, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Limited, 2011; 1135-1139.
111. Glant TT, Mikecz K, Arzoumanian A, Poole AR. Proteoglycan-induced arthritis in BALB/c mice. Clinical features and histopathology. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 201-12.
112. Yenil O, Usman ON, Yassa K, Uyar A, Aqbaba S. Zur epidemiologische rheumatischer syndrome in der Türkei. *Z Rheumatol* 1977; 36: 294-298.
113. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1823-1828.

114. Calin A, Marder A, Becks E, Burns T. Genetic differences between B27 positive patients with ankylosing spondylitis and B27 positive healthy controls. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 1460-1464.
115. Brown MA, Edwards S, Hoyle E, Campbell S, Laval S, Daly AK, et al. Polymorphisms of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1563-1566.
116. Laval SH, Timms A, Edwards S, Bradbury L, Brophy S, Milicic A, et al. Whole-genome screening in ankylosing spondylitis: evidence of non-MHC genetic-susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 918-926.
117. Zhang G, Luo J, Bruckel J, Weisman MA, Schumacher HR, Khan MA, et al. Genetic studies in familial ankylosing spondylitis susceptibility. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2246-54.
118. Kennedy LG, Will R, Calin A. Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age at onset. *J Rheumatol* 1993; 20: 1900-1904.
119. Hoyle E, Laval SH, Calin A, Wordsworth BP, Brown MA. The X-chromosome and susceptibility to ankylosing spondylitis. *Arthrit Rheum* 2000; 43: 1353-1355.
120. Calin A, Brophy S, Blake D. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis: a cohort study. *Lancet* 1999; 354: 1687-1690.
121. Miceli-Richard C, Said-Nahal R, Breban M. Impact of sex on inheritance of ankylosing spondylitis. *Lancet* 2000; 355: 1097-1098.
122. Brophy S, Taylor G, Blake D, Calin A. The interrelationship between sex, susceptibility factors, and outcome in ankylosing spondylitis and its associated disorders including inflammatory bowel disease, psoriasis, and iritis. *J Rheumatol* 2003; 30: 2054-2058.
123. Brophy S, Hickey S, Menon A, Taylor G, Bradbury L, Hamersma J, Calin A. Concordance of disease severity among family members with ankylosing spondylitis? *J Rheumatol* 2004; 31: 1775-1778.
124. Sieper J, Braun J. Pathogenesis of spondylarthropathies. Persistent bacterial antigen, autoimmunity or both? *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1547-1554.

125. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, Zhu X, Stevanovic S, Rammensee HG, et al. Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 1999; 163: 6665-6670.
126. Luthra-Guptasarma M, Singh B. HLA-B27 lacking associated beta2-microglobulin rearranges to auto-display or cross-display residues 169-181: a novel molecular mechanism for spondyloarthropathies. *FEBS Lett* 2004; 575: 1-8.
127. Tsai WC, Chen CJ, Yen JH, Ou TT, Tsai JJ, Liu CS, Liu HW. Free HLA class I heavy chain-carrying monocytes-a potential role in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *J Rheumatol* 2002; 29: 966-72.
128. Mielants H, Veys EM, Goemaere S, Goethals K, Cuvelier C, De Vos M. Gut inflammation in the spondyloarthropathies: clinical, radiologic, biologic and genetic features in relation to the type of histology. A prospective study. *J Rheumatol* 1991; 18: 1542-1551.
129. Gonzalez S, Torre-Alonso JC, Martinez-Borra J, Fernandez Sanchez JA, Lopez-Vazquez A, Rodriguez Perez A, López-Larrea C. TNF-238A promoter polymorphism contributes to susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27 negative patients. *J Rheumatol* 2001; 28: 1288-93.
130. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, 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.
131. Rudwaleit M, Siegert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, et al. Low T cell production of TNF- α and IFN gamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 36-42.
132. Dakwar E, Reddy J, Vale FL, Uribe JS. A review of the pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus* 2008; 24: 1-6.
133. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1-44.

134. Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 8–18.
135. Kabasakal Y. Ankilozan spondilitte klinik bulgular ve tanı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3: 20-9.
136. Klippel JH, Crofford LJ, Stone JH, Weyland CM. Seronegative spondyloarthropathies. In: Klippel JH (ed). *Primer on the Rheumatic Diseases*. 12 th ed. Atlanta GA: Arthritis Foundation 2001: 251-2.
137. Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, Landewe R, Dougados M, Mielants H, et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum* 2004; 51: 154-9.
138. Kınıklı G. Spondiloartropatiler in İliçin G. Biberoglu, K. Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2012; 419-3: 2588-2593.
139. Khan MA, Kushner I, Braun WE. Comparison of clinical features in HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1997; 20: 900-912.
140. Maksymowych WP, Chou CT, Russell AS. Matching prevalence of peripheral arthritis and acute anterior uveitis in individuals with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54: 128-30.
141. El Maghraoui A. Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 496-502.
142. Lai KN, Li PK, Hawkins B, Lai FM. IgA nephropathy associated with ankylosing spondylitis: occurrence in women as well as in men. *Ann Rheum Dis* 1989; 48: 435-437.
143. Elyan M, Khan MA. Diagnosing ankylosing spondylitis. *J Rheumatol Suppl* 2006; 78: 12-23.
144. Spoorenberg A, van der Heijde D, de Klerk E, Dougados M, de Vlam K, Mielants H, et al. Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1999; 26: 980-984.

145. Khan MA. Ankilosing spondylitis. Klippel JH, (ed). Primer on rheumatic diseases. Atlanta: Arthritis Foundation, 1997: 189-193.
146. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). Rheumatology. Philadelphia: Mosby, 2003: 1161-1181.
147. Linden SVD, Heijde DVD, Braun J. Ankylosing Spondylitis. Seventh Edition. Harris ED, JR. Kelley's text book of Rheumatology, 2005: 1125-1141.
148. Çeliker R. Ankilozan spondilit: klinik özellikleri. Romatizma 2000; 15: 15-21.
149. Çoğalgil Ş, Cerrahoğlu L, Şenel K. Ankilozan spondilit erken tanısında bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinin karşılaştırılması. Romatol Tıp Rehab 1998; 9: 10-14.
150. Battafarano DF, West SG, Rak KM, Fortenbery EJ, Chantelois AE. Comparison of bone scan, computed tomography and magnetic resonans imaging in the diagnosis of active sacroiliitis. Arthritis Rheum 1993; 23: 161-176.
151. Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis: a proposal for modification of the New York criteria. Arthritis Rheum 1984; 27: 361-368.
152. Rigby AS, Wood PH. Observations on diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. Clin Exp Rheumatol 1993; 11: 5-12.
153. Healy PJ, Helliwell PS. Classification of spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol 2005; 17: 1218-1227.
154. Dougados M, Van Der Linden S, Juhlin R. The European Spondyloarthritis study group preliminary criteria for the classification of spondyloarthritis. Arthritis Rheum 1991; 34: 1218-27.
155. Rudwaleit M, Landewé R, van der Heijde D, Listing J, Brandt J, Braun J, et al. The development of assessment of spondyloarthritis international society (ASAS) classification criteria for axial spondyloarthritis (Part I): classification of paper by expert opinion including uncertainty appraisal. Ann Rheum Dis 2009; 68: 770-776.

156. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. Koopman WJ (ed). Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology. Baltimore: Williams and Wilkins 1997; 1197-1208.
157. Khan MA. Ankylosing spondylitis: clinical features. Klippel JH, Dieppe PA (eds). Rheumatology. St. Louis: Mosby, 1994: 1-10.
158. Akkoc Y, Karatepe AG, Akar S, Kirazli Y, Akkoc N. A Turkish version of the bath ankylosing spondylitis disease activity index: reliability and validity. Rheumatol Int 2005; 25: 280-284.
159. Ay S, Kutlay Ş, Kurtaiş Y, Yanık B. Ankilozan spondilitli hastalarda bath ankilozan spondilit hastalık aktivite indeksinin (BASHAI) Türkçe versiyonunun geçerlilik ve güvenilirlik çalışması. Romatizma 2004; 19: 139-46.
160. Calin A, Nakache JP, Gueguen A, Zeidler H, Mielants H, Dougados M. Defining disease activity in ankylosing spondylitis: is a combination of variables (Bath ankylosing spondylitis disease activity index) an appropriate instrument? Rheumatol 1999; 38: 878-882.
161. Ozer HT, Sarpel T, Gulek B, Alparslan ZN, Erken E. The Turkish version of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index: reliability and validity. Clin Rheumatol 2005; 24: 123-128.
162. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. Arthritis Rheum 1980; 23: 137-145.
163. Küçükdeveci AA, Şahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability and validity testing of a Turkish version of the stanford health assessment questionnaire. Arthritis Rheum 2004; 15: 51: 14-19.
164. Haslock I. Ankylosing spondylitis: management. Klippel JH, Dieppe PA (Eds). Rheumatology 2 th edit. London: Mosby, 1998: 6.19,1-10.
165. Bodur H, Sivas F, Yılmaz Ö, Özgöçmen S, Günaydın R, Kaya T, Ataman Ş, et al. Türkiye romatizma araştırma ve savaş derneği ankilozan spondilit ulusal tedavi önerileri. Turk J Rheumatol 2011; 26: 173-186.

166. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Cyclo-oxygenase-2 selective inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: balancing gastrointestinal and cardiovascular risk. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8: 73.
167. Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, Haberle HJ, et al. Computed tomography guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthritis with sacroiliitis: clinical outcome and follow-up by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1996; 23: 659-664.
168. Inman RD. Spondiloartropatiler. Goldman L, Ausiello D, Ünal S (eds). *Cecil Textbook of Medicine Elsevier and Saunders*, 2011; 341-347.
169. Sarı H, Tüzün Ş, Akarırmak Ü. Ankilozan spondilit tedavisinde sülfasalazinin uzun dönemli etkisi: klinik, laboratuvar ve sintigrafik çalışma. *Romatizma* 2006; 21: 5-8.
170. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondyloarthropathies. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2325-2329.
171. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, Maksymowych W, et al. Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 40-50.
172. Maksymowych WP, Kane KP. Bacterial modulation of antigen processing and presentation. *Microbes Infect* 2000; 2: 199-211.
173. Braun JB, Sieper J, Breban M, Collantes-Estevez E, et al. Anti-tumor necrosis factor a therapy for ankylosing spondylitis: international experience. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 51-60.
174. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346: 1349-1356.
175. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 582-591.
176. van der Heijde D, Pangan AL, Schiff MH, Braun J, Borofsky M, Torre J, et al. Adalimumab effectively reduces the signs and symptoms of active ankylosing spondylitis in patients with total spinal ankylosis. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67: 1218-21.

177. Elyan M, Khan MA. Does physical therapy still have a place in the treatment of ankylosing spondylitis? *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20: 282-286.
178. Uzun Ü, Uçan H, Bodur H. Ankilozan spondilitli olgularda osteoporozun kemik mineral dansitometresi ile değerlendirilmesi. *Romatol Tıp Rehab* 1998; 9: 230-3.
179. Kerr HE, Sturrock RD. Clinical aspects, outcome assessment, disease course and extra-articular features of spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 235-7.
180. El-Gabalawy HS, Wilkins JA. Anti-Sa antibodies: prognostic and pathogenetic significance to rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 86–89.
181. Vossenaar ER, Despres N, Lapointe E, van der Heijden A, Lora M, Senshu T, et al. Rheumatoid arthritis specific anti-Sa antibodies target citrullinated vimentin. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: 142–150.
182. Eriksson JE, Dechat T, Grin B. Introducing intermediate filaments: from discovery to disease. *J Clin Invest* 2009; 119: 1763-1771.
183. Eckes B, Dogic D, Colucci-Guyon E, Wang N, Maniotis A Impaired mechanical stability, migration and contractile capacity in vimentin-deficient fibroblasts *J Cell Sci* 1998; 111: 1897-1907.
184. Henrion D, Terzi F, Matrougui K, Duriez M, Boulanger CM. Impaired flow-induced dilation in mesenteric resistance arteries from mice lacking vimentin *J Clin Invest* 1997; 1; 100: 2909–2914.
185. Tilleman K, Van Steendam K, Cantaert T, De Keyser F, Elewaut D, Deforce D. Synovial detection and autoantibody reactivity of processed citrullinated isoforms of vimentin in inflammatory arthritides. *Rheumatology* 2008; 47: 597-604.
186. Klareskog L, Rönnelid J, Lundberg K, Padyukov L, Alfredsson L. Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Ann Rev Immunol* 2008; 26: 651–675.
187. Van Steendam K, Tilleman K, Deforce D. The relevance of citrullinated vimentin in the production of antibodies against citrullinated proteins and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2011; 50: 830-837.

188. Beltrami A, Rossmann M, Fiorillo MT. Citrullination-dependent differential presentation of a self-peptide by HLA-B27 subtypes. *J Biol Chem* 2008; 283: 189-199.
189. DAS 28- Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis
www.4s-dawn.com/DAS28/DAS28.html.
190. Onur Ö. Romatizmal hastalıkların değerlendirilmesinde yaşam kalitesi ölçütleri. *Romatoloji ve Tıbbi Rehabilitasyon Dergisi* 1997; 8: 281-286.
191. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-91.
192. Jenkinson TR, Mallorie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garrett SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994; 21: 1694-1698.
193. Yousefghahari B, Alhooei S, Soleimani-Amiri MJ, Guran A. Comparison of sensitivity and specificity of anti-CCP and anti-MCV antibodies in an Iranian cohort of patients with rheumatoid arthritis. *Caspian J Intern Med* 2013; 4: 702-706.
194. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Bizzaro N, Migliorini P, Morozzi G, et al. Forum Interdisciplinare per la Ricerca nelle Malattie Autoimmuni (FIRMA) investigators. Diagnostic value of anti-mutated citrullinated vimentin in comparison to anti-cyclic citrullinated peptide and anti-viral citrullinated peptide 2 antibodies in rheumatoid arthritis: an Italian multicentric study and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012; 11: 815-820.
195. Poulson H, Charles PJ. Antibodies to Citrullinated Vimentin are a Specific and Sensitive Marker for the Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2008; 34: 4-10.
196. Mansour HE, Metwaly KM, Hassan IA, Elshamy HA, Elbeblawy MM. Antibodies to mutated citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: diagnostic value, association with radiological damage and axial skeleton affection. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2010 24; 3: 33-42.

197. Wagner E, Skoumal M, Bayer PM, Klaushofer K. Antibody against mutated citrullinated vimentin: a new sensitive marker in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2009; 29: 1315-1321
198. Besada E, Nikolaisen C, Nossent H. Diagnostic value of antibodies against mutated citrullinated vimentin for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011; 29: 85-88.
199. Mathsson L, Mullazehi M, Wick MC. Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis- higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progressin as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides, *Arthritis& Rheumatism* 2008; 58: 36-38.
200. Nesrin Ş. Ankilozan Spondilit ve Romatoid Artrit Hastalarında Anti-Mcv Antikor Seviyeleri. Uzmanlık Tezi. Antalya: Akdeniz Üniversitesi. Tıp Fakültesi Fizik Tedavi Ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, 2012.
201. Liu X, Jia R, Zhao J, Li Z. The role of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in the diagnosis of early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 1136-1142.
202. Boire G, Cossette P, Brum-Fernandes AJ. Anti-Sa antibodies and antibodies against cyclic citrullinated peptide are not equivalent as predictors of severe outcomes in patients with recent-onset polyarthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 592–603.
203. Wagner E, Skoumal M, Bayer PM, Klaushofer K. Antibody against mutated citrullinated vimentin: a new sensitive marker in the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2009; 29: 1315-1321.
204. Innala L, Kokkonen H, Eriksson C. Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *J Rheumatol* 2008; 35: 1002-1008.
205. Ursun J, Nielen MM, van Schaardenburg D, van der Horst AR, van de Stadt RJ. Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: 12.
206. Damjanovska L, Thabet MM, Levarth EW, Stoeken-Rijsbergen G, van der Voort EI, Toes RE, et al. Diagnostic value of anti-MCV antibodies in differentiating early inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 730-732.

207. Roland PN, Mignot SG, Bruns A. Antibodies to mutated citrullinated vimentin for diagnosing rheumatoid arthritis in anti-CCP-negative patients and for monitoring infliximab therapy. *Arth Res Ther* 2008; 10: 142

6. EKLER

Hekimin Açıklaması

Romatoid artrit (RA) kronik (süreğen) bir eklem hastalığıdır. Eklemleri simetrik bir şekilde tutar. Zamanla eklemlere kalıcı hasarlar verir ve sakatlıklara yol açabilir. Hastalığın nedeni bağışıklık sisteminin vücudun sağlıklı eklem dokularına saldırmasıdır. Bunun sebebi hâlâ araştırılmaktadır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde romatoid artrit daha kolay ortaya çıkmaktadır.

Romatoid artrit en çok el bileği ve parmaklardaki küçük eklemleri simetrik bir tarzda tutar. Etkilenen eklemler şişer, ağrır ve kızarır. Zamanla eklemlerde harabiyet başlar. El bileğinin şekli bozulur. Eklemlerin hareket aralığı giderek kısalmaya ve geri dönüşü olmayan bir şekilde elin fonksiyonları bozulur. El bileği ve parmaklar eski hareketlerini yapamaz hâle gelirler. Romatoid artrit omurgalar, diz, ayak bileği eklemleri de tutulur. Eklem dışı bulguları da vardır. Örneğin romatoid artrit zemininde yorgunluk, güçsüzlük, iştahsızlıkla birlikte bir takım deri, akciğer, göz bulguları ortaya çıkabilir.

Romatoid artrit teşhisi için özel bir test yoktur. Klinik değerlendirilmeyle ve muayene bulgularıyla teşhis konulur. Ancak eşlik edebilecek diğer hastalıklar için tahlil gerekli olabilir. Görüntüleme yöntemleriyle eklem hasarının derecesi belirlenebilir.

Tedavide ilk önce hastaya hastalığıyla ilgili eğitim verilir. Fizik tedaviyle birlikte eklemlerini en verimli şekilde kullanması ve günlük yaşam aktivitelerini yapması sağlanır. Romatoid artritin ilerlemesini engellemek için bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar kullanılır. Kortizon ve metotreksattan yeni çıkan biyolojik ilaçlara kadar çok farklı türde ilaç seçenekleri vardır. Tedavi hastalığın derecesine göre belirlenir.

Ankilozan spondilit (AS), omurga ve leğen kemiğindeki eklemleri tutan, özellikle bel bölgesinde hareket kısıtlılığı yapan, kronik bir romatizmal hastalıktır. Omurganın hareketini sağlayan eklem ve bağlarda gelişen iltihap sonucunda, eklem ya da kemikler hareketlerini yitirecek şekilde birbirleri ile kaynaşabilir. Omurga dışında kalça, diz ve ayak eklemlerinde de iltihaplanma görülebileceği gibi az sayıda hastada çeşitli organ bulguları gözlenebilir.

Ankilozan Spondilitin nedeni kesin olarak bilinmemektedir. Hastalığın nedenleri arasında kalıtsal faktörlerin önemli bir yeri vardır. Kalıtsal nedenler dışında başta mikroplar olmak üzere çeşitli çevresel faktörlerin de hastalığın gelişimine katkısının olduğu düşünülmektedir.

Ankilozan spondilitiniz varsa özellikle sabahları ve bir süre hareketsizlik sonrası, genelde belinizde ağrı veya sertlik hissedebilirsiniz. Ağrılar genelde sakroiliak eklemden başlar ve gittikçe yukarı doğru ilerleyerek boyun omurlarını etkiler. Diz ve ayak bileği eklemleri de etkilenebilmekle birlikte genelde omurgalar dışında tutulan eklem sayısı 3 veya 4 ü geçmez.

Normal muayene ve radyolojik tetkiklerin yanı sıra hastalığın genetik özellikleri bulunduğu için genetik test tanıya yardımcı olabilir. Ancak genetik bulguların saptanması tanıyı kesinleştirmez.

Tedavinin amacı; eklem ağrılarını azaltmak ve omurgalarda meydana gelen veya gelebilecek hasarları geciktirmek / düzeltmektir. Ağrıyı, sertleşmeleri ve inflamasyonu gidermek için nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar kullanılır (aspirin, naproksen gibi). Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların yetersiz kaldığı durumlarda sulfasalazin veya metotreksat gibi ilaçlar kullanılabilir. Ayrıca fizik tedavi ve egzersiz tedavide çok önemli rol oynar.

Bu çalışmada RA ve AS'nin tanı, takip ve prognozu açısından kontrol amaçlı rutin tetkiklerin (ESH, CRP, RF...) yanı sıra bazı laboratuvar parametrelerine (anti-MCV, anti-Hsp65 ve IL-33) de bakılacaktır ve bunların klinik parametreler üzerindeki etkileri araştırılacaktır. Bu amaçla 3ml venöz kan alınacaktır. Hastalığın aktivitesini (yaşam kalitesine etkisi) değerlendirmek için bazı ölçümler kullanılacaktır. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Eğer araştırmayı kabul ederseniz fiziksel tıp ve rehabilitasyon kliniğinde araştırma görevlisi doktor Gül Ayden Kal ile telefonla irtibat (05065827440) kurarak tedavi ile ilgili karşılaşılabilecek her türlü problemi rahatlıkla anlatabileceksiniz. Yaşınız, adresiniz ve kimlik bilgileriniz kaydedilecektir. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden kullanılacaktır. Bu çalışmaya katılmanız için

sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecek, aynı zamanda size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekme hakkına sahipsiniz.

Katılımcının/Hastanın Beyanı

Bu araştırmalar ile ilgili bilgiler bana aktarıldı. Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında büyük özen ve saygıyla yaklaşılabacağına inanıyorum.

Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin büyük bir gizlilikle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim.

Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum, bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan isterse dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Araştırmaya katılım konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde 'katılımcı' (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı	Görüşme tanığı	Katılımcı ile görüşen
Adı-soyadı:	Adı-soyadı:	hekim
Adres:	Adres:	Adı-soyadı, ünvanı:
Tel:	Tel:	İmza:
İmza:	İmza:	

EK Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi (BASDAI).

Adı-Soyadı:

Tarih:

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

ÖRNEK:



1.Halsizlik / yorgunluk düzeyinizi genel olarak nasıl tanımlarsınız?



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



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



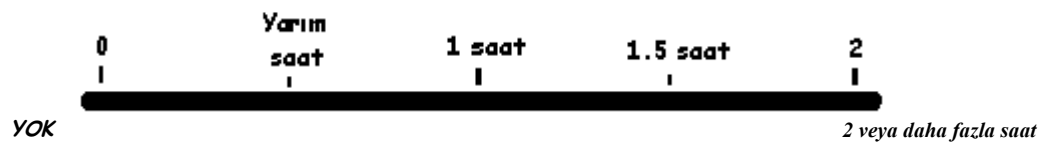
4.Dokunmaya veya basıya karşı hassas olan bölgelerinizde duyduğunuz rahatsızlığın düzeyini genel olarak nasıl tanımlarsınız ?



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



6.Uyandıktan sonraki sabah tutukluğunuz ne kadar sürüyor?



EK Bath AS Fonksiyonel İndeksi (BASFI).

Adı-Soyadı:

Tarih:

BASFI

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

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

ÖRNEK:

KOLAY  *MÜMKÜN DEĞİL*

1. Birisinden yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan, çorap veya tayt giymek

KOLAY  *MÜMKÜN DEĞİL*

2. Yardımcı bir araç kullanmadan yerden bir kalemi almak için, belden öne doğru eğilmek

KOLAY  *MÜMKÜN DEĞİL*

3. Herhangi bir yardım almadan veya yardımcı bir araç kullanmadan yüksek bir rafa uzanmak

KOLAY  *MÜMKÜN DEĞİL*






4. Ellerinizi kullanmadan veya başka bir yardım almadan, kolsuz bir sandalyeden kalkmak

KOLAY  *MÜMKÜN DEĞİL*

5. Sırt üstü yatarken yardım almadan yerden kalkmak

KOLAY  *MÜMKÜN DEĞİL*

6. Rahatsızlık duymadan 10 dakika süreyle desteksiz ayakta durmak

- 0** | **10**
KOLAY  *MÜMKÜN DEĞİL*
- 7. Bir yürüme aracı veya merdiven trabzanı kullanmadan 12-15 merdiven basamağını teker teker çıkmak**
- 0** | **10**
KOLAY  *MÜMKÜN DEĞİL*
- 8. Vücudunuzu döndürmeden omuzlarınızın üzerinden yanlara bakmak**
- 0** | **10**
KOLAY  *MÜMKÜN DEĞİL*
- 9. Bedensel güç isteyen aktiviteleri yapmak (örneğin, fizyoterapi egzersizleri, bahçe işleri veya spor)**
- 0** | **10**
KOLAY  *MÜMKÜN DEĞİL*
- 10. Tüm gün boyunca, evde veya işteki aktiviteleri yapmak**
- 0** | **10**
KOLAY  *MÜMKÜN DEĞİL*

EK HAQ Sağlık Değerlendirim Anketi (Health Assessment Questionnaire).

Aşağıdaki sorulara 4 seçenekten size en uygun olanı seçerek cevap veriniz.

Aşağıdakileri yapabilir misiniz?

AKTİVİTELER	Hiç zorluk olmadan	Biraz zorluk ile	Çok zorlanarak	Yapamam
1-GİYİNME-GENEL BAKIM <ul style="list-style-type: none">• Kendi kendine giyinme (Ayakkabı bağlama ve düğme ilikleme)• Saçını yıkama				
2- OTURUP/KALKMA <ul style="list-style-type: none">• Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkma• Yatağa yatıp kalkmak				
3- YEMEK YEME <ul style="list-style-type: none">• Bıçakla et kesmek• Dolu bir bardağı ağza götürmek• Açılmamış karton bir süt kutusunu açmak				
4- YÜRÜYÜŞ <ul style="list-style-type: none">• Düz bir yolda yürümek• Beş basamak çıkıp inmek				
5- HİJYEN <ul style="list-style-type: none">• Tüm vücudu yıkayıp kurulayabiliyor mu?• Banyo yapabiliyor mu?• Tuvalete gidip gelebiliyor mu?				
6- UZANMA <ul style="list-style-type: none">• Başının üstündeki seviyede bulunan bir raftan 2-3 kilo kadar bir ağırlığı alabiliyor mu?• Yerde bulunan bir giysiyi eğilip alabiliyor mu?				
7- KAVRAMA <ul style="list-style-type: none">• Araba kapılarını açabiliyor mu?• Daha önce açılmamış kavanoz kapağını açabiliyor mu?• Muslukları açıp kapatabiliyor mu?				
8- DİĞER AKTİVİTELER <ul style="list-style-type: none">• Evin dışındaki işleri örneğin alışveriş yapabiliyor mu?• Arabaya binip inebiliyor mu?• Elektrikli süpürge kullanabiliyor mu?• Ufak tefek bahçe işleri yapabiliyor mu?				

NOTTINGHAM HEALTH PROFILE (NHP)

	EVET	HAYIR
AĞRI		
1.Gece ağrım var	-----	-----
2.Dayanılmaz ağrılarım var	-----	-----
3.Hareket ederken ağrılarım var	-----	-----
4.Yürürken ağrım var	-----	-----
5.Ayakta ağrım var	-----	-----
6.Devamlı ağrı içindeyim	-----	-----
7.Merdiven inip çıkarken ağrım var	-----	-----
8.Otururken ağrım var	-----	-----
FİZİKSEL AKTİVİTE		
9.Yalnız ev içinde yürüyebiliyorum	-----	-----
10.Eğilmek çok zor	-----	-----
11.Hiç yürüyemiyorum	-----	-----
12.Merdiven inip çıkmakta zorlanıyorum	-----	-----
13.Bir yere uzanmakta güçlük çekiyorum	-----	-----
14.Giyinmede güçlüğü var	-----	-----
15.Uzun süre ayakta duramıyorum	-----	-----
16.Sokakta yürümek için yardım gerekiyor	-----	-----
YORGUNLUK		
17.Her zaman yorgunum	-----	-----
18.Her şey gayret gerektiriyor	-----	-----
19.Hiç enerjim yok	-----	-----
UYKU		
20.Uyku ilacı alıyorum	-----	-----
21.Sabah erken saatte uyanıyorum	-----	-----
22.Gece uykum kaçıyor	-----	-----
23.Uyumakta güçlük çekiyorum	-----	-----
24.Gece uykum çok kötü	-----	-----
SOSYAL İZOLASYON		
25.Kendimi yalnız hissediyorum	-----	-----
26.İnsanlarla ilişki kurmakta güçlük çekiyorum	-----	-----
27.Kendimi hiç kimseye yakın hissetmiyorum	-----	-----
28.İnsanlara ayak bağı olduğumu düşünüyorum	-----	-----
29.İnsanlarla geçinemiyorum	-----	-----
EMOSYONEL REAKSİYONLAR		
30.Olaylar beni zorluyor	-----	-----
31.Beni neyin neşelendirdiğini bile unuttum	-----	-----
32.Kendimi uçurumun kenarında hissediyorum	-----	-----
33.Günler zor geçiyor	-----	-----
34.Bugünlerde sık sık hiddetleniyorum	-----	-----
35.Kendimi kontrol edemeyeceğimi hissediyorum	-----	-----
36.Endişelerim gece uyumama engel oluyor	-----	-----
37.Hayatın çekilmez olduğunu düşünüyorum	-----	-----
38.Uyanınca kendimi depresyonda hissediyorum	-----	-----
Toplam	-----	-----

7. ÖZGEÇMİŞ

16.04.1985 yılında Diyarbakır'da doğdum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladıktan sonra 2009 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2009 yılı Eylül ayında Fırat Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Ana Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Halen bu görevime devam etmekteyim.