

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATOİD ARTRİT VE ANKİLOZAN SPONDİLİT
HASTALIKLARI İLE B VE C VİRAL HEPATİTİ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Tuba Tülay KOCA
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zuhal ALTAY**

MALATYA – 2011

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ROMATOİD ARTRİT VE ANKİLOZAN SPONDİLİT
HASTALIKLARI İLE B VE C VİRAL HEPATİTİ İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Tuba Tülay KOCA
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Zuhal ALTAY**

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ	V
KISALTMALAR	VI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. ROMATOİD ARTRİT	4
2.1.1 Patofizyoloji	4
2.1.2. Sıklık.....	7
2.1.3. Mortalite-morbidite	7
2.1.4. Cinsiyet.....	7
2.1.5. Yaş	7
2.1.6. Klinik.....	7
2.1.7. Eklem bulguları	9
2.1.8. Klinik İzlem	13
2.1.9. Etiyoloji	13
2.1.10. Ayırıcı tanı	15
2.1.11. Laboratuvar	15
2.1.12. Görüntüleme	16
2.1.13. Tedavi.....	18
2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT	21
2.2.1. Patogenez	21
2.2.2. Sıklık.....	22
2.2.3. Morbidite ve Mortalite	22
2.2.4.Yaş-Cinsiyet	22
2.2.5. Klinik.....	22

2.2.6. Fizik Muayene	24
2.2.7. Etiyoloji	27
2.2.8. Laboratuvar	27
2.2.9. AS tanısı	28
2.2.10. Ayırıcı tanı	29
2.2.11. Görüntüleme.....	29
2.2.12. Tedavi.....	32
2.3. HEPATİT VİRUSLARI	34
2.3.1. HEPATİT B VİRÜSÜ	34
2.3.1.1. Risk faktörleri.....	35
2.3.1.2. Bulaş	35
2.3.1.3. Klinik.....	35
2.3.1.4. Patofizyoloji	36
2.3.1.5. Klinik.....	37
2.3.1.6. Fizik muayene	38
2.3.1.7. Laboratuvar	38
2.3.1.8. Görüntüleme yöntemleri	39
2.3.1.9. Prosedürler	39
2.3.1.10. Histolojik bulgular	39
2.3.1.11. Tedavi.....	39
2.3.1.12. Aşı	40
2.3.1.13. Komplikasyonlar ve ekstrahepatik bulgular.....	40
2.3.2. HEPATİT C VİRÜSÜ	44
2.3.2.1. Bulaş.....	44
2.3.2.2. Patogenez	45
2.3.2.3. Laboratuvar	45
2.3.2.4. Klinik.....	46

2.3.2.5. Ekstrahepatik bulgular	47
2.3.2.6. Aşı	48
2.3.2.7. Tedavi.....	48
3.GEREÇ VE YÖNTEM	49
3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması	49
3.2. Viral Parametrelerin Bakılması	50
3.3. İstatiksel Analiz.....	51
4. BULGULAR	52
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	59
6.ÖZET	76
7.SUMMARY.....	78
8.KAYNAKLAR	80

TABLolar DİZİNİ

Tablo1:	ACR 2010 RA tanı kriterleri	8
Tablo 2:	AS için modifiye New York kriterleri.....	29
Tablo 3:	B viral hepatit döngüsü evreleri	37
Tablo 4:	Hastaların demografik özellikleri	52
Tablo 5:	Hastaların almakta olduğu tedaviler	53
Tablo 6:	Hastaların eğitim düzeyi bilgileri	53
Tablo 7:	RA ve AS hastalarında diğer viral parametreler	54
Tablo 8:	Hbs Ag pozitifliği (RA hasta grubu).....	54
Tablo 9:	Hbs Ab pozitifliği (RA hasta grubu).....	55
Tablo 10:	Hbs Ag veya Hbs Ab pozitifliği (RA hasta grubu)	55
Tablo 11:	Anti HCV pozitifliği (RA hasta grubu).....	56
Tablo 12:	Hbs Ag pozitifliği (AS hasta grubu).....	56
Tablo 13:	Hbs Ab pozitifliği (AS hasta grubu).....	57
Tablo 14:	Hbs Ag veya Hbs Ab pozitifliği (AS hasta grubu).....	57
Tablo 15:	Anti HCV pozitifliği (AS hasta grubu).....	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Romatoid nodül	10
Şekil 2:	İleri evre RA'da gelişen el-bilek ve eklem deformateleri	10
Şekil 3:	RA'da eklem deformatelerinin radyografik görüntüsü	11
Şekil 4:	RA'da bilateral kalça eklemine tutulumunu gösteren radyografi	12
Şekil 5:	RA'ya bağlı olarak ayaklarda gelişen eroziv artrit.....	12
Şekil 6:	Bambu omurga.....	23
Şekil 7:	Aşilde entezitis.....	25
Şekil 8:	Üveit	26

KISALTMALAR

RA:	Romatoid Artrit
AS:	Ankilozan Spondilit
SpA:	Spondiloartropati
HBV:	Hepatit B virüs
KC:	Karaciğer
CD:	Farklanma bölgesi
IL:	İnterlökin
TNF:	Tümör nekrotize edici faktör
IFN:	Interferon
PDGF:	Platelet kökenli büyüme faktörü
GM CSF:	Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
KVS:	Kardiyovasküler sistem
ACR:	Amerikan romatizma birliği
RF:	Romatoid faktör
MKF:	Metakarpofalangeal
PIF:	Proksimal interfalangeal
MTF:	Metatarsofalangeal
DIF:	Distal interfalangeal
HLA:	İnsan lökosit antijen
HTLV:	İnsan T hücreli lösemi virus
EBV:	Ebstein barr virus
RA33:	Heterojen nükleer ribonükleoprotein
EBNA:	Ebstein Barr nükleer antijen
CCP:	Siklik citruline peptid
ANA:	Anti nükleer antikör
MRG:	Magnetik rezonans görüntüleme
Ultrasonografi:	USG
DEXA:	Dual enerji x ray absorpsiyometre
KMY:	Kemik mineral yoğunluğu

NSAİD:	Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar
KS:	Kortikosteroidler
DMARD:	Hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar
PG:	Prostaglandin
Tx A2:	Tromboksan A2
SSZ:	Sülfasalazine
MTX:	Metotreksat
AZP:	Azotiopürin
GIS:	Gastrointestinal sistem
HQ:	Hidroksiklorokin
Q:	Klorokin
LFN:	Leflunamid
GÜS:	Genitoüriner sistem
ESR:	Eritrosit sedimentasyon hızı
CRP:	C reaktif protein
ALP:	Serum alkalen fosfotaz
DISH:	Diffüz idiyopatik skeletal hiperostoz
CT:	Komputerize tomografi
STIR:	Short tau inversion recovery
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
P-ANCA:	Antinötrofil sitoplazmik antikor
Anti-LKM-1:	Anti liver kidney mikrozomal antikor
Anti SS A:	Sjögren sendrom antikor-A
Anti SS B:	Sjögren sendrom antikor-B
PAN:	Poliarteritis nodosa
APA:	Antifosfolipid antikor sendromu
SS:	Sistemik skleroz
PMR:	Polimiyaljia romatica
MK:	Mikst kyroglobinemi
FMS:	Fibromiyalji sendromu
PEG –IFN:	Peglated interferon
ALT:	Alanin aminotransferaz
AST:	Aspartat aminotransferaz

HBs Ag:	Hepatit B yüzey antijen
HBe Ag:	Hepatit B enfektivite antijen
Hbc Ab:	Hepatit B kor antikor
PT:	Protrombin zamanı
HBIG:	Hepatit B immünglobulin
GM:	Glomerulonefrit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid Artrit (RA), özellikle diartrodial eklemleri tutan, simetrik, eroziv, sinovit ile karakterize, ciddi deformiteler ve özürülük geliştirebilen, kronik, inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Hastalığın etiopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Etiopatogeneizde genetik, çevresel, bakteriyel, viral ve immunolojik faktörlerin üzerinde durulmaktadır.^{1,2}

Ankilozan Spondilit (AS), spondiloartropatiler (SpA) olarak bilinen heterojen bir hastalık ailesine mensuptur. SpA sakroiliak eklemler, aksiyel iskeleti; daha düşük derecede periferik eklemleri ve göz, cilt, kardiyovasküler (KVS) sistem gibi belirli eklem dışı organları tutan heterojen karakterli kronik inflamatuvar hastalık grubudur. Etiyoloji bilinmemektedir, genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisi ile geliştiği tahmin edilmektedir.³

Yukarıda da belirtildiği gibi, pek çok romatizmal hastalığın etiopatogenezi halen aydınlatılamamıştır. Hastalığın genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile geliştiği görüşü hakimdir. Bu faktörlerin başında bakteriler ve virüsler gelmektedir. Romatizma hastalarının serumlarında bu mikroorganizmalara karşı gelişen antikorların yüksek düzeyde bulunması ile hedef dokuda saptanan yabancı antijenler bu görüşü desteklemektedir.

Çeşitli virüslerin sebep olduğu karaciğer (KC) hücre nekrozu ile seyreden, bulaşıcı karaciğer infeksiyonları, viral hepatit olarak tanımlanmaktadır. En sık infeksiyon etkenleri, hepatit virüsleridir. Bunların başında HAV, HBV, HCV virüsleri gelmektedir. Tüm hepatit virüsleri, KC tutulumu dışında pek çok bulgularla karşımıza gelebilir.

HBV (hepatit B virüs) hepadna virüs ailesine mensup çift sarmallı bir DNA virüsüdür. HBV virüsü gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere dünya nüfusunun büyük bir kısmını etkilemektedir. Yaklaşık dünya nüfusunun üçte birinin HBV ile infekte olduğu bilinmektedir. HBV klinik olarak pek çok ekstrahepatik bulgularla karşımıza çıkmaktadır.⁴

HCV (hepatit C virüs), flaviviridea ailesine ait tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Altı majör genotipi vardır. HCV bir KC hastalığı etkeni olmanın yanında hematolojik, renal, dermatolojik, romatolojik ve otoimmün pek çok sistemi ilgilendiren hastalıklarla ilişkilidir.⁵ HCV ile ilişkili romatizmal bulgular artralji, artrit, vaskülit, sikka semptomları, mikst kyroglobinemi (MK), fibromiyalji ve raynoud fenomeni'dir.^{6,7}

Romatizmal hastalıkların tedavisinde verilen pek çok immümsüpresif ajanın, hem KC toksisitesi hem de virüs replikasyonuna yol açmaları nedeniyle kullanımlarına dikkat edilmelidir. Özellikle son yıllarda tedavide kullanılan biyolojik ajanlar viral replikasyona yol açabilmektedirler. Bu nedenle tedavi sürecinde yakın takip gerekmektedir.

Bu hastalıkların toplumda sık görülmeleri sebebi ile aynı kişide hem RA ve AS hem de viral hepatitlerin, bir arada görülebileceğini de unutmamak gerekir.

Bu nedenle; RA ve AS'li hastalarda, hepatit birlikteliği araştırılmalı ve klinik olarak ayırıcı tanı yapılmalıdır. Bu ayırım hem tanı hem de tedavinin düzenlenmesinde önemlidir.

Çalışmamızda; kliniğimize başvuran RA ve AS hastalarında viral B ve C hepatiti birlikteliğini araştırmak, bu virüslerin romatizmal hastalıkların etiyopatogenezindeki rolüne dikkat çekmek, klinik olarak karışabilecek ortak bulguları ortaya koymak ve tedavi seçimine karar vermede bu birlikteliğin önemini vurgulamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ROMATOİD ARTRİT

RA, özellikle diartrodial eklemleri tutan, simetrik, erozif sinovit ile karakterize, ciddi deformiteler ve özürlülük geliştirebilen, kronik, inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Hastalığın etiopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Etiopatogeneizde genetik, çevresel, bakteriyel, viral ve immunolojik faktörlerin üzerinde durulmaktadır.^{1,2}

Bu hastalığın ana özelliği el ve ayakların küçük eklemlerini tutan simetrik inflamatuvar poliartrit olmasıdır. Bunun yanında sinovyal zarla kaplı her eklemi tutabilir. Eklemdeki bozulmaya ek olarak sistemik tutulum, kilo kaybı, ateş ve iştahsızlığa neden olabilir. Zamanla RA'nın seyri değişiklik gösterebilir fakat sıklıkla progresif seyirle değişik derecelerde eklem hasarına, deformiteye neden olarak fonksiyonel durumda bozulmaya yol açar.⁸

2.1.1. Patofizyoloji: Günümüzde RA patogenezi iki ana hipotezle açıklanmaya çalışılmaktadır. Bunlar T hücre hipotezi ve makrofaj fibroblast hipotezidir. Her iki hipotez de RA, CD4+ (farklılaşma bölgesi) T hücrelerine bilinmeyen bir antijenin sunulmasıyla başlar. Bu antijen uyarısını izleyerek, sinovyal CD4+ T hücreleri aktive olur ve sitokin salgılar. Antijenik uyarım diğer T hücrelerine yayılır, makrofaj ve fibroblastlar aktive olur, eklem içine lökosit göçü artar. Bu başlangıç

fazından sonra makrofaj fibroblast hipotezi; sinovitin makrofaj ve sinovyal fibroblastları içeren otokrin ve parakrin yollar ile devam ettirildiğini, T hücrelerine gerek olmadığını savunur. T hücre hipotezi ise sinovitin kronik evrede bile T hücrelerine gereksinimi olduğunu, makrofaj ve fibroblastların ise özellikle eklem erozyonunda rolleri bulunduğunu öne sürmektedir.^{9,10}

Hastalığın başlamasında T hücrelerinin primer rol oynadığı genel kabul görünürken, sürdürülmesindeki görüşler çelişkilidir. Bazıları kronikleşmeden, T hücrelerini sorumlu tutarken bazıları da daha çok monosit-makrofaj serisi hücrelerinin rol aldığını savunmaktadır. Gerçekten de sinovyal sıvı ve dokuda makrofajlardan salınan IL-1 (interlökin-1), TNF (tümör nekrotize edici faktör), PDGF (platelet kökenli büyüme faktörü), FGF (fibroblast büyüme faktörü) gibi sitokinler yüksek miktarda saptanırken; T lenfosit kaynaklı sitokinler olan IL-2, IL-3, IFN γ (interferon gama) düşük miktarlarda saptanır. Bu nedenle romatoid sinovitin aktive makrofajlar tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir.²

RA'da esas rol oynayan sitokinler IL-1 ve TNF- α 'dır. Bunlar sinoviyal sıvıdaki makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreler ve nötrofiller tarafından oluşturulurlar. İnsan çalışmalarının sonuçları IL-1 β 'nin TNF- α 'ya göre RA'da daha fazla eklem hasarına neden olduğunu göstermektedir.

Eklem hasarı ile IL-1 arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma sonuçları IL-1 üretiminin proliferen romatoid sinoviyum ile oluşturulan kırıldak yıkım patogeneğinde etkili olduğunu göstermektedir. RA'lı hastaların serum ve sinoviyal sıvı örneklerinde TNF- α 'nın arttığı gösterilmiştir. TNF- α düzeyleri inflamasyonu göstergeleri ile korelasyon göstermektedir. TNF- α , hücrelerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak biyolojik etkileri gösterir. TNF- α düzeyleri ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişki gösterilmişken aynı ilişki eklem hasarı ile gösterilememiştir.¹⁰

Kırıldak hasarı ve ilerleyen eklem hasarı aktive fibroblast benzeri sinoviyosit, doku makrofaj ve kondrositleri tarafından salgılanan metalloproteinazlar ve serin

proteazları içeren doku yıkımında etkili enzimler ile oluşturulur. Hücre aktivasyonu sinovyal makrofaj ile salgılanan TNF- α , IL-6 ve granülosit makrofaj-koloni stimulan faktör (GM-CSF) gibi inflamatuvar sitokinlerce oluşturulur.¹¹

RA'da progresif eklem hasarı sinovyal dokudaki makrofaj yoğunluğu ile bağlantılı olup, sitokinler de bu sürece katkıda bulunurlar. Sitokinler anjiogenezi uyarırlar, vasküler endotelial hücre adhezyonunu, mononükleer hücre göçünü arttırlar.¹¹

Eklem inflamasyonunu uyaran antijenlerin doğası hala tam olarak bilinmemektedir. Virüs ve bakteri gibi eksojen antijenler uzun süredir sinovyal dokuda araştırılmaktadır. Spliceosomelar, fillaggrin, calpastatin, tip-II kollajenler veya diğer endojen peptidler gibi otoantijenlerin olası rolü hakkında veriler mevcuttur. Hastalığı başlatmaktan sorumlu olan antijen sinovyal membranda dentritik hücreler, makrofajlar veya bazen fibroblastlar ile endotelial hücreler gibi antijen takdim edici hücreler tarafından işleme sokulur.⁹

Özetle RA'da; bugün için tam bilinmeyen başlatıcı etkenin eklemle ulaştığı ve inflamatuvar cevabı başlattığı ileri sürülmektedir. Küçük kan damarları etkilenir ve perikapiller bölgelerde mononükleer hücre infiltrasyonu başlar. Makrofaj patojeni alarak lenfositlere sunar. Lokal antikor üretimi başlar. Antijen ve antikor sinovyal sıvıda, dokuda ve kıkırdakta etkileşir. Ekstravasküler immünkompleks hastalığı ortaya çıkar.

Bu kompleksler kompleman sistemini aktive eder. Bunlardan C3a ve C5a vasküler permeabiliteyi artırıp serum proteinlerine hücrel elemanların eksudasyonuna neden olur.

Polimorf nüveli lökositler, kıkırdağa yakın bir pozisyonda veya sinovyal sıvıda serbest olarak bulunurlar ve IgG ve C3b yüzey reseptörleri ile immün kompleksleri fagosite ederler. Bu fagositoz sonucu kıkırdak matriksi, kollajen ve elastik dokuları yıkmaya özelliğine sahip lizozomal proteazlar salınır ve diğer biyolojik aktif mediatörlerin salınımına yol açar.²

RA eklem dışında iki farklı patoloji ile kendini gösterir. İlki nodül veya granülom oluşumu, diğeri ise vaskülitir. Lökositoklastik vaskülit, palpabl purpuraya yol açar. Poliarteritis nodozaya benzeyen nekrotizan vaskülit ise malign RA olarak bilinen nadir ancak ciddi bir durumdur ve sinir sistemi, barsak ve diğeri ana organlarda bile infarkt olabilir.¹²

2.1.2. Sıklık: Dünya genelinde prevalans oranı yaklaşık %1'dir. RA bazı topluluklarda sık görülmekle birlikte tüm popülasyonları etkilemektedir. Birinci derecede akrabasında RA bulunan kişilerde RA gelişme riski 2–3 kat artmıştır. Monozigot ikizlerde yapılan çalışmalarda RA konkordansının %15–20 olarak saptanması nedeniyle nongenetik faktörlerin de RA gelişiminde önemli olduğu görülmüştür.¹³

2.1.3. Mortalite-morbidite: RA genellikle benign bir süreç izlemez. Belirgin morbidite, dizabilite ve mortalite ile birlikte dir.¹³ RA'da spontan klinik remisyon sık değildir (%5–10). 5 yıl sonra hastaların %33'ü çalışamaz hale gelirken; %50'sinde fonksiyonel engellilik gelişebilmektedir.¹⁴

RA'lı hastalarda yaşam beklentisi 5–10 yıl kısalmaktadır. Mortalite oranları kötü fonksiyonel statüs, yaş, erkek cinsiyet, sosyoekonomik faktörler (eğitim düzeyi), RF pozitifliği, eklem dışı tutulum, artmış akut faz yanıtı ve çoklu eklem tutulumu ile ilişkilidir.

2.1.4. Cinsiyet: Bayanlarda 2–3 kat daha sık görülmektedir.

2.1.5. Yaş: RA sıklığı ilerleyen yaşla artmaktadır. En sık görülme yaşı 35–50'dir. Bununla birlikte yaşlı kişilerde ve çocuklarda da görülebilmektedir.

2.1.6. Klinik: ACR (Amerikan romatoloji derneği) tarafından ilk olarak 1958'de RA tanı kriterleri geliştirilmiş, 1987'de yenilenmiştir. Bunlar kesin RA tanısı koymamakla birlikte RA tanısını da ekarte ettirmez. 2010 yılında ACR tarafından kriterler revize edilmiştir.¹⁵

Tablo 1: ACR 2010 RA sınıflama kriterleri:

A. Eklem tutulumu	Skor
1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var/veya yok)	2
4-10 küçük eklem (büyük eklem tutulumu var/veya yok)	3
>10 eklem (en az 1 küçük eklem)	5
Seroloji (en az 1 test sonucu gereklidir)	
Negatif RF veya anti- CCP	0
Düşük pozitif RF veya anti-CCP	2
Yüksek pozitif RF veya anti-CCP	3
Akut faz reaktanları (en az 1 test sonucu gereklidir)	
Normal CRP ve normal ESR	0
Anormal CRP veya ESR	1
Semptomların süresi	
6 haftadan kısa	0
6 haftadan uzun	1

6 ve üzeri puan kesin RA tanısı koydurur.

RA hastalarında sıklıkla sistemik hastalık yakınmaları görülür; bunlar yorgunluk, iştahsızlık, kilo kaybı ve kas ağrıları olarak sıralanabilir.

Hastaların büyük kısmında hastalık sinsi başlangıç gösterirken, %10'unda akut başlangıç görülebilir. Bir kısım hastada eklem bulguları olmadan sadece sistemik yakınmalarla hastalık başlayabilir.

2.1.7. Eklem Bulguları:

1. Sabah Tutukluğu: Eklemlerde sabah saatlerinde görülen ve en az 1 saat süren tutukluk RA'nın en temel semptomlarından biridir. Sabah tutukluğuna sinoviyumdaki inflamasyon ve ödemin neden olduğu düşünülmektedir. Süresi ise inflamasyonun derecesi ile ilgilidir. Hastalığın remisyon döneminde gerileyip kaybolmaktadır.^{16,17}

2. Sinovyal İnflamasyon: Sinovitin klinik bulguları silik veya subjektif olabilir. Ağrılı, şiş, kızarıklık, sıcak eklemler genellikle inflamatuvar sinovitin en aktif fazında görülür. Ağrı RA'lı hastaların en önemli problemidir. Eklem hassasiyeti görülebilir. Boyun, omuz, kalça gibi direk palpasyonu zor olan eklemlerde hareketle olan ağrı eklem hassasiyetine işaret eder. Şişlik en kolay MKF(metakarpofalangeal), PİF (proksimal interfalangeal), dirsek, ayak bileği, metatarsofalangiyal (MTF) ve diz eklemlerinde fark edilir. RA'da hastalığın geç döneminde inflamasyon bulguları silik olabilir. Bunun nedeni kronik inflamasyona bağlı olarak sinoviyumun damarlanmasının azalması ve yerini granülasyon dokusu ve fibrozisin almasından kaynaklanır. Kıkırdak kaybı ve periartiküler erozyon yapısal hasarın karakteristik bulgularıdır.^{16,17}

3. Eklem Deformitesi: RA'da eklem deformitesi çeşitli mekanizmalarla oluşur. Hepsinde ortak olan, sinovitle olan ilişki ve hastanın eklemine, ağrıyı en az hissettiği pozisyonda tutmaya çalışmasıdır. Diğerleri ise kıkırdak ve kemik harabiyeti ile tendon, bağ ve kaslarda değişikliklerdir. Tendon kılıfı inflamasyonu sonucunda; kılıfta kalınlaşma, tendon nodüllerinin oluşması ve tendon rüptürleri görülebilir.^{16,17}

Spesifik Eklemlerdeki Bulgular:

1. Boyun Omurları: RA'da tutulumları nadirdir.
2. Omuz: En sık tutulan eklemlerdendir. Eklem hareketinin kaybı aktif artrit gelişiminin bir bulgusudur. Hastalar ağrıları nedeniyle eklem hareketleri azaldığında donuk omuz geliştirebilirler.
3. Dirsek: İnflamasyonun en kolay tespit edildiği bölgelerden biridir. Olekranon bursa tutulumu sıktır. Romatoid nodüller gelişebilir (Şekil 1).



Şekil 1: Romatoid nodül

4. El Bileği: El bileğindeki radyal deviyasyona, sıklıkla MKF eklemlerde ulnar deviyasyon eşlik eder. El bileğindeki sinovite sekonder tuzak nöropatileri görülebilir. (karpal tünel sendromu gibi)

Hastalığın ileri evrelerinde el eklemlerinde deformiteler görülebilir (Şekil 2-3).



Şekil 2: İleri evre RA'da gelişen el-bilek ve eklem deformiteleri



Şekil 3: RA'da eklem deformitelerinin radyografik görüntüsü

Düğme iliği deformitesi (eş zamanlı olarak PİF'lerde fleksiyon ve DİF'lerde hiperekstansiyon olarak tanımlanır) ve kuğu boynu deformitesi (MKF eklemlerde fleksiyon kontraktürü, PİF'lerde hiperekstansiyon ve DİF'lerde fleksiyon olarak tanımlanır) elde görülen deformitelerdendir.

5. Kalça: Hareket ve yük binmesi ile ağrı oluşması ve hareket kısıtlılığı kalça eklem tutulumunu gösterir. Kıkırdak harabiyeti diğer eklemlerden daha hızlı ilerler (Şekil 4).



Şekil 4: RA'da bilateral kalça eklemının tutulumunu gösteren radyografi

6. Diz: Sinovyal effüzyon ve kalınlaşma diz muayenesi sırasında kolayca tespit edilir. Baker kisti gelişebilir.

7. Ayak ve Ayak Bileği: MTF ve talonaviküler eklem tutulumu olmadan tek başına tutulumu oldukça nadirdir. Halluks valgus, çekiç parmak ve metatars başının ayak tabanına doğru subluksasyon deformiteleri gelişebilir (Şekil 5). Tibial sinir tuzak nöropatisi sonucu tarsal tünel sendromu gelişebilir.^{16,17}



Şekil 5: RA'ya bağlı olarak, ayaklarda gelişen eroziv artrit

Ayrıca RA kliniğinde pek çok organ ve sistem tutulumu görülebilir.^{18,19}

2.1.8. Klinik İzlem: ACR tarafından RA hastalığının progresyonu, remisyonu ve fonksiyonel durumunu belirlemek üzere çeşitli kriterler geliştirilmiştir.^{20,21}

2.1.9. Etiyoloji: RA'nın nedeni tam bilinmemektedir; fakat genetik, çevresel, hormonal, immünolojik ve infeksiyöz etiyojilerin önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.^{1,2} Ayrıca kişinin sosyoekonomik, psikolojik ve hayat tarzı da hastalık sonucunu etkileyebilmektedir.

Genetik: RA'lı hastaların yaklaşık %60'ında HLA DR4 (insan lökosit antijeni) geni ortak epitobunu taşımaktadır (HLA DRβ 0401, 0404, 0405). Ek olarak HLA DR1 (HLA D β0101) geni de artmış risk ile ilişkilidir.²²

Çevresel: Uzun yıllar boyunca RA gelişiminde çeşitli infeksiyöz ajanlar sorumlu tutulmuştur, fakat sorumlu organizma tam olarak ortaya konulamamıştır. Pek çok bakteri, virüs ve spiroket vücutta poliartrit oluşturabilirler. Bazı hastalarda sinovyal dokularda difteroid benzeri mikroorganizmalar elde edilmiştir, ancak nonromatoid dokuda da benzer mikroorganizmalar saptanmıştır.

Mikoplazmaların, piyojenik bakterilerin ve mikobakterilerin etiyojik rolleri üzerinde durulmuş ancak yeterli kanıt elde edilememiştir. Mikobakterium tüberkülozisin kıkırdak proteoglikanları ile moleküler benzerlik gösterdiği ve sinovyal sıvıda lenfosit proliferasyonuna neden olduğu ileri sürülmüştür.^{1,23}

Etiyolojide rol oynadığı düşünülen virüsler arasında ise; HTLV (insan T hücre lösemi virüsü) tip 1, diğer retrovirüsler, EBV (ebstein barr virüsü), HBV, Rubella virüsü, Parvovirüs B19 sayılabilir. Fakat bugüne kadar yapılan çalışmalarda bu virüslerin RA etiopatogenezindeki rolleri kesin olarak aydınlatılamamıştır.^{1,2,23,24}

RA'lı hastalarda EBV ile infekte B hücre sayılarında artış ve anti-EBV antikörlerinin serum düzeylerinde yükselme gösterilmiştir. EBV'yi düşündüren ilave veriler; HLA HLA-DR4 ile EBV'ye ait glikoprotein 110 arasındaki moleküler benzerlik olmasıdır. RA'lı hastalarda EBV'ye karşı immünreglatuvar bir defektin tetikleyici rolü olduğu düşünülmektedir.^{1,2,24}

Etiyolojinin infeksiyöz olduğunu destekleyen ek bulgular:

- Bazı vakalarda artrit başlangıcında grip benzeri hastalıkların gözlenmesi,
- Deneysel hayvanlarına bakteri ve bakteri ürünlerinin uygulanması ile artrit gelişmesi,
- Bakteriyel RNA'ların sinovyal sıvıda gösterilmesi,
- Hastalığı modifiye eden ajanların (altın, antimalaryal, minosiklin gibi) antimikrobiyal aktivitelerinin olması, olarak sayılabilir.

Özet olarak "bir veya daha fazla viral infeksiyonun genetik açıdan hassas bireyde tetikleyici bir ajan olarak hastalığa yol açtığı" şeklindeki hipotez akla yatkın görünmektedir.¹

Hormonal: Kadınlarda daha sıklıkta görülmesi, gebelikte hastalığın remisyona girmesi ve postpartum dönemde tekrar alevlenmesi, oral kontraseptif kullananlarda azalması nedeniyle cinsiyet hormonlarının RA gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülebilir.

İmmünolojik: Tüm major immünolojik elemanlar RA başlangıcında, ilerlemesinde ve otoimmün süreçte rol oynamaktadırlar. Hücreler ve humoral olaylar sinovyal proliferasyon ve eklem hasarına, kompleks patolojik olaylar sonucu yol açarlar. RA'da hem proinflamatuvar hem de antiinflamatuvar sitokinlerin olduğu yollarda aşırı üretim söz konusudur.

CD4 pozitif T hücreler RA başlangıcında anahtar rolü üstlenmektedir (Th1 hücreler IL 2 ve IFN gama üretirler). Bu hücreler makrofajları ve sinovyal fibroblastları aktive ederler. Makrofaj ve sinovyal fibroblastlar asıl olarak TNF- α ve IL1 sitokinlerin ana üreticileridir.¹¹

B hücreleri hem antijen sunarak hem de antikor üreterek bu patogeneizde önemli rol oynar. Monoklonal antikorlar yoluyla B hücrelerinin eliminasyonu efektif bir tedavi seçeneğidir.

Sinovyal makrofaj ve fibroblastların otonom özellik kazandığı deneysel modellerde de desteklenmektedir. Hiperaktif ve hiperplastik sinovyal membran pannus dokusuna dönüşmekte, kırık ve kemik dokuyu invaze etmektedir.²⁵

RA'yı diğer inflamatuvar artrit formlarından ayıran en önemli özellik sitokin paterninden ziyade yüksek destrüksiyon potansiyelini bağlıdır. Bu da immünkompleks gelişimi ile ilgilidir. Bu nedendir ki RF sonuçları pozitif gelen hastalarda hastalık prognozu daha kötü seyretmektedir.

RA'da RF yanında RA 33 (heterojen nükleer ribonükleoprotein), EBNA (ebstein barr nükleer antijen), CCP (siklik sitruline peptid), kollajen ve glukofosfat izomeraz antijenlerine karşı da antikolar kanda saptanabilmektedir.²⁶

2.1.10. Ayırıcı Tanı: RA ayırıcı tanısında pek çok hastalık grupları yer almaktadır. Psöriatik artrit, sjögren sendromu, fibromiyalji, sistemik lupus eritamatozis, HBV bunlara örnek olarak verilebilir.²⁷

2.1.11. Laboratuvar: RA'lı hastalarda laboratuvar bulguları nonspesifiktir ve diğer inflamatuvar hastalıklarda da gözlenebilir.²⁸

Hematolojik Bulgular: Anemi aktif RA'lı hastalarda yaygın bir bulgudur. Fakat çoğu hastada hemoglobin düzeyi 10 gr/dl'nin altında değildir. Kemik iliği demir dopaları normal veya azalmış olabilir.²⁸ Çoğunlukla normositer normokromik anemi vardır. Lökosit sayısı normaldir ancak, aktif RA'lı hastalarda sıklıkla lökositoz ve trombositoz saptanabilir. Felty sendromu veya ilaçlara bağlı lökopeni ve trombositopeni olabilir. Eozinofili, RF titreleri yüksek veya şiddetli hastalarda saptanabilir.²⁸

Serolojik ve İmmünolojik Bulgular: RA'da özellikle IgA ve IgM düzeyleri normal veya artmıştır. Kryoglobulinler serumda bazen saptanabilmektedir ve genellikle IgM RF aktivitesi ile ilişkilidir.²⁸ RF pozitifliği hastalık riskini attırmaktadır. RF pozitifliği sağlıklı kişilerde %5 oranında, 65 yaşı'n üzerinde %10–20 oranında normalde bulunabilir. Bu nedenle tarama testi olarak kullanılamaz. RF, RA'da %70–80 oranında pozitifdir.²⁹

Romatoid faktör pozitifliği nodüler ve ekstraartiküler manifestasyonların şiddeti ile koreledir. Kronik, inaktif vakalar, kortikosteroid ve uzun etkili ilaç alanlarda RF titreleri düşebilir hatta negatifleşebilir.³⁰

ANA (anti nükleer antikor) pozitifliği RA'lı olguların %20–30 kadarında saptanabilir.³¹

Yeni Antikorlar: Anti RA 33 ve Anti-CCP: Anti-CCP antikoruna yakın dönemde RA erken tanısında kullanılan ikinci jenerasyon bir testtir. Yapılan çalışmalarda anti-CCP antikorunun RF'ye göre eşit veya daha yüksek sensitivitede ve spesifitede olduğu gösterilmiştir. Erken RA'da anti-CCP pozitifliği RF'ye göre daha yüksek orandadır. Hem anti-CCP hem de RF'ün pozitif olduğu durumda spesifisite artar.

Anti-CCP antikorunun klinik özellikleri, sitokinler ve HLA DRB1 ile ilişkisini ortaya koyan çalışmada; hastalık aktivitesi, eklem dışı bulgular, sitokin sentezi, IgM ve IgA RF, HLA DR1 polimorfizmi ile ilişkisine bakılmıştır. Sonuçta anti-CCP antikorlarının hastalık aktivitesi, HLA DR 1 alelleri, sitokin ve antikor titreleri ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışma sonucuna göre; anti-CCP antikorları RA tanısında önemli bir araç olmakla birlikte klinik aktivite, takip ve hastalık sürecinde yol göstermemektedirler.^{32,33}

Sinovyal Sıvı Analizi: Genellikle inflamatuvar karakterde sinovyal sıvı görülür. Beyaz küre sayısı: 5.000–50.000/IU arasındadır, %60–80 oranı ile nötrofil predominansı hakimdir. Transport defekti nedeniyle plevral, perikardiyal ve sinovyal sıvılarda glukoz düzeyi düşüktür.

2.1.12. Görüntüleme:

Radyografi: RA'lı hastaların radyolojik değerlendirilmesine konvansiyonel radyografilerle başlanır. Özellikle erken eroziv hastalığın belirlenmesinde yüksek rezolüsyonlu grafiler gereklidir. Yumuşak teknikte çekilen grafilerde erozyon gözden kaçabilir.

Yeterli değerlendirmeler iki yönlü grafilerle yapılır. Özellikle ön arka pozisyondaki el grafilerinde metakarp başlarında, proksimal falanksalarda erken dönemde erozyonlar görülür. Ayak grafilerinde de benzer bulgular vardır. Eller, el bilekleri, her iki diz, ayak bilekleri daha sık olmak üzere dirsekler, omuzlar, kalçalar, servikal omurga grafileri de gerekli olduğunda istenebilir. El eklemlerinde erozyon görülmeden; herhangi bir ağrı yakınması olmadan da ayak eklemlerinde erozyon görülebildiği akılda tutulmalıdır. Direkt grafi ile

değerlendirmenin standart olması amacıyla önce Larsen daha sonra Sharp tarafından indeksler geliştirilmiştir.^{34,35}

Radyolojik olarak ilk bulgu eklem çevresinde osteopeni ve birlikte yumuşak doku şişliğinin görülmesidir. Başlangıçta eklem aralığında genişleme vardır. İlerleyen inflamasyon ile geç dönemde eklem aralığında simetrik daralma, kistik ve eroziv değişiklikler, subluksasyon, eklemde ankiloz izlenmektedir.

Erozyonların erken görülmesi agresif bir hastalığın belirtisidir ve agresif tedavi gerektirir. Çalışmalar hasarın büyük kısmının ilk iki yılda olduğunu göstermiştir. Hastalığın progresyonunu saptamada grafinin tekrarlanması bilgi verir.³⁵

MRG (Magnetik Rezonans Görüntüleme): Direkt grafiler erken erozyonların izlenmesinde yetersiz kalınca MRG gibi ileri tetkikler gündeme gelmiştir. MRG erken kemik erozyonlarını saptanmasına rağmen, halen küçük eklemlerin değerlendirilmesinde kısıtlı bir role sahiptir. Servikal omurga tutulumunda ve erozyonların erken dönem tespitinde MRG, diğer yöntemlere üstündür.³⁶

Ultrasonografi (USG): Yapılan çalışmalarda direkt grafiye oranla erozyonun tespit edilmesinde USG'nin daha duyarlı olduğu saptanmıştır. Bu teknik inflamatuvar kitle ile sıvıyı birbirinden ayırmamıza yardımcı olur. Effüzyonların rahatlıkla saptanamadığı (omuz, kalça gibi) eklemlerin değerlendirilmesinde ve kistlerin (baker kist) tanısında önemli bir yöntemdir. Yüksek rezolüsyonlu sonogram tendon kılıfları, sinovyal zarlar ve hatta erozyonların görülebilmesine olanak sağlar.³⁷

Dansitometri: RA'da osteoporoz inflame eklem etrafına lokalize kemik kütle kaybı ve jeneralize kemik kütle kaybı şeklinde iki tipte görülmektedir. Dual enerji x ray absorpsiyometre (DEXA) yönteminin RA'lı hastalarda el kemik mineral yoğunluk ölçümü için güvenle kullanılabileceği bildirilmektedir.³⁸ El KMY (kemik mineral yoğunluğu) ile lomber ve femoral bölge KMY arasında korelasyon vardır.

Diğer Testler: HLA DR4 erken andiferansiye artrit tanısında yardımcı markır olabilir.²²

2.1.13.Tedavi:

Nonfarmakolojik:

Hasta Eğitimi: Hasta hastalığı, tedavi uygulamaları, verilen ilaçlar, muhtemel yan etkiler ve sonuçlar hakkında bilgilendirilmelidir.

Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon: Koruyucu amaçla lokal ve tedavi amacıyla genel istirahat önemlidir. Eklem korunması, eklem hareket açıklığının idamesi ve kas atrofilerinin önlenmesine yönelik fizik tedavi yöntemleri uygulanmalıdır. Sıcak, soğuk, elektroterapi ağrıyı azaltmada kullanılabilir. Eklemlerin günlük yaşantı içerisinde uygun ve doğru kullanımının öğretilmesi, uygun splint ve ortezlerle desteklenmesi çok önemlidir. Bu arada düzgün postürün korunması, günlük yaşam adaptasyonları ile çevreye uyum hakkında bilgi verilmelidir.³⁸

Farmakolojik Tedavi: Tedavide steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD), kortikosteroidler (KS) ve hastalığın seyrini değiştiren ilaçlar (DMARD) kullanılmaktadır.

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİD): Bilinen ilk NSAİD aspirin'dir. William Osler tarafından ilk kez 1892'de RA tedavisinde kullanılmıştır. Aspirin'den sonra ilk kez 1950 yılında bir NSAİD olan ibuprofen sentezlenmiştir.

Etki Mekanizması: NSAİD'lerin temel etki mekanizması siklooksijenaz yolunu inhibe ederek araziidonik asitin endoperoksitlere, prostaglandinlere (PG) ve tromboksan A2 (TxA2)'ye dönüşünü engellemektir. Böylece inflamasyonu önleyip ağrıya karşı etkili olurlar. NSAİD'ler genelde her RA hastasına uzun süreli olarak kullanılmasına karşın, hastalığın seyrini değiştirmezler. NSAİD'ler KC'de metabolize edilir ve metabolitleri renal yolla atılır. En sık GİS ve nefrotoksik etkileri vardır.^{39,40,41,42}

Kortikosteroidler (KS): Antiinflamatuvar ve immun supresif etkileri nedeniyle RA tedavisinde kullanılırlar. Lipokortin B, fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek prostaglandin ve lökotrien sentezini inhibe eder. Ayrıca nötrofillerin endotele yapışmasını ve inflamasyon alanına kemotaksisi azaltır. Böylece birkaç saat-birkaç gün içinde inflamasyon baskılanır. Aktif RA'lı hastalarda orta-yüksek doz KS tedavisi uygulanabilir.^{43,44}

Hastalığı modifiye edici ilaç kullanımı (DMARD): RA'nın başarılı tedavisinde DMARD kullanımı büyük öneme sahiptir. DMARD'lar hastalık progresyonunu ve bu sayede eklem hasarı, fonksiyon kaybını önleyip ve geciktirebilirler. DMARD etkin tedavisi başlayana kadar, antiinflamatuvar veya analjezik ilaçlar ağrı ve şişliği azaltarak köprü tedavisi olarak kullanılabilir.^{45,46,47}

DMARD'lar sentetik ve biyolojik ajanlar olarak sınıflandırılabilir.

Sentetik DMARD'lar: Altın tuzları, D-penisilamin, klorokin (Q) ve hidroksiklorokin (HQ), sülfasalazin (SSZ), metotreksat (MTX), azotiopürin (AZP) ve siklosporin A uzun yıllarca RA tedavisinde kullanılmış ilaçlardır.⁴⁶

Metotreksat (MTX): MTX folik asit antogonistidir. Yüksek dozlarda folik asidin dihidrofolat redüktaz ile reaksiyonunu önleyerek DNA yapımını baskılar. En sık kullanılan DMARD'tır. Oral, im, iv, sk kullanım şekilleri mevcuttur.

Kombine tedavide etkileri daha iyidir. Yeterli serum düzeyine 1–2 saatte ulaşır ve yarılanma ömrü 6–8 saattir. KC'de metabolize olur. RA'da dozu haftada 7.5–15 mg'dır. Gerekğinde yüksek dozlara (20 mg) çıkılabilir.^{48,49}

Sülfasalazine (SSZ): Bir antibiyotiğin (sulfapiridin) ve bir antiinflamatuvar ilacın (salisilik asit) birleşmesi ile oluşmuştur. Klinik ve laboratuvar iyileşmenin yanısıra erozyon oluşumunu da yavaşlattığı görülmüştür. Etki tedaviden bir iki ay sonra görülmeye başlar. 500 mg'lık tabletleri vardır. Tedavi edici doz 1-2 gr'dır. Kombine tedavide olumlu sonuçlar alınmıştır. GİS şikayetleri ve deri döküntüsü yapabilir. Kemik iliğini baskılayabilir, ilaç kesilince düzelen azospermi yapabilir.⁵⁰

Anti malaryal ilaçlar: Hidroksiklorokin (HQ) ve klorokin (Q) bu grupta kullanılan ve iyi sonuçlar alınan ilaçlardır. Etkileri tam olarak bilinmemekle beraber; fosfolipaz A2'yi baskılaması, nötrofil kemotaksisini ve fagositozunu engellemesi, immunkompleks oluşumunu engellemesi gibi etkileri olduğu düşünülmektedir.

Hidroksiklorokin 200 mg'lık, klorokin 250 mg'lık tabletleri vardır. Günlük doz ortalama 4-6 mg/kg'dır. Ağız yoluyla alındıktan sonra hızla emilip dokulara geçer. Çoğunluğu KC'de metabolize edilir ve %30'luk kısmı idrarla değişmeden

atılır. Deri döküntüsü, GİS problemleri, retinopati, baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilir.

Leflunamid (LFN): RA tedavisi için geliştirilmiş pirimidin sentez inhibitörü bir immünomodülatör ilaçtır. Etkisini pirimidin sentezinde rol oynayan dihidrooratat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek gösterir.⁵¹

Klinik çalışmaların sonucunda hastaların %30-70'inin; tekli veya kombine DMARD tedavisine ACR hastalık aktivite skoruna göre parsiyel yanıt verdiği görülmüştür.⁵²

Biyolojik Ajanlar: IL1 ve TNF- α 'nın santral proinflamatuvar sitokin olduğu keşfi, biyolojik ajanların gelişmesine yol açmıştır.

Ortak görüş en az bir sentetik DMARD (genellikle MTX) kullanıldıktan sonra bu biyolojik ajanlara geçilmesidir. Klinik çalışmalarda görülmüştür ki hastaların %70'inde klinik yanıt gözlenmiş fakat remisyon genellikle saptanmamıştır. Bir biyolojik ajana yanıt alınmazsa diğer bir ajana geçilebilir, fakat bunun için 3 ay beklenmesi öngörülmektedir.^{53,54}

Etanercept: P75 TNF reseptör füzyon proteindir. TNF'in hücre yüzey reseptörüne bağlanmasını inhibe eder. Bu sayede inflamatuvar ve immün yanıtı azaltır.

Doz: 25 mg sbk haftada iki kez veya 50 mg sbk haftada bir kez, MTX ile birlikte veya tek başına kullanılabilir.^{55,56}

İnflksimab: Şimerik IgG1 K monoklonal antikor TNF- α 'yı nötralize eder ve TNF- α reseptörünü inhibe eder. Genellikle MTX ile kombine edilir.

Doz: 3 mg /kg iv 0. 2 ve 6. hafta daha sonra 4–8 haftada bir idame tedavi. Bazı hastalarda yüksek dozlar gerekebilir (4–5 mg /kg).⁵⁷

Adalimumab, Anakinra, Abatecept, Golimumab: Diğer birkaç biyolojik ajanlardır. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir.⁵⁸

2.2. ANKİLOZAN SPONDİLİT:

AS, aksiyel iskelet ve sakroiliak eklemleri tutan ve ileri derecede hareket kısıtlılığına yol açabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. AS, SpA olarak bilinen ve birbiri ile ilişkili hastalıkların prototipidir. Bu hastalıklar reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili artrit, Whipple hastalığı ve andiferansiye spondiloartropati (anSpA) olarak sayılabilir. Bu hastalıklar ortak genetik (HLA sınıf1, HLA-B27) ve patogenetik (entezis) özellikler göstermektedirler.³ HLA ile ilişkilendirilen ilk hastalık AS'dir.^{59,60,61}

2.2.1. Patogenez: SpA sakroiliak eklemler, aksiyel iskeleti, daha düşük derecede periferik eklemleri ve göz, cilt, KVS gibi belirli eklem dışı organları tutan kronik inflamatuvar hastalıklardır. Etiyoloji bilinmemektedir fakat çevresel ve genetik faktörler arası etkileşimi içermektedir.³

SpA HLA B27, HLA sınıf 1 geni ile sıkı bir ilişki içindedirler. HLA B27'nin birkaç alt genotipi SpA ile ilişkilidir. HLA-B 2705 en sıkı ilişkiyi göstermektedir. HLA B2702, 2703, 2704 de AS ile ilişkilidir.⁶² HLA B27 ile sınırlı CD8 (sitotoksik) T hücreleri reaktif artrit gibi bakteri ilişkili spondiloartropati gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.⁶³

HLA B27'nin antijen bağlayan bölgesi ve klebsiella pnömonia'ya ait nitrogenaz enzimi ortak aminoasit sekansı taşımaktadır. Bu moleküler benzerlik genetik yatkın bireylerin GIS'inde bakteriler gibi çevresel uyaranlar ile SpA gelişiminin olası mekanizmaları desteklemektedir.⁶⁴

SpA'lerin primer patolojisi kronik inflamasyon ile entezisdir. İnflamasyon CD4 ve CD8 pozitif T lenfositleri ve makrofajları kapsamaktadır. TNF α ve TGF β gibi sitokinler de fibrosis ve entezis bölgelerinde ossifikasyona yol açarak inflamatuvar süreçte önemli bir rol oynamaktadırlar.^{65,66}

Transgenik teknoloji kullanılarak deney hayvanlarında SpA geliştirilmiştir. HLA B27 ve β 2 mikroglobulin taşıyan transgenik fareler SpA'lere benzer bir klinik göstermişlerdir. Bunlar sakroiliit, entezitis, artrit, cilt ve tırnak lezyonları, oküler inflamasyon, kardiyak inflamasyon, GIS ve erkek genitoüriner sistemlerde (GÜS) inflamasyon olarak sayılabilir.⁶⁷ Ayrıca HLA B27 pozitif farelerin germ-

free çevrede klinik olarak hastalık geliştirmedikleri; fakat normal çevrede bakteriye maruz kalanlarda SpA klinik bulguları geliştiği görülmüştür. Bu da genetik ve çevresel faktörler arasındaki ilişkinin SpA gelişiminde önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir.^{68,69}

2.2.2. Sıklık: AS sıklığı, HLA B27 geninin sıklığına göre değişmektedir. Ekvatordan uzaklaştıkça sıklık artış göstermektedir. Genel popülasyonda sıklığı %0.1–1 dir.^{70,71,72} Bu sıklık Kuzey Avrupa ülkelerinde en yüksek iken, Afrika Saharan bölgesinde en düşük seviyededir.^{64,73} HLA B27 pozitif bireylerin yaklaşık %1-2'si AS hastalığı geliştirirler. Birinci derecede akrabasında AS olan bireylerde bu oran %15-20'lere çıkar.^{64,74}

2.2.3. Morbidite ve Mortalite: RA'ya göre daha iyi seyirli bir hastalıktır. Bazı hastalarda hafif semptomlar görülürken bazılarında füzyon, torasik kifoza yol açabilen spinal inflamasyon ve periferik eklemlerde erozyonlarla karakterize, kronik progresif hastalık ve ciddi engellilik gelişebilmektedir.

Uzun süren ciddi hastalıkta az sıklıkta eklem dışı bulgular gelişebilmektedir. Bunlar kardiyak ileti defektleri, aortik regurjitikasyon, pulmoner fibrozis, nörolojik sekel ve amiloidoz olarak sayılabilir.

2.2.4. Yaş-Cinsiyet: Genellikle 20–40 yaş arası genç popülasyonun hastalığıdır. Hastalık %10–20 sıklıkta 16 yaş altında başlayabilir. 50 yaş ve üzeri başlaması beklenmez. Fakat hafif hastalık tanısı geç dönemde konulabilir.⁷⁵ Erkeklerde üç kat saha sıklıkla görülür. Bunun nedeni hastalığın bayanlarda hafif veya subklinik seyretmesidir.^{74,75}

2.2.5. Klinik: AS kliniğinde inflamatuvar bel ağrısı, periferik entezitis, artropati, konstitusyonel ve organ spesifik eklem dışı bulgular görülür.

AS sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu için sistemik özellikler sıktır. Sabah tutukluğu karakteristiktir ve yorgunluk sık görülür. Aktif hastalık sırasında ateş ve kilo kaybı görülebilir.

İnflamatuvar bel ağrısı: Yaklaşık %75 oranı ile en sık ve ilk ortaya çıkan klinik bulgudur.⁷⁶ İnflamatuvar süreç sinsi başlangıçlıdır. Hastalık ortaya çıkmadan

önce en az 3 ay devam eder. Semptomlar en az 30 dk süren sabah tutukluğu, orta derecede aktiviteyle semptomların düzelmesi, ağrının her iki kalçaya diffüz yayılmasını içerir.

Spinal hastalık sakroiliak eklemlerde başlamaktadır. Çoğu hastada hafif kronik hastalık veya remisyon periyodları ile intermittan ataklar şeklinde hastalık seyretmektedir. Spinal hastalık nadiren persistan seyredebilmektedir. Süreç genellikle lumbosakral bölgeden başlamakta, annulus fibrosisde ossifikasyon ile omurgada füzyon gelişebilmektedir (bambu omurga) (şekil 6).³



Şekil 6: Bambu omurga

Periferik entezit ve artropati: Periferik kas iskelet tutulumu hastaların %30-50'sinde görülebilir. Entezitis ligaman ve tendonların kemiğe tutundukları yerin inflamasyonu ile karakterize basit bir patolojik süreçtir. Bu süreç radyolojik olarak periostal yeni kemik yapımı ile sonuçlanır.

Tutulan yerler sıklıkla aşil tendonu, plantar fasya insersiyosu, tibial tuberositas, patellanın süperior-inferior kutupları ve iliak krest olarak sıralanabilir. Entesopatik lezyonlar özellikle sabahları ağrılıdır.

Eklem tutulumu sıklıkla kalça, omuz, akromioklavikuler ve sternoklaviküler eklem gibi göğüs duvarı eklemleridir. Sıklıkla hastalığın ilk on yılında ortaya çıkar. Omuz ve kalça tutulumu eklemden hasar ile sonuçlanabilir.

Diğer periferik eklem tutulumu daha az sıklıkla ve hafif şiddette alt ekstremitelerde asimetrik oligoartrit şeklindedir, nadiren temporomandibüler eklem de tutulabilir.³

2.2.6. Fizik Muayene:

Eklem bulguları: Hastalığın erken döneminde sakroiliak eklem hassasiyeti, omurga hareket kısıtlılığı gözlemlenebilir. İlerleyen hastalıkta omurgada tutukluk ve kifoz sonucu öne eğik postür gelişebilmektedir.

Bazı hastalarda omurgada deformite sıklıkla lomber lordoz kaybı ve torasik kifoz artışı görülebilir.^{3,74}

Periferik entezit ve artrit: Periferik entezitis hastaların %33'ünde görülür. Entezitis tendon ve ligamanların kemiğe tutundukları yerin inflamasyonudur. Entezit bölgeleri ağrılı ve hassastır. Şişlik saptanabilir.

Genellikle bu bölgeler aşil tendonu ve plantar fasyanın kalkaneusa tutunma yeri gibi mekanik strese duyarlı bölgelerdir (şekil 7).



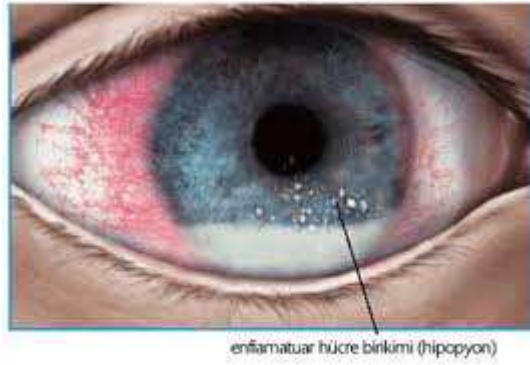
Şekil 7: Aşilde entezitis

Periferik eklem tutulumu hastaların %33'ünde görülür. En sık tutulan eklem kalça eklemidir. Genellikle bilateraldir ve hastalığın ilk 10 yılında tutulur. Diğer tutulabilen eklemler: Omuz kuşağı (glenohumeral, akromiyoklaviküler, sternoklaviküler), kostovertebral, kostosternal, manibrosteral, simfisis pubis ve temporomandibüler olarak sayılabilir.

Eklemdışı Bulgular:

Üveit: %20–30 oranı ile en sık görülen ekstraartiküler bulgudur. Akut anterior üveitli hastaların %30-50'sinde AS gelişebilir. HLA B27 pozitif olan hastalarda bu sıklık daha fazladır (%84–90).

AS ile ilişkili üveit genellikle tek taraflıdır. Fotofobi, artmış lakrimasyon ve görmede bozulma ile ağrılı kırmızı göz şeklindedir. Tutulum genellikle anterior elemanlardadır. Ataklar genellikle 2–3 ay sonra düzelir. Geç veya yetersiz tedavi ile görmede kalıcı bozukluk bırakabilir. Rekürrens siktir (şekil 8).⁷⁷



Şekil 8: Üveit

ReA ve AS'de görülen üveit klinik olarak benzer özellikler göstermektedir. Genellikle akut başlangıçlı, tek taraflı ve ön kamera elemanları daha sıklıkla tutulmaktadır. PsA ve inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili SpA'de bilateral, kronik karakterde ve arka elemanları tutan üveit görülmektedir.

KVS Tutulumu: KVS ile ilgili bulgular nadir görülür. Asendan aortit, aort dilatasyonu, aort kapak yetmezliği, ileti defektleri, miyokardiyal disfonksiyon ve perikardit olabilir. Genellikle HLA B27 (+)'liği ile birlikte görülür. Aort yetmezliği ve ileti bozukluğu görülme sıklığı yaşla ve hastalık süresi ile artar.⁷⁸

Pulmoner Tutulum: Restriktif akciğer hastalığı, apikal fibrozis (kaviteye neden olup, mantar veya bakterilerin bu bölgelere kolonize olmasına yol açabilir) olarak sayılabilir. Kostosternal tutulumla bağlı göğüs ekspansiyonunun azalması pulmoner hastalığa katkıda bulunur.

Renal Tutulum: Nefrotik sendrom düzeyinde proteinüri ile karakterize ve böbrek yetmezliğine neden olan sekonder amiloidoz, SpA'li hastaların %1-3'de görülür. Ayrıca artmış IgA düzeyleri ve proteinürinin de eşlik ettiği IgA nefropatisi ile ilaç kullanımına bağlı nefropati görülebilir.⁷⁸

Nörolojik Tutulum: Omurgada instabilite, kırıklar, inflamasyon, posterior longitudinal ligaman ossifikasyonu, disk lezyonları, spinal stenoz gibi nedenlerle basıya bağlı nörolojik komplikasyonlar olabilir. Kırıklar sıklıkla servikal bölgede gelişir ve kuadruplejiye neden olabilir. Atlantoaksiyel subluksasyon AS'li hastaların % 2'sinde görülür; spinal kord basısı veya bası bulgusu olmaksızın

oksipital ağrı olur. Kauda equina sendromu AS'nin seyrek görülen ama ciddi, geç dönem görülen bir komplikasyondur.⁷⁸

GIS: AS'li hastaların %60'ında kolon ve ileumda asemptomatik barsak inflamasyonu tespit edilmiştir. AS hastalarında az sıklıkla ülseratif kolit ve crohn hastalığı gelişebilir.

2.2.7. Etiyoloji: AS'nin nedeni bilinmemektedir.

Genetik Yatkınlık: AS'nin HLA B27 ile sıkı ilişkisi genetik yatkınlığın önemli bir delilidir. HLA B27 alt genotipleri ile klebsiella pnömonia nitrogenaz enziminin ortak aminoasit sekansları içermesi; enterik bakteriler ile AS gelişimi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Moleküler taklit mekanizmasından yola çıkarak genetik yatkın bir bireyde çevresel bir tetikleyicinin etkisi immunolojik ve patolojik değişikliklere yol açmaktadır. Hatta HLA B27 homozigot taşıyan kişiler, heterozigot olanlara göre daha çok AS geliştirme riskine sahiptirler.^{75,79,80,81} IL1 gen dizisi de AS'ye yatkınlıkta önemlidir.

İmmünolojik Mekanizma: Pek çok AS hastasında gastrointestinal yolda subklinik inflamasyon ve klebsiella'ya yönelik IgA antikorları artmış bulunmaktadır. Bakteri genetik yatkın konakta gastrointestinal yola invaze olmuş ve kronik inflamasyon ve permeabilite artışına yol açmıştır. Zamanla bu bakteriyel artritogenik peptitler kan yoluyla eklemlere ulaşmaktadır. Entezis bölgelerinin lokalizasyonu bakteriyel antijenlerin afinite duyduğu yerler olarak açıklanmaktadır.^{64,65}

Çevresel Faktörler: Her HLA B27 pozitif kişide AS kliniğinin gelişmemesi çevresel faktörlerin de önemli olduğunu göstermektedir.

HLA B27 pozitif fareler germ-free çevrede klinik olarak hastalık geliştirmedikleri görülmüş; fakat normal çevrede bakteriye maruz kalanlarda spondiloartropati klinik bulguları geliştiği görülmüştür. Bu da genetik ve çevresel faktörler arasındaki ilişkinin SpA gelişiminde önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir.⁶⁴

2.2.8. Laboratuvar: Kronik hastalığa bağlı normokrom normositer anemi %15 sıklıkta görülebilir.

Hastaların % 75'inde ESR ve CRP artmıştır. AS ve SpA'lerin tanısında sensitivite suboptimal olmasına rağmen belirgin ESH ve CRP yüksekliğinin klinik değeri vardır. Bu testler RA ve polimiyalji romatika hastalıklarında hastalık aktivitesiyle ilişkili olmakla beraber, AS'de hastalık aktivitesiyle tam bir korelasyon göstermezler.

Akut faz reaktanlarından; ferritin artışı, hipoalbuminemi ve hafif düzeyde trombositoz görülebilir. Serum Ig A düzeyleri hafif-orta derecede artmış bulunur ve genellikle akut faz reaktanları ile korelasyon gösterir. Kompleman düzeyleri normal veya artmıştır.

RF ve ANA pozitiflikleri sağlıklı populasyondan farklı değildir. Serum Alkalen fosfataz (ALP) seviyesi aktif ossifikasyon varlığına bağlı olarak %50 sıklıkta yükselebilir. Hastalık aktivitesi ile ilişkisi yoktur.

Periferik eklem tutulumunda sinoviyal sıvı analizinde elde edilen bulgular diğer inflamatuvar artropatilerden farklılık göstermez.

Renal tutulum söz konusu değilse böbrek fonksiyon testleri ve idrar tetkiki normaldir.⁷⁸ Dışkıda gizli kan aranması inflamatuvar barsak hastalığı açısından anlamlı olabilir.

HLA-B27 antijeni hastaların %90'ı veya daha fazlasında pozitiftir. Akut anterior üveit veya spondilitik kalp hastalığı olanlarda bu oran artabilir. Öykü ve fizik muayenenin AS'yi düşündürdüğü, ancak radyolojik bulguların tanıyı desteklemediği durumlarda ön tanıya yardımcı olabilir. HLA-B27 pozitif kişilerde sadece %2 oranında AS geliştiği ve hastalığı önlemenin mümkün olmadığı düşünülürse HLA-B27 testinin tanısal amaçla kullanılmasının gereksizliği anlaşılabilir.^{82,83}

2.2.9. AS Tanısı:

AS Tanısı: AS tanısı klinik özelliklere dayalıdır. Günlük uygulamada, AS klinik tanı şüphesi genellikle sakroiliitin radyolojik kanıtı ile desteklenir. Gerçekten çoğu hekim AS'yi "semptomatik sakroiliit" olarak düşünür. Ancak, sakroiliit varlığı her zaman AS olduğu anlamına gelmez. Bunun ötesinde, AS'de

radyografik sakroiliit çok sık olsa da, hiçbir biçimde hastalığın erken veya zorunlu bir bulgusu değildir. Daha önceki sınıflamaların duyarlılık ve özgüllüğünün yetersiz olması AS için New York Ölçütleri'nde bazı değişikliklerin yapılmasına yol açmıştır. "Lomber omurgada hareket kısıtlılığı" ve "göğüs ekspansiyonunda kısıtlanma" gibi ölçütleri hastalık süresini yansıtır gibi gözükmemektedir, hastalığın erken döneminde genellikle saptanmazlar.

Tanı için 1961 Roma, 1966 Newyork ve son olarak 1984 Modifiye Newyork kriterleri geliştirilmiştir.⁸⁴

Tablo 2: AS için Modifiye New York Kriterleri

1984 Modifiye New York kriterleri
• 3 aydan uzun süren, egzersiz ile rahatlayan, istirahat ile düzelmeyen bel ağrısı
• Lomber omurga hareketinin frontal ve sagittal düzlemde kısıtlanması
• Yaşa ve cinsiyete göre göğüs ekspansiyonunun azalması
• Bilateral evre 2-4 sakroiliitis
• Tek taraflı evre 3-4 sakroiliitis
• Kesin AS: 4. veya 5. Madde + 1 klinik kriter

2.2.10. Ayırıcı Tanı: AS bel ağrısına veya periferik eklem tutulumuna neden olabilen pek çok hastalık ile karışabilmektedir. Bunlardan bazıları lomber disk hastalığı, lomber spondiloz, psöriatik artrit, reaktif artrit, diffüz idiyopatik skeletal hiperostoz olarak sayılabilir.

2.2.11. Görüntüleme: Radyografik değerlendirmeler tanı koymada en yardımcı yöntemlerdir.⁸⁵

Aksiyel Tutulum: AS'nin tipik radyolojik bulguları omurga yapılarında ve sakroiliak eklemlerde görülür.

Bu lezyonlar subkondral kemikte bulanıklaşma, sakroiliak kemik kenarlarında erozyon gelişimi ve skleroz artışı (yalancı genişleme), daralma ve sonuç olarak füzyon olarak sayılabilir. Erozyonlar erken dönemde iliak tarafta ve üçte bir alt kısımda görülmektedir (sinovyumla kaplı olduğu için).

AS radyolojik bulguları özellikle anulus fibrozusda olan entezise bağlıdır. Erken radyolojik bulgular vertebral cisimciklerin superior ve inferior kenarlarında olan erozyonlar nedeniyle kareleşme, normal konkav kontürün kaybı şeklindedir. Vertebral entezislerde bu inflamatuvar lezyonlar vertebral cisimciklerin üst ve alt kenarlarında skleroz ile sonuçlanabilir. Bunlara parlak köşeler, Romanus lezyonu adı verilir. Anulus fibrozus ossifikasyonu radyolojik olarak sindesmofit görünümüne yol açmaktadır. AS'de genellikle marjinal sindesmofitler görülmektedir. Zamanla köprüleşen sindesmofitler birleşerek bambu omurgaya yol açmaktadır.

AS ile ilişkili spinal hastalık bilateral simetrik sakroiliit, ascending spondilit ve marjinal sindesmofitler ile karakterizedir.

AS'de genellikle yıllar içinde bilateral, simetrik, progresif sakroiliit gelişmektedir. Sakroiliit genellikle çift taraflıdır ve erken bulgulardan birisidir. Erken dönemde kırıkdağ, sinoviya ve subkondral kemiğin rezorpsiyonu ile eklem aralığında bulanıklaşma, subkondral kemiğin rezorpsiyonu ile eklem aralığında genişleme görülür. Bu görüntüyü, önce kırıkdağın 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 gelişir. Sakroiliak eklemlerde tam kemik ankilozu oluşabilir.

Sakroiliit tanısı için öncelikle ön-arka pelvis grafisi istenir, ancak pelvisin normalde var olan öne eğimi sakroiliak eklem tam olarak görüntülenmesini engelleyebileceği için her zaman yeterli olmayabilir. Bu nedenle şüpheli durumlarda pelvisin frontal düzlemlerle 30°lik açı ile görüntülediği Ferguson grafisi ve sakroiliak eklemlerin oblik grafileri değerlendirilmelidir.⁸⁶

Nadiren atlantookspital subluksasyon gelişebilir. Klinik durumu iyi olan bir hastada ani gelişen bir ağrının ortaya çıkması spinal kırığı düşündürmelidir.

Direkt grafide bir bulgu saptanamazsa kemik sintigrafisinde lokal aktivite artışı bu tanıyı destekleyebilir. Yeni ortaya çıkan şiddetli, lokalize edilebilen omurga ağrısında Anderson lezyonu olarak adlandırılan steril spondilodiskit de düşünölmelidir. Grafide disk aralığında azalma ve düzensiz dansite artışı, komşu omurlardan birinde destrüktif lezyon beklenen bulgulardır.⁸⁷

Periferik Tutulum: Entezitis bulgusu olarak ligaman ve tendon yapışma noktalarında kemik erozyonları ve saçaklanma gözlenir. İliak krest, iskiak tüberostaz, femur trokanter gibi çeşitli entezis bölgeleri görölebilmektedir. Nadiren simfizis pubisde erozif değışiklikler görölebilmektedir.

Özellikle uzun süreli AS'de spinal osteoporoz sıklıkla görölür. Osteoporoz sıklıkla immobilitate ve/veya lokal sitokin salınımından kaynaklanmaktadır.

Periferik entezitis sonucu, özellikle aşil ve plantar fasya insersiyö bölgesinde, radyolojik olarak erozyon, periostal yeni kemik formasyonu ve ossifikasyon görölebilmektedir.

Periferik eklem tutulumu en sık kalça, omuzlar da görölür. Simetrik eklem aralığı daralması, kistik, erozif değışiklikler ve osteopeni olmadan subkondral skleroz görölebilir. Total kalça replasmanı sonrası heterotropik ossifikasyon görölebilmektedir. Nadiren periferik eklemler ankiloza gidebilir.⁸⁵

MRG ve CT (Komputerize Tomografi): Sakroiliak eklemler ve periferik eklemlerin CT veya MR ile görüntülenmesi standart radyografide saptanamayan erken sakroiliit, erozyonlar ve entezitisi gösterebilir. Konvansiyonel düz pelvik radyografi günümüzde, inflamatuvar bel ağrısı olan hastalarda sakroiliak eklemlerin değeriendirilmesi için ilk gereçtir. Ancak bu tekniğin sakroiliak inflamasyonun erken evrelerinde duyarlılığı yoktur. Böyle olgularda intravenöz gadolinyum enjeksiyonu sonrası T1 ağırlıklı sekans ile elde edilen dinamik MRG, sakroiliitin erken evrelerini gösterebilir.⁸⁸

STIR (Short tau inversion recovery) sekansları gibi yağ doyurucu teknikler kas iskelet sisteminin AS ile ilişkili inflamatuvar durumlarında sık görölen bir bulgu olan kemik iliği ödemiini saptamada çok duyarlıdır. Ayrıca bu teknikler entezis bölgelerindeki inflamasyonu göstermede de duyarlıdır.

Spinal inflamasyon ilk olarak konvansiyonel radyografi ile değerlendirilir. Kare vertebra, parlak köşeler (Romanus lezyonu), spondilodiskitis (Anderson lezyonu), kısmi veya tam füzyonla birlikte olan sindesmofitler AS'nin tipik radyografik özellikleridir. Erken spinal inflamasyon konvansiyonel radyografi ile değerlendirilemez ama MRG ile daha iyi görsel hale gelebilir. Erozyonlar ve ankiloz gibi kemik değişikliklerini saptamakta BT'nin genelde MRG'ye üstün olduğu kabul edilir, ancak kırıkdağın görüntülenmesinde MRG daha iyidir ve dinamik ölçümlere olanak sağlar.^{89,90}

Doppler US: Aktif entezisleri gösterebilir.

2.2.12. Tedavi:

1. Nonfarmakolojik tedavi: Fiziksel tedavi ve egzersiz programları halen tedavi planının temel parçalarından birisi olmaya devam etmektedir. Egzersiz programı postural eğitimi içerecek şekilde düzenlenmelidir. Spinal ekstansiyon ve derin solunum egzersizleri, spinal mobilite, dik postür ve göğüs ekspansiyonunu artırmaya yönelik yapılmalıdır. Sert yatak ve ince yastıkta yatmak torasik kifoz gelişimini azaltmaya yönelik önerilmelidir.

Su tedavisi ve yüzme, mobilite ve kondisyon için en iyi aktivitelerdendir.

2. Farmakolojik tedavi: Geleneksel terapötik rejimler hastalığın belirti ve bulgularını kontrol altına almakta genellikle yetersiz kalmış ve hastalığın progresyonunu durdurmakta başarısız olmuştur. Bununla birlikte TNF- α gibi merkezi inflamatuvar sitokinleri bloke eden biyolojik ajanların gelişi ile AS tedavisine bakış değişmiştir.

Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç (NSAİD): Genel olarak NSAİD ilaçlar AS'li hastalarda oldukça faydalıdır. NSAİD'lara iyi cevap SpA'lerde tanısal kriter olarak tanımlanmıştır. Bu ilaçlara cevapsızlık durumu kötü prognozu gösterir.

Hastalık semptomlarını iyileştirirler. İndometazin diğer NSAİD'lardan daha etkili olabilir, fakat bu tam olarak kanıtlanmamıştır. Hastalık progresyonunu etkilemezler. Sadece DMARD'lar hastalık progresyonunu azaltabilir.⁹¹

NSAİD tam antiinflamatuvar dozda verilmelidir. Devamlı tedavi sonucunda AS'de radyolojik progresyonda azalma saptandığı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu konuda çelişkili görüşler mevcuttur.

Kortikosteroidler (KS): Hastalık sürecini etkilememekle birlikte sistemik KS'ler kısa süreli semptom kontrolünde kullanılabilirler. Lokal steroid enjeksiyonu sakroiliit, periferik entezit ve artritte kullanılabilir. Sistemik steroidler RA'dakinden daha az işe yarar.

Hastalığı modifiye edici ilaçlar (DMARD):

1. Sentetik DMARD'lar:

Sülfasalazin (SSZ): Hastalık modifiye edici ilaçlar içerisinde en çok kullanılanlardan birisi sülfasalazindir. Özellikle periferik tutulumda etkilidir. Spinal tutulumu etkisi gösterilmemiştir. Döküntü, bulantı, ishal ve nadiren agranulositoz gibi yan etkiler nadir olarak görülebilir.⁹²

Metotreksat (MTX): Ankilozan spondilitte MTX kullanımıyla ilgili yapılan çalışmalarda aksiyel iskelete etkisinin olmadığı; periferik eklem hastalığında ise etkisi konusunda yeterli delil olmadığı gösterilmiştir.⁹²

Leflunomid (LFN): AS'de LFN aksiyel bulgular için etkili değildir, fakat periferik artritli hastalarda kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda etkinliği gösterilememiştir.⁹³

2. Biyolojik ajanlar:

TNF Antagonistleri: FDA (Amerikan besin ve ilaç birliği) tarafından AS tedavisinde desteklenen ajanlar Etanercept, İnfliksimab, Adalimumab ve Golimumab olarak sayılabilir. Bu ajanların etkisi birkaç ayda başlar. Takiplerde MRG grafilerde spinal inflamasyonda azalma saptanabilir.

Enjeksiyon yeri ve infüzyon reaksiyonu, bakteriyel, mantar infeksiyonları ve latent tüberküloz aktivasyonu gibi yan etkiler görülebilir.

Özellikle RA hastalarında TNF antagonistlerinin sıklıkla lenfoma ve nonmelanom cilt kanserleri olmak üzere çeşitli malignitelerde artışa sebep olduğu görülmüştür. AS' li hastalarda malignite artışı gözlenmemiştir.

TNF antagonistleri aktif hepatitte reaktivasyon nedeniyle verilmemelidir. Kronik hepatitte güvenle kullanılabilir. Lupus benzeri sendrom gibi otoimmün sendromlara yol açabilir. ANA pozitifliği görülebilir. Demiyelinizan hastalıklar nadiren rapor edilmiştir. Bu nedenle MS gibi demiyelinizan hastalıklarda kullanılmamalıdır. Psöriatik cilt lezyonları gelişebilmektedir.^{94,95}

Anakinra, rekombinant IL1 R antagonisti, başarılı bir tedavi rejimi olabilir.

Cerrahi Tedavi: Spinal deformiteleri veya hasarlı periferik eklemleri düzeltmek için nadiren gerek duyulur. Vertebral osteotomi spinal deformiteleri düzeltmek için uygulanabilir fakat nörolojik komplikasyon gelişme riski vardır. Hastalar daha sık olarak kalça ve nadiren omuz replasmanına gerek duyabilirler.

2.3. HEPATİT VİRUSLARI:

Virüslerin sebep olduğu karaciğer (KC) hücre nekrozu ile seyreden, bulaşıcı karaciğer infeksiyonları, viral hepatit olarak tanımlanmaktadır. En sık infeksiyon etkenleri, hepatit virüsleridir. Bunların HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HGV, non A-G virüsler olarak sıralanabilir. Bunun yanında ebstein barr virüs, cytomegalovirüs, herpes simplex virüs, varicella-zoster virüs, coxsackie B virüs, adenovirüsler, rubella virüsü, rubeola virüsü, kabakulak virüsleri de hepatit yapabilir.

Tüm hepatit virüsleri, KC tutulumu dışında pek çok bulgularla karşımıza gelebilir. Biz burada toplumumuzda sık görülen iki viral hepatit etkeninden söz edeceğiz.

2.3.1. HEPATİT B VİRÜSÜ (HBV):

HBV çift sarmallı hepadnavirüs grubuna ait bir DNA virüsüdür.^{96,97,98,99} B viral hepatiti gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere önemli bir dünya sağlık

sorunudur. Toplam dünya nüfusunun üçte birinin HBV ile infekte olduğu tahmin edilmektedir. HBV taşıyıcılık oranı %1–20 arasında değişmektedir. Oniki yaş altında prevalans en az saptanmaktadır. Seksüel temas ile ilişki nedeniyle oniki yaş üzerinde sıklık artmaktadır.¹⁰⁰

2.3.1.1. Risk faktörleri:

- İlk ilişkiye girme yaşı,
- Seksüel partner sayısı,
- Siyak ırk,
- Kokain kullanımı,
- Boşanmış veya ayrı olmak,
- Düşük eğitim düzeyi, olarak sıralanabilir.

Ülkelerarası varyasyon, geçiş şekline ve hastanın infeksiyonu aldığı yaşa göre değişir. Perinatal geçişin dominant geçiş şekli olduğu ülkelerde yüksek sıklıkta HBV infeksiyonuna rastlanmaktadır (%10–20).

Ne kadar erken yaşta HBV'ne maruz kalınırsa o kadar yüksek oranda kronik HBV infeksiyonu gelişmektedir.

Yaklaşık yılda 250.000'de bir kişi HBV infeksiyonuna bağlı ölmektedir. Devam eden aşılama programları B viral hepatiti sıklığını azaltmada ümit vaat etmektedir.

2.3.1.2. Bulaş: HBV kan yolu ve cinsel yolla geçmektedir. Perinatal geçiş de bildirilmiştir.

2.3.1.3. Klinik: Bu infeksiyon viral-konak ilişkisine bağlı olarak ya akut semptomatik hastalık ya da asemptomatik hastalık olarak sonuçlanabilmektedir. Hastalar HBV'ye karşı bağışıklık geliştirebilir ya da kronik taşıyıcı olabilirler. Hastalığın devamında siroz ve hepatoselüler karsinom gelişebilmektedir.^{100,101,102,103} Antiviral tedaviye hastaların üçte birinde yanıt alınırken seçilmiş vakalarda KC transplantasyonu tek tedavi olarak görülmektedir.¹⁰³

2.3.1.4. Patofizyoloji: HBV çift sarmallı hepadnavirüs grubuna ait bir DNA virüsüdür. Yüksek sıcaklığa dayanıklı bir zarf ile çevrilidir. HBV -20 derecede 15 yıl, -80 derecede 24 ay, oda sıcaklığında 6 ay, 44 derecede 7 gün canlı kalabilmektedir.

Viral genom çift sarmallı, 3.2 KB DNA 'dan oluşmaktadır.

İçeriğinde: S, yüzey veya zarf geni, viral zarfı kodlamaktadır.

C, kor geni: kor ve e antijenini kodlamaktadır. Kor proteini viral DNA'yı çevreleyen proteindir. E antijeni viral replikasyonun belirtecidir. Viral replikasyonun en iyi indikatörü serumdaki HBV-DNA'dır.

PCR teknikleri serumda viral genomu tespit etmede kullanılmaktadır.

X geni: Transkripsiyonda transaktivatör olarak görev alan x proteinlerini kodlamaktadır. Bu sayede viral replikasyona yardım etmektedir. Bu transaktivatörlerin karsinogenezde rol aldığı delillerce desteklenmektedir.

P geni: Polimeraz genlerinden oluşmaktadır.

HBs Ag'ne karşı antikor üretimi HBV enfeksiyonuna karşı immünite geliştiren veya aşılanan kişilerde saptanabilmektedir. HBc Ag'ne karşı antikor daha önce hepatit B virüsüne maruz kalımını göstermektedir. Ig M subtipi akut enfeksiyonu veya reaktivasyonu gösterirken; IgG subtipi kronik enfeksiyonu göstermektedir. HBe Ag'ne karşı antikorlar nonreplikatif durumun destekleyicisidir.

HBV patogenez ve klinik özellikleri virüs ve konak immün sistemi arası ilişkiye bağlıdır. Bozuk immün reaksiyon veya kısmi toleran immün yanıt sonucunda kronik hepatit gelişmektedir. ^{104,105,106,107}

Tablo 3: B viral hepatit döngüsü evreleri:

1. Evre: (immün tolerans evresi)	Sağlıklı bireylerde bu süre 2–4 haftadır ve inkübasyon periyodu olarak bilinmektedir.
2. Evre: (inflamatuvar reaksiyon evresi)	HBe Ag ve HBV DNA bu dönemde tespit edilebilir. Akut infeksiyonda bu evre 3–4 hafta sürer (semptomatik dönem).
3. Evre	Konak bu evrede infekte hepatositleri ve HBV'yi hedefler. HBe Ab saptanabilir.
	HBV-DNA düzeyi düşüktür, aminotransferazlar referans aralıktadır.
	HBs Ag hala pozitifdir.
4. Evre:	Virüs saptanamaz ve viral antijenlere karşı çeşitli antikorlar üretilir.

Viral DNA'ya ait sekiz farklı genotip saptanabilir. Tedaviye en istenmeyen yanıtlar genotip C ile infekte hastalarda görülür.

2.3.1.5. Klinik:

1. Akut faz: 1–6 aylık inkübasyon periyodu görülür.

Anikterik hepatit: Hastalığın ilk ortaya çıkış formudur. Hastaların çoğu asemptomatiktir. Kronik HBV infeksiyonu gelişmesi daha sık görülür.

İkterik hepatit: Serum hastalığı benzeri prodromal periyod görülür. Hastalar çoğunlukla semptomatiktir: İştahsızlık, bulantı, kusma, düşük dereceli ateş, miyalji, yorgunluk, tat ve koku duyusunda bozulma, epigastrik rahatsızlık hissi, görülebilir.

2. Hiperakut, akut ve subakut hepatit: Hepatik ensefalopati, somnolans, uyku bozukluğu, mental konfüzyon, koma görülebilir.

3. Kronik hepatit: Hastaları sağlıklı taşıyıcı olabilecekleri gibi kronik aktif hepatit geliştirebilirler. Yorgunluk, iştahsızlık, bulantı, sağ üst kadranda rahatsızlık hissi hepatik dekompensasyon, görülebilir.¹⁰⁸

2.3.1.6. Fizik Muayene: Fizik muayene bulguları hastalığın evresine göre hafif tablodan hepatik dekompensasyona kadar değişebilir.

Akut hepatit: Düşük dereceli ateş, sarılık, hepatomegali, splenomegali, palmar eritem, spider nevi, kronik hepatit, palmar eritem, spider anjiom, siroz, asit, sarılık, varisiyel kanama, periferik ödem, jinekomasti, testiküler atrofi, abdominal kollateral venler (kaput medusa), görülebilir.

2.3.1.7. Laboratuvar:

Akut Hepatit: ALT ve AST seviyelerinde yükselme (1000–2000 IU/ml), ALP'de yükselme, albumin seviyesinde düşme, demir seviyesinde yükselme, anemi, lökopeni, lenfositoz, ESR yüksekliği, PT (protrombin zamanı)'de uzama görülebilir.

HBs Ag (hepatit B yüzey antijen), HBe Ag (hepatit B enfektivite antijeni) ilk ortaya çıkan markırlardır. Bunu anti Hbc Ab (hepatit B kor antikor) izler.

Kronik İnaktif Hepatit: Sağlıklı taşıyıcılar serumlarında AST ve ALT ve infektiviteyi gösteren markırlar (HBe Ag, HBV-DNA) negatif iken; HBs Ag, HBc Ab, HBe Ab pozitifdir.

Kronik Aktif Hepatit: ALT ve AST seviyelerinde yükselme, KC sentez fonksiyonunun bozukluğunun belirteçleri (albuminde azalma, bilirubinde artış, uzamış PT) HBV-DNA yüksekliği, HBs Ag, HBc Ab IgM veya IgG serumda tespit edilebilir.

Tiroid antikoları gibi dokuya spesifik antikorla, anti düz kas, anti nükleer antikorlar gibi dokuya nonspesifik antikorlar pozitif olabilir. Hafif düzeylerde serumda RF pozitiflik sıklıkla saptanır.

Siroz: Albuminde azalma, bilirubinde artış, uzamış PT, lökopeni, trombositopeni, AST, ALT, ALP, GGT yüksekliği saptanabilir.¹⁰⁹

2.3.1.8. Görüntüleme Yöntemleri:

Abdominal USG, CT veya MRG: Biliyer tıkanıklığı dışlamaya yardım amaçlı kullanılabilir. Sirozda Abdominal USG'de KC'de kaba ekojenite, nodüler görünüm ve portal hipertansiyon (varis, splenomegali, asit, plevral effüzyon) saptanabilir.

2.3.1.9. Prosedürler: KC Biyopsisi: Perkütanöz veya laparoskopik yolla, hastalık ciddiyetini değerlendirmek için yapılabilir.

2.3.1.10 Histolojik Bulgular: Dejeneratif ve rejeneratif hepatoselüler değişiklikler, inflamasyon ve nekroz görülebilir. Buzlu cam görünümlü hücreler hastaların %50-75'inde görülebilir. Gram boyamada HBs Ag pozitif olarak saptanır.

Kronik HBV hastalarında KC hasarı inflamasyon komponentine göre derecelendirme sistemi geliştirilmiştir. KC hasarı fibrozis komponentine göre evrelendirme sistemi geliştirilmiştir.

2.3.1.11. Tedavi: Kronik HBV enfeksiyonu belirteçleri olan hastalara tedavi önerilmektedir (yüksek transaminaz seviyeleri, pozitif HBV-DNA ve HBe Ag gibi).

Dünya genelinde tedavide: İnterferon α 5 milyon U/gün veya 10 milyon U/gün haftada 3 kez sbk uygulama, Lamivudin 100 mg /gün (IFN tedavisine yanıt vermeyen hastalarda), telbivudine, adefovir, tenofovir, entecavir kabul gören ana ilaçlardır.

Yeni gelişen ilaçlar: adefovir dipivoksil, clevudin ve aşılama.

HBe Ag ve HBV-DNA kanında ölçülemeyecek düzeyde olan hastalarda klinik iyileşme görülmektedir.

KC transplantasyonuna aday hastalar dikkatle seçilmelidir. Tedavi öncesi ve sonrasında antiviral tedavi (adefovir, entecavir, tenofoviril, lamivudin) ve hepatit

B immünglobulin (HBIG) başlanması viral supresyon ve rekürrensini önlenmesi için önem taşımaktadır.¹⁰⁸

Takip: Ayaktan Takip: İnaktif taşıyıcılar, kronik aktif hepatit hastaları ve sirozlu hastalar rutin olarak poliklinik takibine alınmalıdırlar.

Yatarak bakım: Fulminan KC yetmezliği ve akut HBV kliniği olan hastaların yatarak takip ve tedavileri yapılmalıdır.¹⁰⁸

2.3.1.12. Aşı: HBV aşısının 3 dozu ile hastaların %95'inde HBs Ab düzeyi 10 milyon IU/ml seviyesinin üzerine çıkarılabilmektedir.

HBV ile infekte anneden doğan bebeklere hem aşılama hem de immünglobin tedavisi verilmelidir. HBV ile infekte hastadan iğne ile batma kazası geçiren kişilere de hem aşılama hem de immünglobin tedavisi başlamalı ve takibe alınmalıdır.

2. 3.1.13. Komplikasyonlar ve Ekstrahepatik Bulgular:

Glomerulonefrit(GM): HBV ile ilgili en sık saptanan GM tipi membranöz glomerulonefrittir. Özgeçmişinde kronik KC hastalığı kliniği ve biyokimyasında KC hastalığı bulgusu olmayan kişilerde GM saptanabilir. KC biyopsisi yapıldığında kronik hepatit bulguları ortaya çıkar. Serolojik markırlar sıklıkla pozitifdir ve C3 ve C4 düzeyleri düşüktür.

GM gelişimi ve HBV infeksiyonu ilişkisini ortaya koymada; HBV antijenlerinin immünglobin oluşturmak için tetikleyici rol oynadıkları şeklinde bir açıklama olasıdır. Bu immunkompleksler glomerüler kapiller bazal membranda irregüler depozitler olarak saptanabilir.¹¹⁰

PAN: Orta ve küçük çaplı damarları tutan bir vaskülitir. HBV uzun yıllardır PAN'ın etiolojisinde sorumlu tutulmaktadır. HBs Ag'nin hastaların serum ve damar duvarlarında saptanması sonucu arterit ve HBV arasındaki ilişki ilk olarak ortaya konmuştur. Bunun yanında HBV parametreleri negatif pek çok PAN hastası vardır.

PAN'ın patogenezi hala tam açıklanamamıştır. HBs Ag, immunglobin ve kompleman içeren immünkompleksler dolaşımında ve etkilenen damar duvarlarında gösterilmiştir. Bu PAN in tetikleyicisi olabilir.¹¹⁰

PAN kliniği KVS (hipertansiyon, perikardit ve kalp yetmezliği), renal (hematüri, proteinüri, böbrek yetmezliği), GİS (karın ağrısı, mezenterik vaskülit), kas-iskelet (artalji, artrit), nörolojik (mononöritis) ve dermatolojik (döküntü) sistemlerini içerir.

PAN'ın kliniğinde %50 sıklıkla simetrik poliartrit saptanmaktadır. Serumda HBs Ag %40 oranında saptanırken HBs Ab nadiren saptanır. Serum ve sinovyal sıvıdaki kompleman düzeyi normaldir. İmmünkompleksler HBs Ag ve HBs Ab içermektedir.^{110,111,112}

Cilt Bulguları: Özellikle bayanlarda cilt bulguları daha sık görülme eğilimindedir. Epizodik, palpabl ve bazen kaşıntılı makülopapuler döküntü şeklindedir. Geçici oldukları halde deride renk değişikliği bırakırlar. Papüler akrodermatit, gionotticrosti sendromu olarak da bilinir. Özellikle çocuklarda HBV akut infeksiyonunda görülür.¹¹³

Kardiyopulmoner Bulgular: Plevral effüzyon, miyokardit, perikardit, aritmi gelişebilir.

HBV ve romatizmal bulgular:

Eklem ve kas bulguları: HBV viral artritlerin %20-25'ini oluşturmaktadır. HBV artritü üç klinik şekilde karşımıza çıkabilir. İlki geçici, simetrik, romatoid benzeri artrittir. Kliniğinde özellikle el ve diz eklemünde gezici, simetrik artrit görülebilir. Sabah tutukluğu ve eklem şişliği eşlik edebilir. Artrit ile döküntü sarılık ortaya çıkmadan günler haftalar önce ortaya çıkabilir ve sarılık geriledikten haftalar sonra bile devam edebilir. İkincisi kronik aktif hepatit veya kronik HBV hastalarında rekürren poliartralji veya poliartrit kliniğidir. Üçüncüsü HBs Ag pozitif olanlarda görülen poliartrittir.

Akut HBV artritü: 1843'de Robert Graves kitabında "eklemlerinde inflamasyon gelişen hasta sarılıkla birlikte KC hepatiti atağı geçirecek ve bunu ürtiker takip edecek" şeklinde hepatit ve artrit arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır.

O zamandan beri hepatiti ikterik fazı öncesi %1–40 sıklıkta görülen, geçici karakterde eklemlerde rahatsızlık hissi olarak tariflemişlerdir. Dixon ve ark.'ları serum hastalığına benzer hastalık olarak bu sendromu tanımlanmışlardır. Semptomlar genellikle akut başlangıçlı ve düşük dereceli ateş, gezici veya aditif karakterde simetrik poliartrit, sabah tutukluğu ve diğer sistemik yakınmaları içermektedir. Sıklıkla tutulan eklemler diz ve elin küçük eklemleridir. Bilinmeyen bir nedenle ayak eklemleri korunmaktadır, fakat hemen hemen her periferik eklem artralji veya artrit şeklinde tutulabilir. Vakaların yaklaşık yarısında cilt döküntüsü eklem bulgularıyla veya takiben ortaya çıkabilir. Genellikle ürtikeryal olarak tariflenirse de eritematöz, makulopapüler veya peteşiyal karakterde olabilir.

Bu sendrom birkaç gün veya birkaç ay sürebilir. Yapılan geniş çaplı çalışmalarda ortalama süre 20 gün olarak tanımlanmıştır. Hastaların %40'ında sarılık gelişirken büyük çoğunluğu anikterik seyir gösterir. Sarılık genellikle artrit başlangıcından 2 veya 4 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Semptomlar sarılığın ortaya çıkması ile geriler ve salisilat tedavisine yanıt verir.^{109,114}

Artrit epizodları uzadıkça klinik tablo RA'ya daha çok benzemektedir. Nadiren klinik olarak sarılık ortaya çıkana ve KC fonksiyon testlerindeki anormallik saptanana kadar RA tanısı yanlışlıkla konulabilmektedir. Bazı vakalarda romatoid nodüle benzeyen nodül tespit edilmiştir; fakat takiplerde bu nodüle rastlanmamıştır. Tipik olarak artrit ve döküntü sarılık ortaya çıkınca gerilemektedir; bununla birlikte bu klinik tablolar bir arada görülebilir.^{115,116}

Genellikle hastaların çoğu erken viral hepatitin yorgunluk, boğaz ağrısı, iştahsızlık, bulantı gibi nonspesifik bulgularından yakınır. Fakat yapılan çalışmalarda görülmüştür ki hastayı en çok hastaneye getiren yakınmalar eklem tulumu ve döküntüdür.

KC enzim testlerindeki anormallik dışında ayırıcı bir laboratuvar testi yoktur. Radyoimmünassay tekniği (RIA) kullanılarak serumda HBs Ag veya HBs Ab saptanmaktadır.

Tipik döküntü ve poliartrit kliniği ile gelen hasta sinovyal sıvı veya serumlarında HBs Ag veya HBs Ab saptanmayan vakalar görülmüştür. Bu bulgular hepatit A'nın tipik romatizmal prodromu yapabileceğini desteklemektedir. Viral artrit vakalarının %10–14 'ünde HAV infeksiyonu saptanmıştır. Geçiş yolu genellikle fekal oral yoldur. Bununla birlikte HBV viral hepatitinde ikterik veya postikterik fazda her iki serum parametresinin negatif olduğu bir pencere dönemi görülmektedir. Bununla birlikte infeksiyöz hepatit yapan diğer etkenler göz önüne alındığında HBs Ag pencere döneminde tanı klinik zemine dayanarak konulabilir. Bununla birlikte HBV non-parenteral geçiş yolları da olduğunu göz önünde bulundurarak HAV ve HBV viral hepatiti birlikte görülebileceğini de unutmamak gerekir.^{109,115}

Yapılan çalışmalarda serum HBs Ag ile kompleman düzeyleri arasında ters ilişki saptanmıştır. Akut hastalıkta düşük serum kompleman düzeyleri, HBs Ag pozitifliği ve HBs Ab yokluğu bu sendromun serum hastalığına benzetilmesine neden olmuştur. Cilt veya eklem bulguları olmayan viral hepatit hastalarında serum kompleman düzeyleri normal veya yükselmiş olarak saptanmıştır. Bu ters ilişkiden yola çıkarak HBs Ag içeren immünkomplekslerin sinovyumda birikiminin eklem semptomlarından sorumlu olduğu kuvvetle desteklenmektedir. Serum ve sinovyal sıvı örneklerinde akut fazda HBs Ag ve immünkompleks içeren kryopresipitatların saptanması hastalığın immünkompleks patogenezi desteklemektedir.

Artriti olmayan hastalardaki kryopresipitatlarda daha az oranda immünglobin ve HBs Ag içerdiği görülmüştür. Kronik aktif ve akut hepatit hastalarında artrit kliniği ile geldiklerinde immünkompleksler HBs Ag, IgG, Ig M, IgA, C3, C4, C5 içermektedir. İyileşme döneminde serumda HBs Ag azalırken antikor düzeyi artış göstermektedir.

Sinovyal biyopsi örneklerinin ışık mikroskobu ile inceleme sonuçlarında hafif hücresel proliferasyon, vasküler konjesyon ve nadir lenfositler görülmüştür. Elektron mikroskobu ile incelendiğinde bazı endotel hücrelerin çekirdeklerinde 200-250 angstrom büyüklüğünde yuvarlak cisimcikler ve endotel hücre sitoplazmalarında küçük partiküller saptanmıştır. Bu partiküller KC

hücrelerindeki partiküllerle aynıdır ve Avustralya antijeni, HBs Ag, olarak bilinmektedir.¹¹⁷ Buradan yola çıkarak HBs Ag'nin sinovyuma direk invazyon veya immünkompleks olarak ulaştığı desteklenmektedir.

Kronik aktif hepatit ile ilişkili eklem bulguları: Bu dönemde kronik veya rekürren hepatit antijenemisi ile ilişkili olarak eklemde yakınmalar ve nadiren döküntü saptanabilmektedir. Eklem semptomları geçici karakterde, asimetrik artralji veya artrit ile karakterizedir. Geçici olması nedeniyle daha az araştırma yapılmıştır. Bu dönemde hasta serumda HBs Ag saptanırken antikor saptanmaz. Yapılan sinovyal biyopsi örneklerinde akut hepatit kliniğindeki hastalardakine benzer şekilde 200 angstrom büyüklüğünde partiküllere rastlanmıştır. Serumda kompleman düzeyi azaldığı görülmüştür. Bu hastalığın patogenezinde de immünkompleks oluşumunu destekleyecek deliller saptanmıştır.

HBV'nin bir hastada hangi klinik tablonun oluşacağı neye bağlıdır? Aynı virüs infeksiyonu neden farklı klinik tablolara yol açmaktadır? Cevap büyük ihtimalle konak ve virüs arasındaki immün yanıtla bağlıdır.¹¹⁶ İmmünkomplekslerin büyüklük ve kompozisyonu fenotipik presentasyonu belirlemektedir.

2.3.2. HEPATİT C VİRUSU (HCV):

HCV flaviviridea ailesine ait tek sarmalli bir RNA virüsüdür. HCV parenteral yolla geçen non-A, non -B hepatitlerinin birincil etiyolojik ajanıdır. Altı major genotipi vardır. En sık görüleni 1b'dir.

Dünyada HCV infeksiyonu prevalansının yaklaşık %2.2–3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Bu da dünyada yaklaşık 130 ila 170 milyon kişinin anti-HCV pozitif olduğunu gösterir.

2.3.2.1. Bulaş: En sık bulaş yolu kan transfüzyonu olmak üzere parenteral yoldur.

HCV bulaş için başlıca risk faktörleri:

- Kan ve kan ürünleri transfüzyonu,
- İnfekte donörden solid organ transfüzyonu,

- Damaryolu uyuyturucu kullanımı,
- Güvenli olmayan terapötik injeksiyonlar,
- İğne batması gibi mesleki perkütan temaslar,
- İnfekte anneden bebeğine bulaş,
- İnfekte partnerle ve çoklu partnerle cinsel ilişki, olarak sıralanabilir.^{118,119}

2.3.2.2. Patogenez: HCV primer olarak sitopatik mekanizmalarla hasar yapar; ancak aynı zamanda immün kaynaklı hasar da söz konusudur. Akut form diğer hepatit virüslerine nazaran daha sessiz olduğundan sitopatik komponent hafif seyredir. HCV'ye bağlı hastalıkların oluşmasında immün cevap en önemli mekanizma olmakla beraber, oksidatif stres, steatoz ve HCV'nin direk onkojenik özellikleri de rol oynayabilir.

2.3.2.3. Laboratuvar: Kanda hiç antijen bulunmadığından HCV tanısı için geliştirilen serolojik testler HCV antijenine karşı gelişen antikoları saptamaya yönelik olmuştur.

HCV'nin moleküler tanısı için anti-HCV antikor testi ve PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) ile HCV-RNA testi kullanılmaktadır. Bazı infekte olan bireylerde anti-HCV antikorlarının saptanamaması (yalancı negatiflik) nedeniyle PCR tekniğinin daha güvenilir olduğu savunulmaktadır. PCR ile viral RNA'yı tespit etme amacına yönelik testler pahalı ve zaman alıcı olduğundan ancak araştırma laboratuvarlarında kullanılmaktadır.

HCV ile ilişkili otoantikorlar: HCV ile infekte bireylerde yüksek sıklıkta nonorgan spesifik antikorlar düşük titrede pozitiflik göstermektedir. Bunlar RF, ANA, antikardiyolipin, P-ANCA (perinükleer- antinötrofil sitoplazmik antikor) ve daha az sıklıkla anti mitokondrial antikor, anti LKM 1(anti liver kidney mikrozomal antikor 1), kryoglobulin ve anti-platelet antikorlar olarak sayılabilir. Ayrıca HCV ile infekte bireylerde anti-SS A (sjögren sendrom antikor A), anti-SS B (sjögren sendrom antikor B) ve anti-nöronal antikorlar saptanmıştır.

Simetrik poliartriti ve RF pozitifliği olan anti-HCV pozitif bir hasta RA tanısı alabilir. Hastaya başlanan immünsüpresif tedavi ajanları var olan HCV enfeksiyonunu ve KC'deki hasarı artırabilir. Buradaki en önemli ayırım CCP antikorları ile yapılabilir. Sjögren ve HCV ilişkili artritte bu antikorlar nadiren kanda saptanır.

İlginç olarak verilen IFN- α tedavisi de otoimmün fenomene yol açarak kanda otoantikor pozitifliğine veya titrasyonda artışa neden olabilir.

2.3.2.4. Klinik: HCV enfeksiyonu hastaların yaklaşık %25'inde sarılıkla seyreden akut hepatit tablosuna yol açabilir. Akut HCV enfeksiyonu virüs alındıktan sonra ortalama 6–7 hafta sonra ortaya çıkar. Akut enfeksiyon geçiren hastaların büyük bir çoğunluğu (%85) persistan enfeksiyon geliştirir. Kronik enfeksiyon geliştirme oranı ise %70 dolaylarındadır. Avrupada kronik KC hastalıklarının %40–60 kadarı HCV enfeksiyonu ile ilgilidir. Kronik hastaların ilk 20 yılda siroz geliştirme riski %10–20 arasındadır. Siroz geliştirenlerde zamanla hepatoselüler karsinom gelişme riski vardır.

HCV bir KC hastalığı etkeni olmanın yanında hematolojik, renal, dermatolojik, romatolojik ve otoimmün pek çok sistemleri de ilgilendiren hastalıklarla ilişkilidir. HCV ile ilişkili romatizmal hastalıklar artralji, artrit, vaskülit, sikka semptomları, mikst kyroglobinemi, fibromiyalji ve raynoud fenomeni olarak sayılabilir. Bunlar arasında en sık görüleni artraljidir.^{120,121,122}

HCV enfeksiyonunda romatizmal semptomlar ile KC hastalığı ve cinsiyet arasında ilişki saptanmamıştır. Artralji, palpable purpura ve sikka sendromu ile kryoglobulin pozitifliği arasında ilişki saptanmıştır.

HCV eklem tutulumu: HCV eklem tutulumu karşımıza iki şekilde gelebilir. Birincisi, daha sık görülen form, el eklemleri gibi küçük eklemlerde simetrik tutulum ile giden RA benzeri formdur. Burada düşük titrede RF pozitifliği saptanabilir. Fakat eklem erozyonları ve subkutan nodül, sabah tutukluğu saptanmaz. Bu bizim için RA'den ayırıcıda önemlidir. Ayrıca RA'da CCP antikorları pozitif iken HCV enfeksiyonunda negatiftir. İkinci form daha nadir görülür. Genellikle mono-oligoartiküler eklemleri tutar.^{123,124}

HCV eklemleri 3 yolla etkilemektedir. Virüsün direk sinovyal dokuya hasarı, sinovial dokuda otoimmün yanıt oluşturmaları ve immün kompleks ile kryoglobulin depozitlerinin birikimi şeklindedir.

2.3.2.5. Ekstrahepatik Bulgular: HCV ile pek çok otoimmün hastalık arasında ilişki saptanmıştır. Kronik viral infeksiyon hem KC hastalığını hem de otoimmün hastalığı indüklemektedir. SLE, sjögren sendromu ve RA arasında yüksek derecede; PAN (poliarteritis nodosa), APA (antifosfolipid antikor) sendromu ve inflamatuvar miyopatiler arasında orta derecede; SS (sistemik skleroz), Wegener sendromu, PMR (polimiyaljiya romatika) AS ve dev hücreli arterit olarak sayılabilir.¹²⁵

HCV ile infekte bireylerde APA sendromu; miyokard infeksiyonu ve intraabdominal tromboz gibi atipik özellikler göstermektedir. SLE ve HCV infeksiyonunda kutanoz bulgular ve anti-ds DNA antikorları daha az sıklıkta görülürken; KC tutulumu, hipokomplemanemi ve kryoglobulinemi daha yüksek sıklıkta görülmektedir. HCV infekte bireylerde PAN benzeri vaskülit birkaç vakada bildirilmiştir.

Sialadenit ve sikka semptomları HCV infeksiyonlu hastalarda sıklıkla görülür. Kronik HCV infeksiyonu sekonder sjögren sendromunun sebeplerinden biri olarak saptanmıştır. Bu hastaların yarısından fazlasında sistemik hastalık ekstraplandüler bulgular gösterirken yarıya yakınında eklem tutulumu görülmektedir. ANA, hipokomplemanemi ve kryoglobulinemi yüksek sıklıkta pozitifdir. %23 oranında SS A veya SS B antikorları pozitif saptanmaktadır. Bu hastalar sıklıkla kadın cinsiyettedir, yüksek oranda ekstraplandüler tutulum ve az sıklıkta KC hastalığı görülmektedir.¹²⁶

Pek çok klinik durumda primer sjögren sendromu ile HCV ile ilişkili sjögren sendromu ayırımı yapmak zordur.

Mikst kryoglobulinemi (MK) küçük ve orta çaplı damar duvarlarında immün kompleks ve kompleman birikimi ile karakterize sistemik bir vaskülitir. Günümüzde MK ile HCV infeksiyonu arasındaki ilişki artık kesin olarak tanımlanmıştır. Kronik HCV'li hastaların serumlarının %54 oranında kryoglobulinler

bulunurken kyropresipitatlarda HCV-RNA ve anti-HCV antikoru saptanmıştır. Fakat dolaşımında mikst kyroglobinleri olan her hastada vaskülit gelişmediği saptanmıştır. Hastalığın patogenezinde HCV'nin B lenfosit serisi üzerindeki etkisi sorumlu tutulmuştur.¹⁰⁹

Fibromiyalji sendromu (FMS) yaygın ağrı ve diffüz hassasiyet ile karakterize multifaktöryel bir bozukluktur. HCV de dahil olmak üzere bazı infeksiyonlar FMS gelişimiyle ilişkilendirilmiştir. FMS'li kişilerde HCV normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur. Her iki hastalıkta da “yorgunluk” asıl yakınmadır. HCV ile infekte bireylerin yaklaşık yarısında yorgunluk yakınması vardır.^{127,128}

2.3.2.6. Aşı: HCV infeksiyonundan korunmada bugün için geliştirilmiş bir aşı yoktur ve hayvan çalışmaları HCV infeksiyonunun koruyucu immünite sağlamadığını göstermiştir. HCV'ye karşı geliştirilmiş Ig'nin koruyucu etkisi yoktur.

2.3.2.7. Tedavi: Günümüzde kronik HCV'nin tedavisinde peginterferon (PEG-IFN) ve ribavirin kombine edilerek uygulanmaktadır. Tedavi süresi viral genotibe göre 24 veya 48 haftadır. Tedaviye yanıt alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST)'ın normale dönmesi (biyokimyasal yanıt), HCV-RNA'nın negatifleşmesi (virolojik yanıt) ve KC'de nekroinflamasyonun azalması (histolojik yanıt)'na bakılarak takip edilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması:

Bu çalışmaya, İnönü Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'na Ocak 2009 ile Şubat 2010 tarihleri arasında başvuran; ACR 1987 kriterlerine göre RA tanısı konulan 101 ve 1984 Modifiye New York kriterlerine⁷⁴ göre AS tanısı konulan 117 hasta alındı. Hasta kayıtları hepatit serolojisi yönünden retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. 18–80 yaş arasındaki kadın ve erkek hastalar
2. ACR 1987 kriterlerine göre RA tanısı veya 1984 Modifiye New York kriterlerine göre AS tanısı alan hastalar

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1. RA ve AS hastalıkları dışında diğer konnektif doku hastalıkları (SLE, PM, Scl, Mikst konnektif doku hastalığı vb...)’nın varlığı
2. Kronik KC hastalığı varlığı
3. Malignite varlığı

4. Lenfoproliferatif hastalık varlığı
5. Uzun süreli damar yolu ilaç kullanım öyküsü olan hastalar
6. Gebe olan hastalar
7. Sık kan transfüzyonu öyküsü olan hastalar

Kontrol grubu olarak polikliniğimize başvuran hasta yakınları seçildi. RA ve AS hastaları için yaş dağılımlarına uygun olarak, sırasıyla 113 ve 94 kişiden oluşan, iki ayrı kontrol grubu oluşturuldu.

Tüm hastaların demografik özellikleri, hastalık süreleri, aldıkları tedavi protokolleri kayıt edildi. Hastalara kas-iskelet sistemi muayenesi yapıldı. Hastalık aktivitesi yönünden akut faz reaktanları (ESR ve CRP) ve RF değerlerine bakıldı. Karaciğer enzimlerinden serum AST ve ALT değerlerine bakıldı.

Çalışma için İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ve hastalardan gönüllü onam formu alındı. Çalışma Helsinki bildirgesi kurallarına göre düzenlendi.

3.2. Viral Parametrelerin Bakılması:

Viral parametrelerden,

1. HBs Ag
2. HBs Ab
3. Anti-HCV, değerlerine bakıldı.

HBs Ag pozitif hasta kayıtlarında,

1. HBe Ag
2. HBe Ab
3. HBc Ag
4. HBc Ab

5. HBV-DNA, sonuçlarına bakıldı.

Anti-HCV pozitif hasta kayıtlarında,

1. HCV-RNA, sonuçlarına bakıldı.

HBs Ag ve Anti-HCV düzeyleri ELISA yöntemi kullanılarak (Architect İ 2000 SR makroelisa) çalışıldı. HBV-DNA ve HCV-RNA ise realtime-PCR yöntemi (Corbett) ile çalışıldı. Her parametredeki pozitiflik oranı RA, AS ve kontrol grupları ile kıyaslandı. Araştırılan viral parametrelerden birindeki pozitiflik hastanın HBV virüsü ile karşılaşması olarak değerlendirildi.

3.3. İstatiksel Analiz:

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

RA ve AS hastalarında ortalama yaş sırasıyla 51.9 ± 12.6 ile 38.4 ± 11.1 değerlerinde idi. RA hastalarının 74'ü (%73.3) kadın, 27'si (% 26.7) erkek idi. AS hastalarının 20'si (%17.1) kadın, 97'si (%82.9) erkek idi. Hastaların demografik özellikleri tablo 4'da belirtildi. Hastaların almakta olduğu tedaviler tablo 5'de, eğitim düzeyleri tablo 6'de gösterildi.

Tablo 4: Hastaların demografik özellikleri:

Hastalık	RA (n=101)	AS (n=117)
Yaş	51.9 ± 12.6	38.4 ± 11.1
Cinsiyet K /E	74/27 (%73.3/26.7)	20/97 (%17.1/82.9)
Boy (cm)	161.1 ± 6.1	169.6 ± 8.1
Ağırlık (kg)	70.3 ± 12.6	71.1 ± 10.1

Tablo 5: Hastaların almakta olduğu tedaviler:

1 (KS, NSAİD)	8 (%7.9)	6 (%5.1)
2 (SSZ)	-	11 (%9.4)
3 (MTX)	19 (%18.8)	-
4 (HQ)	4 (%3.6)	1 (%0.8)
5 (1+2)	10 (%9.9)	17 (14.5)
6 (1+4)	4 (%3.9)	-
7 (1+2+3)	17 (%16.8)	3 (%2.5)
8 (Biyolojik ajan)	18 (%17.8)	51 (%43.5)
9 (diğer)	6 (%5.9)	-

Tablo 6: Hastaların eğitim düzeyi bilgileri:

Hasta grubu	RA (n=101)	AS (n=117)
Okuma yazma bilmiyor	26 (%25.7)	28 (%12.8)
Okuma yazma biliyor	25 (24.8)	32 (%14.7)
İlkokul mezunu	24 (%23.8)	60 (%27.5)
Ortaokul mezunu	14 (%13.9)	43 (%19.7)
Lise ve yüksek okul	4 (%4.0)	23 (%10.6)
Üniversite	8 (%7.9)	32 (%14.7)

RA'lı 2 hasta, AS'li 7 hasta HBs Ag pozitif idi. Pozitiflik oranları sırasıyla %1.9

ve %6 idi. RA'lı 2 hasta; AS'li 2 hastanın HBV-DNA düzeyi kayıtlardan tespit edildi.

RA'lı 1 hasta; AS'li 1 hasta anti-HCV pozitif idi. Pozitiflik oranları sırasıyla %0.9 ve %0.8 idi. RA'lı hastada HCV-RNA 235.000 kopya/ml, AS'li hastada sıfır değerinde idi.

RA ve AS'li hastalardan HBs Ag pozitif olarak saptanan toplam 9 hastanın HBV ile ilgili diğer serolojik parametrelerine bakıldı. RA'lı bir hastada HBe Ab pozitif, HBe Ag negatif, HBc IgG ve HBc IgM negatif tespit edildi. AS'li bir hastada HBe Ag negatif, HBe Ab pozitif, HBc IgG negatif olarak tespit edildi.

Tablo 7: RA ve AS hastalarında diğer viral parametreler:

	HBe Ag	HBe Ab	HBc IgG	HBc Ig M
RA	(-)	(+)	(-)	(-)
AS	(-)	(+)	(-)	Ø

HBs Ag pozitifliği yönünden RA hasta grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında RA'da HBs Ag pozitifliği %1.9 (2/101) iken; kontrol grubunda % 5.3 (6/113) oranında idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 8: HBs Ag pozitifliği (RA hasta grubu)

	RA hasta grubu (n=101)	Kontrol grubu (n=113)	p
HBs Ag pozitifliği	2 (%1.9)	6 (%5.3)	0.282

HBs Ag pozitif olan RA'lı 2 hasta kadındı. Birinci hastada RF değeri pozitif (624.000 IU/ml) ve KC enzimleri normal düzeyde idi. Anti viral tedavi almıyordu. Diğer hastanın RF değeri pozitif (97 IU/ml) ve KC enzimleri normal sınırlardaydı. Anti viral tedavi almıyordu.

RA hasta grubunda HBs Ab pozitifliği %35.6 (36/101) iken; kontrol grubunda %38.9 (44/113) idi. İstatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Tablo 9: HBs Ab pozitifliği (RA hasta grubu)

	RA hasta grubu (n=101)	Kontrol grubu (n=113)	p
HBs Ab pozitifliği	36 (%35.6)	44 (%38.9)	0.671

RA hasta grubunda HBs Ag veya HBs Ab pozitiflik oranı % 37.6 (38/101) idi. RA kontrol grubunda HBs Ag veya HBs Ab pozitiflik oranı %44.2 (50/113) idi. Gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p < 0.05$).

Tablo 10: HBs Ag veya HBs Ab pozitifliği (RA hasta grubu):

	RA hasta grubu (n=101)	Kontrol grubu (n=113)	p
HBs Ag veya HBs Ab pozitifliği	38 (%37.6)	50 (%44.2)	0.400

RA hasta grubu HCV serolojisi yönünden incelendiğinde; anti-HCV pozitiflik oranı RA hasta grubunda %0.9 (1/101) iken, kontrol grubunda %1.8 (2/113) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 11: Anti-HCV pozitifliği (RA hasta grubu):

	RA hasta grubu (n=101)	Kontrol grubu (n=113)	p
Anti-HCV pozitiflik	1 (%0.9)	2 (%1.8)	0.100

Anti-HCV pozitif RA hastası 54 yaşında kadındı. KC enzimleri normal düzeyde idi. Tedavi öncesi bakılan ilk viral yük değeri 235.000 kopya/ml idi. Hasta antiromatizmal ilaç olarak düşük doz metilprednizolon ve antiviral tedavi olarak IFN ve Lamivudin tedavisi almaktaydı. Takiplerinde HCV-RNA düzeyinde azalma görüldü (14.000 kopya/ml). Hastanın KC enzimlerinde dönem dönem artışlar saptandı. Klinik olarak aktif artrit saptanması üzerine almakta olduğu düşük doz steroid tedavisine, HQ tedavisi eklendi.

AS hasta grubunda HBs Ag pozitiflik oranı %6 (7/117) idi. AS kontrol grubunda HBs Ag pozitiflik oranı %2.1 (2/94) idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 12: HBs Ag pozitifliği (AS hasta grubu):

	AS hasta grubu (n=117)	Kontrol grubu (n=94)	p
HBs Ag pozitifliği	7 (%6)	2 (%2.1)	0.512

AS hasta grubunda HBs Ab pozitiflik oranı %40.1 (47/117) idi. AS kontrol grubunda HBs Ab pozitiflik oranı %43.6 (41/94) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 13: HBs Ab pozitifliği (AS hasta grubu):

	AS hasta grubu (n=117)	Kontrol grubu (n=94)	p
HBs Ab pozitifliği	47 (%40.1)	41 (%43.6)	0.671

HBs Ag pozitif AS'li hastaların 1'i bayan, 6'sı erkek idi. Bu hastalardan üçü biyolojik ajan, üçü SLZ ve NSAİD, diğer hasta SLZ, NSAİD ve MTX kullanmaktaydı. Hiçbir hastada KC enzim yüksekliği saptanmadı. HBV-DNA değerlerine bakıldığında iki hastada sıfır değerinde idi. Diğer hastalarda HBV-DNA değerine bakılmadığı saptandı.

AS hastalarında HBs Ag veya HBs Ab pozitiflik oranı %46.1 (54/117) idi. Kontrol grubunda HBs Ag veya HBs Ab pozitiflik oranı %46.8 (44/94) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Tablo 14: HBs Ag veya HBs Ab pozitifliği (AS hasta grubu):

	AS hasta grubu (n=117)	Kontrol grubu (n=94)	p
HBs Ag veya HBs Ab pozitifliği	54 (%46.1)	44 (%46.8)	0.974

AS hasta grubunda anti-HCV pozitiflik oranı %0.9 (1/117) idi. AS kontrol grubunda anti-HCV pozitiflik oranı %2.1 (2/94) idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 15: Anti-HCV pozitifliği (AS hasta grubu):

	AS hasta grubu (n=117)	Kontrol grubu (n=94)	p
Anti-HCV pozitiflik	1 (%0.8)	2 (%2.1)	0.583

Anti-HCV pozitif AS'li hasta kadındı. Hastada RF değeri negatif ve KC enzimleri normal sınırlardaydı. HCV-RNA sıfır değerinde idi. İlaç olarak SLZ kullanılmaktaydı. Takiplerinde viral yükte artış ve KC enzimlerinde yükselme saptanmadı. Hastane kayıtlarından antiviral ajan kullanmadığı, infeksiyon hastalıkları kliniği tarafından kronik bruselloz tedavisi gördüğü tespit edildi.

5. TARTIŞMA

HBV ve HCV infeksiyonu tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de yaygın olarak görölmektedir. Yapılan araştırmalara göre bölgeden bölgeye değişmekle birlikte HBV prevalansı %3,9–12,5; HCV prevalansı %1 civarında bildirilmektedir.^{105,118}

Türkiye’de HBV’nin yaygınlığı değişik yörelerde değişik oranlarda karşımıza çıkmakta, kabaca batıdan doğuya doğru gidildikçe prevalansının arttığı görölmektedir. HBs Ag pozitifliğinin Eskişehir, Antalya, Diyarbakır, Adana, Elazığ, Sivas ve Erzurum’da en yüksek oranlarda olduğu saptanmıştır. Diyarbakır bölgesi %10'lara varan HBs Ag pozitiflik oranlarıyla ilk sırada yer alan ilimizdir.^{129,130,131}

RA ve AS hastalıkları, hem etiyopatogenez hem de verilen tedaviler nedeniyle bağışıklığının zayıflamasına neden olmaktadır. Bu grup hastalar pek çok infeksiyon etkenine karşı savunmasız duruma gelmektedirler.

HBV ve HCV virüslerin bulaş yolları ve risk faktörleri göz önüne alındığında, RA ve AS’li hastalarının, hastane ortamında sık bulunmaları ve aldıkları immünsupresif tedavi rejimleri nedeniyle normal popölasyondan daha yüksek oranda bu virüslerle karşı karşıya kaldıkları görölmektedir. Ayrıca bu hastalar

virüslere karşı yeterli konak immün yanıt geliştirememekte ve taşıyıcı olmaktadırlar.

HBV ve HCV virüsleri klinik olarak pek çok romatizmal hastalıkla karışabilen farklı klinik tablolara yol açabilmektedir. RA ve AS hastalıklarından klinik ayırım zor olabilmektedir. Ayrıca eski zamanlardan beri bu iki hastalık grubunun etiolojisinde infeksiyon etkenleri üzerinde durulmaktadır. Bu nedenle tanı aşamasında toplumumuzda düşük derecede endemik olan bu iki viral hepatit etkenini göz önünde bulundurmamız gerekmektedir. Viral hepatit etkenleri ile romatizmal hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için pek çok çalışma yapılmıştır.

Tanasesau ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bazı konnektif doku hastalıkları ile HBV ve HCV virüslerinin ilişkisi irdelenmiştir. HLA B27 pozitif SpA'li hastalarda HBV prevalansının daha yüksek olduğu saptanmış ve genetik yatkın konakta HBV virüsünün hastalık gelişimine neden olabileceği sonucuna varılmıştır. RA'da HCV'nin IgM ve IgG RF üretimine kompleman aktivasyonu yolu ile yol açtığı ve HLA DR4 pozitif bireylerde tetikleyici olabileceği sonucuna varılmıştır.¹³²

Moleküler teknolojinin gelişmesi ile infeksiyöz hastalıkların romatizmal bulguları daha çabuk tanı almakta ve anlaşılmaktadır. Ocak 2008 ve Ocak 2010 yılları arasında yapılmış bir derleme sonucunda RA ya da benzeri semptomların gelişiminde persistan viral ve bakteriyel infeksiyonların büyük bir rolü olduğunu destekleyen çeşitli çalışmalar saptandı. Chikugunya virüsü ve eskiden de bilinen kızamıkçık virüsü bunlara örnek olarak verilebilir. Yeni literatür bilgilerinde klamidya'nın An SpA (andiferansiye spondiloartropati) etiolojisinde yeri olduğu ayrıca HCV ile otoimmün artritlerin de ayırımındaki tanısal metotlar hakkında bilgiler saptanmıştır.¹³³

Çevre ısınının yükselmesi ve bunun tabiat üzerinde etkileri, vektör ve paraziter biyolojideki değişiklikler, tedavi ve aşılama rejimlerindeki değişikliklerin sonucu olarak daha önceden iyi bilinen ve bilinmeyen yeni viral patojenlerin

epidemiolojisi, klinik romatizmal özelliklerde değişiklikler olmaktadır. Bu amaçla yapılan güncel bir çalışmada HBV, HIV, Chikungunya virüslerinin dağılımı, epidemiolojisi, insan ve viral faktörler incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda romatizmal hastalık uzmanlarının karşısına bu önemli viral patojenlerin pek çok farklı spektrumda klinik bulgular ile çıkabilecekleri vurgulanmıştır.¹³⁴

RA multifaktöryel bir etiyolojiye sahip kronik inflamatuvar bir poliartrittir. Etiyolojide çeşitli infeksiyonlar, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler gibi pek çok etken sorumlu tutulmaktadır. RA etiopatogenezinde infeksiyöz patojenlerin rol oynadığı eskiden beri bilinmekle birlikte tek bir etken gösterilememiştir. HBV'nin kendisi ve HBV'ye karşı aşılamanın RA benzeri kliniğe yol açtığı bilinmektedir.^{135,136,137}

2009 yılında Kurbanov ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 202 RA hastası ve 200 sağlıklı kişi HSV, CMV, EBV, HBV, HCV ve HTLV 1 ve HTLV 2 virüslerine yönelik serolojik parametreler yönünden araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda hastalar HBV, HTLV 1 ve HTLV 2 antikoları yönünden normal popülasyon ile eşit bulunurken; EBV, CMV ve HSV antikoları RA hasta grubundan daha yüksek sıklıkta saptanmıştır. Bu sonuç HSV, EBV virüslerine bağlı kronik infeksiyonun yol açtığı otoimmün reaksiyonun RA etiolojisinde yer aldığını desteklemektedir.¹³⁸

HBV infeksiyonu global bir problemdir. Dünya popülasyonunun üçte birinin HBV ile infekte olduğu; 350 milyon kişinin de kronik taşıyıcı olduğu bilinmektedir. HBV primer olarak insan hepatositlerini etkileyen bir DNA virüsüdür. Akut ve kronik hepatit, siroz hatta hepatoselüler karsinomaya neden olabilen HBV ayrıca pek çok romatizmal hastalığın etiopatogenezinden sorumlu tutulmuştur.¹¹⁵

1843'de Robert Graves kitabında "eklemlerinde inflamasyon gelişen hasta sarılıkla birlikte karaciğer hepatiti atağı geçirecek ve bunu ürtiker takip edecek" şeklinde hepatit ve artrit arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır.¹³⁹

HBV ile RA arasındaki ilişki ilk olarak RA'lı hastaların sinovyumunda Hbs Ag tespiti ile ortaya konmuştur. RA ile HBV arasındaki ilişkiyi ortaya koymak adına HBs Ag ve HBs Ab düzeylerinin incelendiği çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur. Adabejo ile Shved ve ark.'larının yaptıkları çalışmalarda RA ile HBs Ag arasında anlamlı bir ilişkiden bahsedilmektedir.^{140,141} Permin ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.¹⁴³

Kronik B viral hepatiti, KC hastalığının yanında kas-iskelet sistemi ile ilgili bulgulara da neden olabilmektedir. HBV'ye bağlı artrit tablosu genellikle poliartiküler olup büyük eklem tutulumunun yanında, RA benzeri küçük eklem tutulumları da gözlenmektedir. Artrit gelişiminden immünkompleksler sorumlu tutulmaktadır.^{144,145}

Karatay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada RA'lı 20 hasta, AS'li 26 hasta ve 56 sağlıklı kontrol grubu arasında HBV ile karşılaşma oranı RA grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olarak bulunmuştur. Sonuç olarak HBV'nin RA etiolojisinde rol oynayabileceği kanısına varılmıştır.¹⁴⁶

Pope ve arkadaşları aşılama sonrası RA gelişen hastalarla yaptıkları çalışmada; HLA DR1 alelleri ile HBs Ag arasında bir ilişki tespit etmişlerdir. Genetik yatkın konakta CD4 T hücrelerinin HBs Ag ile aktive olarak RA'ya yol açtığı ortaya konmuştur.^{150,151}

Yine yapılan bir çalışmada; 239 farklı romatizmal hastalık tanıları olan hastalar HBV viral parametreleri yönünden incelenmiş ve bazı PAN vakaları dışında HBV'nin etiyojik bir faktör olabileceği hipotezini destekleyen bulgulara rastlanmamıştır.¹⁴⁸

Eski dönemlerden beri hepatitin ikterik fazı öncesi %1 ila %40 sıklıkta hastalar geçici karakterde eklemlerde rahatsızlık hissi tariflemişlerdir. Dixon ve ark. serum hastalığına benzer hastalık olarak bu sendromu tanımlanmışlardır.

Semptomlar genellikle akut başlangıçlı ve düşük dereceli ateş, gezici veya aditif karakterde simetrik poliartrit, sabah tutukluğu ve diğer sistemik yakınmaları içermektedir. Sıklıkla tutulan eklemler diz ve elin küçük eklemleridir. Bilinmeyen bir nedenle ayak eklemleri korunmaktadır, fakat hemen hemen her periferik eklem artralji veya artrit şeklinde tutulabilir. Vakaların yaklaşık yarısında cilt döküntüsü eklem bulgularıyla veya takiben ortaya çıkabilir. Genellikle ürtikeryal olarak tariflenirse de eritematöz, makulopapüler veya peteşiyal karakterde olabilir.

Bu sendrom birkaç gün veya birkaç ay sürebilir. Yapılan geniş çaplı çalışmalarda ortalama süre 20 gün olarak tanımlanmıştır. Hastaların %40'ında sarılık gelişirken büyük çoğunluğu anikterik seyir gösterir. Sarılık genellikle artrit başlangıcından 2 veya 4 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Semptomlar sarılığın ortaya çıkması ile geriler ve salisilat tedavisine yanıt verir.¹⁴⁷

Artrit epizodları uzadıkça klinik tablo romatoid artrite daha çok benzemektedir. Nadiren klinik olarak sarılık ortaya çıkana ve KC fonksiyon testlerindeki anormallik saptanana kadar RA tanısı yanlışlıkla konulabilmektedir. Bazı vakalarda romatoid nodüle benzeyen nodül tespit edilmiştir; fakat takiplerde bu nodüle rastlanmamıştır. Tipik olarak artrit ve döküntü sarılık ortaya çıkınca gerilemektedir; bununla birlikte bu klinik tablolar bir arada görülebilir. Genellikle hastaların çoğu erken viral hepatitin yorgunluk, boğaz ağrısı, iştahsızlık, bulantı gibi nonspesifik bulgularından yakınır. Fakat hastayı en çok hastaneye getiren yakınmalar eklem tulumu ve döküntüdür.^{18,19}

Çalışmamızda polikliniğimize; el eklemlerinde şişlik, iştahsızlık, yorgunluk yakınması ile başvuran bir kadın hastada HBs Ag pozitifliği tespit ettik. Özgeçmişinde özellik yoktu. Hastanın KC enzimleri normal sınırlardaydı. Hastaya düşük doz metilprednizolone başlandı; fakat takiplere gelmedi. Bu nedenle hastanın inflamatuvar poliartrit (RA) ya da HBV'ye bağlı artrit mi olduğu ayırıcı tanısı yapılamadı.

RA ve AS hastaları hastalığın kendisi, kullanılan immünsüpresif ilaçlar hem de hastane ortamına sık maruziyet nedeniyle HBV için yüksek risk grubu oluşturmaktadırlar. Sağlıklı kontrol grubuna göre bu hastalarda viral etkenle karşılaşma sıklığının daha yüksek olması beklenir. Kontrol grubu olarak polikliniğimize başvuran lomber disk hernisi, osteoartrit, servikal strain gibi noninflamatuvar romatizmal yakınmaları olan geniş hastalık spektrumundaki hastaları dahil ettik.

Bizim çalışmamızda 101 RA hastasında HBV viral parametrelerine baktık.. Kronik KC hastalığı, malignitesi, lenfoproliferatif hastalığı, damar yolu ilaç kullanımı, sık kan transfüzyonu olan hastaları çalışmamıza dahil etmedik. HBs Ag pozitifliği yönünden RA hasta grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında RA'da HBs Ag pozitifliği %1,9 (2/101) iken; kontrol grubunda %5,3 (6/113) olarak bulundu. İstatiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ($p>0.005$).

HBs Ab pozitifliği yönünden RA'lı hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında RA'lı hastalarda HBs Ab pozitifliği %35.6 (36/101) iken; kontrol grubunda %38.9 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık ($p >0.005$).

RA'lı hastalarda daha önce de bahsettiğimiz sebeplerden dolayı HBV virüsüne maruz kalma yönünden kontrol grubuna göre daha yüksek olması beklenirdi. Bu sonuç, kontrol grubumuzu sağlıklı popülasyon yerine hastaneye başvuran olgulardan seçmemize ve popülasyonumuzu küçük tutmamıza bağlı olabilir.

Ülkemizde HBV'ye maruziyet prevalansı ile yapılan çalışmalar sonucunda %17–40 oranlarında bulunmuştur. Bu maruziyet risk gruplarına göre değişmektedir.^{129,130} HBV viral parametrelerden herhangi birindeki pozitifliği virüse maruz kalma olarak düşündüğümüzde; HBV viral parametrelerden birindeki pozitiflik oranı RA hasta grubunda %37.6 (38/101), AS hasta grubunda %46.1 sıklığı ile normal popülasyon ile kıyasladığımızda anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca RA ve AS kontrol gruplarında virüse maruziyet oranları sırasıyla %44.2 ve %46.8 ile yüksek değerlerde bulundu.

Sonuçta hem hasta gruplarımız hem de kontrol gruplarımızda HBV'ye maruziyet, sağlıklı popülasyona göre yüksek oranda bulundu. Bu sonuç hastane ortamına ve eşlik eden hastalıklara bağlı olabilir.

HBs Ag pozitif olan RA'lı iki hasta saptandı. Hastalar aldıkları tedaviler ve diğer laboratuvar parametreleri yönünden incelendi. Birinci hastada RF değeri pozitif iken (624.000 mg/dl), KC enzimleri normal düzeyde idi. Hasta ilaç olarak MTX kullanmaktaydı. Anti viral tedavi almıyordu. HBs Ag pozitif diğer hastada RF değeri pozitif (97 IU/ml) iken, KC enzimleri normal sınırlardaydı. Anti romatizmal ilaç olarak sadece NSAİD kullandığı görüldü.

HBV virüsü ile daha önce infekte olmuş olan hastalar romatizmal hastalık, malignite, otoimmün hepatit ve SLE tedavisi için immünsüpresif veya kemoterapi aldıklarında HBV reaktivasyonu gelişebilmektedir. Kronik HBV infeksiyonunda HBV reaktivasyonu %7.3 iken; immünsüpresif tedavi görenlerde bu oran %14-50'lere çıkmaktadır.¹⁴⁸

İmmünsüpresif tedaviler içinde özellikle kortikosteroid tedavisi reaktivasyona büyük oranda yol açmaktadır. Bu HBV-DNA'sının glukokortikoid yanıt veren element içermesi ile açıklanmaktadır. HBs Ag pozitif olan hastalar kronik taşıyıcı olmaktadır. Bunun yanında HBs Ag negatif olup diğer parametrelerden Hbc Ab tek başına veya HBs Ab ile birlikte pozitif olduğunda HBV virüsü ile karşılaşmayı göstermektedir.

HBV reaktivasyonunu; HBs Ag negatif iken pozitifleşme (serokonversiyon) ve HBV-DNA düzeyinin yüzbeş kopya/ml değerinin üzerine çıkması olarak tanımlamaktayız. Reaktivasyon için risk faktörleri özellikle genç yaş, erkek cins, hematolojik maligniteler ve önceki DNA düzeyinin yüksek olması olarak sıralanabilir.

Daha önce HBV ile karşılaşmış kişilerde ister HBs Ag pozitif veya negatif olsun Hbc Ab pozitif iseler reaktivasyon görülebilmektedir. Bu nedenle bu hastalarda

immünsüpresif tedavi veya kemoterapi başlanmadan 1 hafta öncesi ve sonrasında en az 6 ay antiviral tedavi profilaksisi önerilmektedir.¹⁴⁸

Lamivudin, profikaside kullandığımız ajanların başında gelmektedir. Daha ilk haftalarda HBV replikasyonunda hızlı bir düşüş sağlamaktadır ve bu etkinlik birkaç yıla kadar sürmektedir. Bununla birlikte uzun dönem kullanımda lamivudin'e direnç gelişebileceği de akılda tutulmalıdır.

Kronik HBV taşıyıcısı olup immünsüpresif tedavi alan romatizma hastalarında profilaksi için lamivudin kullanımı ile ilgili yapılan çalışmada; ortalama 12 ay süre ile lamivudin profilaksisi verilmiş ve düşük yan etki profili ile etkili olduğu saptanmıştır. Literatürde profilaksi süresinin ne kadar olacağına dair ortak görüş yoktur. Ayrıca lamivudin direncinin nasıl takip edileceği, viral yükün artması durumunda izlemin nasıl olacağı ve steroid içeren immünsüpresif tedavide profilaksi rejiminin değişip değişmeyeceği gibi hala cevaplanmamış sorular mevcuttur. Bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.¹⁴⁹

Kronik HBV enfeksiyonlu; immünsüpresif tedavi gören hastalarda lamivudin tedavisinin güvenli, iyi tolere edilebilir ve etkili olduğu Kalyoncu ve ark.'larının yaptığı çalışmada da ortaya konmuştur.¹⁵⁰

RA tanısında son yıllarda en değerli test olarak görülen anti-CCP, RF'ye eşit sensitivite ve yüksek spesifite ile bize yol göstermektedir. HBV ile anti-CCP arasında bir ilişki var mı sorusunu akla getirmektedir. Kronik HBV hastalarda anti-CCP pozitifliği ile ilgili yapılan bir çalışmada 176 hastanın sadece birinde anti-CCP antikor pozitif bulunurken; total RF (Ig G, M, A) pozitifliği 42 hastada tespit edilmiştir. Sonuç olarak RF'nin aksine eklem dışı tutulumu olan kronik HBV hastalarında anti-CCP pozitifliği nadiren rastlanmaktadır. Buradan yola çıkarak kronik B viral hepatiti ile RA hastalıklarının ayırımında anti-CCP faydalı bir testtir diyebiliriz. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.¹⁵¹

Bizim çalışmamızda; HBs Ag pozitif RA'lı iki hastada anti-CCP antikoru, çalışmanın yapıldığı dönemde bu teste ulaşımında kısıtlılıklar nedeniyle bakılmadı.

AS, SpA olarak bilinen heterojen bir hastalık ailesine mensuptur. Etiyoloji bilinmemektedir fakat çevresel ve genetik faktörler arası etkileşimi içermektedir. AS etiyojisinde HLA B27 geninin ilişkisi yaklaşık 40 yıldır bilinmektedir. HLA B 27 geni ile çevresel faktörler arasında ilişki yapılan pek çok çalışmada üzerinde durulan bir konudur. RA'da olduğu gibi AS'nin de etiyopatogenezinde pek çok infeksiyöz ajan suçlanmıştır.

HLA B27 ile ilgili görüşler şöyledir:

1. HLA B27 antijeni bir infeksiyon ajanı için reseptör olarak rol alabilir.
2. HLA B27 çevresel bir tetik faktörü tayin eden bir immün cevap gen için işaret olabilir.
3. HLA B27 yabancı antijenlere karşı çapraz reaksiyon oluşturmada tolerans meydana getirmektedir.
4. HLA B27 nötrofil hareketlerini artırmaktadır.

Ayrıca farklı etnik gruplar arasında yapılan çalışmalarda HLA B27 gen heterojenitesi de tespit edilmiştir.

AS'nin HLA B27 genotipi ile sıkı ilişkisi, bu genin patojenik rolü üzerinde durulmasına sebep olmuştur.^{59,60,61} Yapılan çalışmaların sonucunda HLA B27 ile çeşitli patojenler arasında ilişki ortaya konmuştur (en sık üzerinde durulan alel HLA B 2705 dir). Bunlardan biri klebsiella nitrogenaz enzimi ile HLA B27 aleli arasındaki benzerliktir.⁶⁴ Buradan yola çıkarak bakterinin genetik yakın konakta gastrointestinal yola invaze olduğu ve kronik inflamasyon ve permeabilite artışına yol açtığı düşünülmüştür. Zamanla bu bakteriyel

artritogenik peptitler kan yoluyla eklemlere ulaşmaktadır. Entezis bölgelerinin lokalizasyonu ise bakteriyel antijenlerin afinite duyduğu yerler olarak açıklanabilir.

HLA B27'nin dünya üzerindeki dağılımının otoimmün ve infeksiyöz hastalıklarla ilişkisi olabileceği yönünde yapılan çalışmalar sonucunda; HLA B27 'nin malarya'nın endemik olduğu bölgelerde daha az sıklıkta görülmesi, bu genotipin plazmodyum falsifarum bakterisi ile ilişkisinin araştırılmasına sebep olmuştur. HLA B27 genlerinin malaryaya karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁴⁰

HLA B27 geninin HIV ve HCV gibi yaşam tehdit eden infeksiyonlarda koruyucu olabileceği savunulmaktadır. Akut HCV infeksiyonunda HLA B27 geni pozitif olanların virüsle mücadelede daha başarılı olduğu görülmüştür. HLA B27 HIV infeksiyonuna progresyonuna direnç gelişimi ile birlikte HCV'ye karşı CD8 pozitif sitotoksik T lenfosit üretimi yoluyla viral klerense etkilediği sonuçlarına varılmıştır. Bu genin çeşitli viral infeksiyonlara karşı koruyucu etkisi olduğu düşünülmüştür.¹⁵² Bu ilişkinin ortaya konmasında HLA genlerinin infeksiyöz patojenlere antijen sunum fonksiyonuna dikkat edilmelidir.¹⁵³

AS'li hastaların B viral hepatitine yakalandıklarında, kullanılan immünsüpresif tedavilere bağlı olarak yeterli immün yanıt geliştiremedikleri ve HBV taşıyıcısı olma eğiliminin daha sık olduğu gözlenmiştir (HBs Ag pozitif, HBs Ab negatif).

HCV flaviviridea ailesine ait tek sarmalli RNA virüsüdür. Parenteral yolla bulaşır ve dünya genelinde 130 ila 400 milyon insanın HCV ile infekte olduğu düşünülmektedir. HCV'de taşıyıcılık söz konusu değildir.

HCV sadece bir hepatit etkeni olmanın dışında sistemik pek çok bulgularla karşımıza gelebilir. HCV'nin KC dışı tutulumları arasında en sık görüleni %20 oranı ile eklem tutulumudur.

HCV viremişi ekstrahepatik bulgular olarak da bilinen pek çok otoimmün sendromlara neden olmaktadır. HCV ile infekte Mısırlılarda yapılmış bir çalışmada, ekstrahepatik bulguların görülme sıklığı %16.3 olarak bulunmuştur. En sık görülen bulguların başında kronik yorgunluk sendromu ve sicca semptomları gelmektedir. Bu semptomlar ile KC hastalığı veya viral yük ile ilişki bulunmamıştır.¹⁵⁴

HCV eklem tutulumu iki formda görülebilir. Birincisi el ve ayak küçük eklemlerini tutan RA benzeri simetrik poliartrit. İkincisi orta ve büyük boy eklemlerde intermittan karakterli mono-oligoartrit şeklindedir. Birinci formu erken dönem RA'dan ayırımı zordur. Hatta RA benzeri HCV poliartriti 1987 ACR kriterlerine göre RA tanı kriterlerinin tamamını karşılamaktadır.^{109,}

Erozyonların görülmediği erken dönem RA da ayırım yapmak için çeşitli laboratuvar testlerine gerek duyulmuştur. Yapılan çalışmalarda görülmüş ki; RF pozitifliği RA'lı hastalarda %90 iken; HCV poliartritinde %81'dir. HCV'nin pek çok organ dışı antikorda olduğu gibi RF reaktivitesine de yol açtığı görülmüştür. Eklem tutulumunun sıklığı ile RF reaktivitesi artmaktadır. Bu nedenle RF bu iki klinik durumu ayırt etmede yetersizdir.

Son dönemlerde antikeratin antikolar (AKA), RA ve HCV ilişkili artropati ayırımında başarılı bulunmuştur. Fakat yüksek spesifitesine rağmen; RA için düşük sensitiviteye sahiptir. Bununla birlikte laboratuvar olarak da tespit edilmesi, standardize edilmesi zordur. Antifilaggrin antikolarının da tespiti ile AKA ve antifilaggrin antikoları ana hedef alan sitrulin rezidüleri keşfi ile siklik sitruline peptitler kullanılarak yapılan immünoenzimatik testler ile anti-CCP antikoları geliştirilmiştir.

İkinci jenerasyon test olarak görülen anti-CCP RA'lı hastalarda %83 oranında pozitif iken, HCV poliartropatili hastalarda %4,5 oranında pozitif bulunmuştur. Anti-CCP'nin RF ile kıyaslandığında; kıyaslanabilir bir sensitivitesi olmakla birlikte (sırasıyla %83, %90); spesifitesi daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %95, %18).¹⁶

RA'lı hastaların ilk vizitlerinde anti-CCP antikoru %60 oranında pozitif olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda anti-CCP antikoru RA klinik semptomlarından 10–14 yıl öncesinde bile kanda pozitif bulunabildiği saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda andiferansiye artrit kliniği olup RA 'ya ilerleyecek olan hastaları saptamada anti-CCP antikoru başarılı olabildiği saptanmıştır.²⁶

Bu nedenle yapılan çalışmalarda; RA ve HCV ilişkili poliartrit ayırımında; anti-CCP antikoru yüksek spesifite (%95) ve sensitivite (%83) ile laboratuvar testi olarak başarılı bulunmuştur.

RA'nın aksine RA benzeri HCV poliartriti genellikle benign bir süreç gösterir; eklem erozyonları ve deformiteye yol açmaz. Bu nedenle ayırıcı tanı ile KC'e belirgin toksisitesi olan immünsüpresif ilaçları kullanılmamış olur.

Bizim çalışmamızda HCV pozitifliği saptanan RA'lı kadın hastanın parenteral bulaş yolu için risk faktörü taşımadığını tespit ettik. Ailede HCV taşıyıcısı da yoktu. Hasta tanısız açıdan tekrar gözden geçirildi. Klinik olarak el ve dirsek eklemlerinde eroziv karakterde artrit mevcuttu. Bir saati aşan sabah tutukluğu eşlik etmekteydi. Laboratuvar olarak RF 130 mg/dl değerinde; anti-CCP'si pozitif olarak saptandı. KC biyopsi sonucunda viral RNA 235 bin kopya/ml tespit edildi. Hastanın RA tanısı kesinleştirildi. Düşük doz steroid tedavisine ilave olarak IFN ve Ribavirin tedavisi başlandı.

Aydeniz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; HBV ve HCV'de görülen romatizmal bulgular ile viral yük, hepatik fibrozis derecesi arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuç olarak yorgunluk, artralji ile viral yük ve KC'deki inflamasyon arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bu sonuç virüslerin immün stimülasyon veya immün kompleks oluşumu ile romatizmal bulgulara yol açtığı hipotezini desteklemektedir. Şüphesiz ki artan viral yük ile antijenik uyarım ve immün stimülasyon artacaktır.¹⁵⁵

Kompleman düzeylerinin incelendiği çalışmalarda; serum HBs Ag ile kompleman düzeyleri arasında ters ilişki saptanmıştır. Akut hastalıkta düşük serum kompleman düzeyleri, HBs Ag pozitifliği ve HBs Ab negatifliği bu sendromun serum hastalığına benzetilmesine neden olmuştur. Cilt veya eklem bulguları olmayan viral hepatit hastalarında serum kompleman düzeyleri normal veya yükselmiş olarak saptanmıştır. Bu ters ilişkiden yola çıkarak HBs Ag içeren immüno komplekslerin sinovyumda birikiminin eklem semptomlarından sorumlu olduğu kuvvetle desteklenmektedir. Serum ve sinovyal sıvı örneklerinde akut fazda HBs Ag ve immüno kompleks içeren kryopresipitatların saptanması hastalığın immüno kompleks patogenezi desteklemektedir.

RA'da kompleman düzeylerinde düşüklük olduğu göz önünde bulundurulduğunda HBV artritinden ayrımda kompleman düzeyleri yol gösterici olmayacaktır.

HBV, HCV ve Kriyoglobulinemik (KE) RA hastalarının immünolojik özellikleri incelendiğinde HBV ve HCV infeksiyonu ile HCV ve KE hastalarda kompleman aktivasyonunun belirgin azaldığı saptanmıştır. Klasik RA sürecinde C1 ve C3 yükselirken C1q, C2, C4 ve C5 normal düzeylerde kalmaktadır. Buradan yola çıkarak bu hasta grubunda komplemanı belirgin olarak baskılayan ilaçları kullanmamak gerektiği sonucuna varılmaktadır. Görülmektedir ki, hepatit virüslerinin pozitifliği tedavi rejimimizi etkilemektedir.¹⁵⁶

Birçok romatizmal hastalıkta KC'e ait bulgular görülebilmektedir.¹⁵⁷ Bu hastalıkların prevalansı, KC tutulumlarının önemi ve spesifik KC patolojileri değişkenlik göstermektedir. Kontrolsüz romatizmal hastalıkta kronik sistemik inflamasyona bağlı olarak KC transaminazlarında yüksek değerler görülebilmektedir. Bununla birlikte daha az sıklıkta ciddi tutulumlar görülebilir. Bunlardan birkaçı nodüler rejeneratif hiperplazi, vaskülit, primer bilier siroz olarak sayılabilir. Tedavide kullanılan ilaçlara bağlı olarak da KC enzimlerinde yükselmeler görülebilir. Bu yükselmenin primer hastalığa mı veya ilaçlara bağlı olarak mı geliştiği dikkatle takip edilmelidir. Ayrıca eş zamanlı görülen B ve C viral hepatitine bağlı olarakta KC enzimlerinde yükselmeler görülebilir.

Yapılan alışmalarda RA hastalarında KC fonksiyon testi anomalliklerinin %18–50 oranı ile genel popölasyona göre daha fazla olduğu ortaya konmuştur. Yapılan histopatolojik değerlendirmede belirgin bir yapısal anormallik tespit edilmemiştir. Çoğu olguda minör nonspesifik değişiklikler bildirilmektedir.¹⁵⁸

Çalışmamızda; serum AST ve ALT değerlerine baktık. Hastalarımızın küçük bir bölümünde KC enzim değerlerinde ciddi yükselmeler olduğunu saptadık. Diğer hastalarımızda KC enzimlerinde normal veya hafif düzeyde yükseklik saptadık.

Aylık poliklinik takiplerimizde rutinde KC enzimlerinden serum AST ve ALT değerlerine bakmakta ve yükseklik saptadığımız hastalarımızda sebebe yönelik ileri tetkikler yapmaktayız. Tedavi rejimimizi buna göre düzenlemekteyiz.

Son yıllarda anti-TNF'ler RA ve AS tedavisinde büyük önem taşımaktadırlar. TNF-α viral klerensde anahtar rol oynamaktadır. Bu nedenle anti-TNF ajanların HBV ve HCV replikasyonunu artırabilecekleri göz önünde bulundurulmalı ve tedavi öncesi viral parametrelere bakılmalıdır.

RA'lı hastaların tedavisinde verilen anti-TNF ajanların HBV reaktivasyonuna yol açabileceği yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. HBV reaktivasyonun incelenmesi için; HBV enfeksiyonu geçirip, HBs Ag sessiz taşıyıcısı olan ve RA tedavisi için immünsüpresif tedavi alan hastalar; 3 aylık aralarla HBs Ag ve HBV-DNA düzeyleri yönünden takibe alınmıştır. Özellikle biyolojik ajan kullananlarda hastalığın reaktive olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle biyolojik ajan alan HBs Ag sessiz taşıyıcısı RA hastaları yakın takibe alınmalıdır.²⁷

HBV reaktivasyonu immünsüpresif tedavi sonrası %5–10 sıklığındadır. Yapılan bir başka çalışmada, inaktif HBs Ag taşıyıcısı RA hastalarına biyolojik ajan öncesi ve sonrası viral yük, transaminaz düzeylerine bakılmıştır. İnfliksimab

alan bir hastada HBV reaktif olduğu (transaminazlarda ve HBV-DNA düzeyinde yükselme) gözlenmiştir. Bu hastaya Entacavir tedavisi başlanması sonrası hastanın değerlerinin normale geldiği gözlenmiştir. Bu çalışma HBV taşıyıcılarında anti-TNF öncesi antiviral tedavi başlanmasını (KC transaminazları normal ve viral yükü düşük olsa bile) desteklemektedir.²⁸

Geçmişinde HBV viral hepatiti geçirip bağışıklık kazanan hastalarla yapılan çalışmalar sonucunda biyolojik ajanların bu hastalarda güvenle kullanılabileceği ortaya konmuştur. Fakat HBs Ab titresi düşük olanlarda anti-TNF tedavisi sonrası viral yükde artış ile birlikte HBs Ab düzeylerinde daha fazla düşme gözlenmiştir. Bu nedenle HBs Ab titresi düşük olanlara yakın monitorizasyon gerekmektedir.²⁹

Yaptığımız çalışmada; HBV pozitif olan RA'lı hastamızın 3 yıl süre ile etanercept kullandığı ve takiplerinde transaminaz yüksekliği ile viral yükte bir artış saptanmadığı görüldü.

RA tedavisinde kullanılan immünsüpresif ajanlara bağlı olarak hastaların; HBV ile karşılaştıklarında yeterli immün yanıt geliştiremedikleri ve taşıyıcı olma eğilimde oldukları yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. HCV için bağışıklık söz konusu değildir. Bu nedenle her RA hastasına HBV ve HCV için serolojik tarama yapılmalı ve bağışık değilse HBV'ye karşı tedavi öncesi aşılama yapılmalıdır. HCV veya HBV viral hepatiti tespit edildiğinde bu tedavi rejimimizi, hatta tanımızı tekrar gözden geçirmemizi gerektirmektedir. Çünkü hem HBV hem de HCV'nin ekstrahepatik bulguları RA kliniği ile karışabilmektedir.

Yaptığımız çalışmada; HCV pozitif olan AS'li hasta 3 yıldır etanercept kullanmaktaydı. Takiplerinde hafif düzeyde KC enzim yüksekliği tespit edildi. Bakılan viral yük değeri sıfır idi. Hasta antiviral tedavi almıyordu. Hastanın etanercept tedavisine devam edildi.

AS tedavisinde verilen pek çok ajan KC'e toksiktir. Bu nedenle tedavi öncesi viral parametrelere ve KC enzimlerine bakılmalıdır. Ayrıca bu iki hastalığın eş

zamanlı bulunabileceği ve verilen tedaviler ile var olan viral hastalığın alevlenebileceği akılda tutulmalıdır.

Yapılan bir çalışmada; 2 inaktif HBV taşıyıcısı AS hastasına anti-TNF tedavisi başlanmış ve takiplerde KC enzimlerinde ve viral DNA yükünde artış saptandığı görülmüştür. Hastaya bu dönemde lamivudin (100 mg gün) tedavisi başlanması sonrasında viral yük ve KC enzim düzeylerinin normale geldiği gözlenmiştir. Bu nedenle HBV taşıyıcılarına anti-TNF öncesi profilaktik antiviral tedavi başlanması önerilmektedir. HBV hastalarında anti-TNF tedavisi güvenle kullanılabilir. HBV'ye spesifik sitotoksik T lenfositlerin TNF-alfa yolu ile hepatositlerde HBV replikasyonunu azaltarak viral klerensi sağladığı bilinmektedir. TNF- α blokörlerinin bu yol ile viral yükü artırdığı ve reaktivasyona yol açtığı düşünülmektedir.⁴⁶

Görüldüğü üzere HBV ve HCV virüsleri pek çok klinik tabloda karşımıza gelebilmektedir. Romatizmal hastalıkların tanısı aşamasında toplumumuzda sık görülen bu iki viral hepatit etkenini akılda tutmamız gerekmektedir. Ayrıca bu viral hepatitlerin eş zamanlı olarak da ortaya çıkabileceğinden yola çıkarak tedavi protokolümüzü de düzenlerken bu viral hepatit etkenini göz önünde bulundurmalıyız.

Sonuç olarak;

1. RA ve AS etiyopatogenezinde pek çok viral ve bakteriyel patojen arasında HBV ve HCV virüsleri de sorumlu tutulmaktadır.
2. HBV ve HCV virüsleri RA ve AS hastalıkları ile karışabilecek pek çok semptom ve bulgulara yol açabilir.
3. RA ve AS hastaları hem hastalığın etyopatogenezi hem de aldıkları tedaviler nedeniyle immünsüpresif duruma gelmektedirler. Bu da hastaları infeksiyon etkenlerine açık hale getirmektedir.

4. RA ve AS hastalıkları ile HBV ve HCV virüslerinin birlikte bulunabileceğini akılda tutmak gerekmektedir.
5. RA ve AS hastalıkları ile HBV ve HCV birlikteliğinde tedavinin planlanmasında multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir.

6. ÖZET

Amaç: RA ve AS hastalıkları ile HBV ve HCV virüslerinin etiyopatogenez, birliktelik, ayırıcı tanı ve tedavi aşamasında ilişkilerini incelemek.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya; 101 RA, 117 AS hastası dahil edildi. RA için 113, AS için 94 olgudan oluşan iki ayrı kontrol grubu oluşturuldu. Hasta kayıtları hepatit serolojisi yönünden retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların demografik özellikleri, hastalık süreleri, aldıkları tedavi protokolleri kayıt edildi. Hastalık aktivitesi yönünden akut faz reaktanları (ESR ve CRP) ve RF değerlerine bakıldı. Karaciğer enzimlerinden serum AST ve ALT değerlerine bakıldı. Tüm hastalar HBs Ag, HBs Ab, Anti-HCV yönünden tarandı. HBs Ag pozitif hasta kayıtlarında; HBe Ag, HBe Ab, HBc Ag, HBc Ab, HBV-DNA sonuçlarına bakıldı. Anti-HCV pozitif hasta kayıtlarında, HCV-RNA sonuçlarına bakıldı. Her parametredeki pozitiflik oranı RA, AS ve kontrol grupları ile kıyaslandı.

Bulgular: RA ve AS'li hastalarda ortalama yaş sırasıyla 51.9 ± 12.6 ve 38.4 ± 11.1 yıldır. RA grubunda HBs Ag pozitifliği %1.9 (2/101) idi. HBs Ag veya HBs Ab pozitifliği yönünden; RA grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel

olarak anlamlı fark bulunmadı. HBs Ag veya HBs Ab'nin birindeki pozitiflik HBV virüsü ile karşılaşma olarak değerlendirildi. HBs Ag veya HBs Ab'nin birindeki pozitiflik % 37.6 (38/101) idi. RA grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

RA grubunda anti-HCV pozitifliği %0.9 (1/101) idi. Anti-HCV pozitifliği yönünden; RA grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

AS hasta grubunda HBs Ag pozitifliği %6 (7/117) idi. HBs Ag veya HBs Ab pozitifliği yönünden; AS grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. HBs Ag veya HBs Ab'nin birindeki pozitiflik %46.1 (54/117) idi. AS grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

AS grubunda anti-HCV pozitifliği %0.8 (1/117) idi. Anti-HCV pozitifliği yönünden; AS grubu, kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: RA ve AS hastalıkları etiyopatogenez, ayırıcı tanı, birliktelik ve de tedavi protokolünün belirlenmesi açısından HBV ve HCV virüsleri ile sıkı ilişki içindedir. Yaptığımız çalışmada bu ilişkinin aydınlatılmasını amaçladık. Bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. SUMMARY

Objective: To study the RA and AS diseases with HBV and HCV virüses in dual with etiopatogenesis, concordance, differential diagnosis, and treatment.

Materials and Method: 101 RA, 117 AS patients were included in our study. Two different control groups composed of 113 person for RA group, 94 person for AS group. All patients records reviewed for serological status retrospectively. All patients examined for demographic characteristics, duration of disease and treatment regimens. For disease activity, serum ESR and CRP levels recorded. Hepatitis enzymes, serum AST and ALT values were recorded. HBs Ag, HBs Ab and anti-HCV screening were performed in all patients. All patients positive for HBs Ag assesed for HBe Ag, HBe Ab, HBc Ag, HBc Ab, HBV –DNA. Anti HCV positive patients were tested for HCV-RNA parameter. All positive ratios compared with RA, AS and control groups.

Results: Mean ages were 51.9 ± 12.6 and 38.4 ± 11.1 years in patients with RA and AS, respectively. HBs Ag prevelance of %1.9 (2/101) was found in RA group. There was no differ statistically in RA group compared with control group. Positive results in HBs Ag and/or HBs Ab were assesed as viral contact.

HBs Ag and/or HBs Ab prevalence of % 37.6 (38/101) were found in RA group. There was no difference statistically in RA group compared with control group.

Anti-HCV prevalence of %0.9 (1/101) found in RA group. There was no difference statistically in RA group compared with control group.

HBs Ag prevalence of %6 (7/117) found in AS group. There was no difference statistically in AS group compared with control group. HBs Ag and/or HBs Ab prevalence of %46.1 (54/117) were found in AS group. There was no difference statistically in AS group compared with control group.

Anti HCV prevalence of %0.8 (1/117) found in AS group. There was no difference statistically in AS group compared with control group.

Conclusion: RA and AS diseases in dual with etiopathogenesis, concordance, differential diagnosis and treatment regimen are firmly associated with HBV and HCV viruses. We aimed to enlighten this association. New studies are needed in this issue.

8. KAYNAKLAR:

1. Albani S, Carson DA. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions. Thirteenth edition, Williams and Wilkins; 1992: 979–992
2. Firestein GS. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB, (eds). Kelley's Textbook of Rheumatology.; 2006: 996–1042
3. Sief V.N.L, Desiree V. D. H. Ankylosing Spondylitis. Kelley's Textbook of Rheumatology, 2006:1125–1141
4. H. Yılmaz, H. Leblebicioğlu; Hepatit B Epidemiyolojisi ve Korunma. Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics 2010; 3(1): 24–38
5. Zhao-Chun Chi and Su-Zhen Ma. Rheumatologic manifestations of hepatic diseases. 2003; 32–37
6. Naides SJ. Viral Arthritis. In: Klippel JH, Crofford L, *Primer on the Rheumatic Diseases*. 12th ed.: Arthritis Foundation; 2001: 265–8

7. Naides SJ. Viral Arthritis. In: Koopman WJ, *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*, Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 2649–68.
8. Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am*. Feb 1993; 19(1): 123–51
9. Kingley G, Panayi GS. Joint destruction in rheumatoid arthritis: biological bases. *Clin Exp Rheum*, 1997; 15: 3–14
10. WIM B. van der Berg. Pathogenesis of joint damage in rheumatoid arthritis evidence of a dominant role for interleukin-1. *Baillere's Clin Rheum*, 1999; 13 (4): 577–597
11. Abramson DB, Amin A. Blocking the effects of IL-1 in rheumatoid arthritis protects bone and cartilage. *Rheumatology*; 2002: 41: 972–980
12. Edmonds JP. Rheumatoid arthritis. In: Howe HS, *Clinical rheumatology*, National arthritis foundation; 1997: 54–111
13. Arias MV, Domingues EV, Lozano RB, Flores CV, Peralta MM, Salinas CZ. Study of class I and II HLA alleles in 30 ecuadorian patients with rheumatoid arthritis compared with alleles from healthy and affected subjects with other rheumatic diseases. 2010; 50(4): 423–33.
14. Sokka T, Kautiainen H, Mottonen T, Hannonen P. Work disability in rheumatoid arthritis 10 years after the diagnosis. *J Rheumatol*. Aug 1999; 26(8): 1681–5
15. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et. al. The American Rheumatism Association. 1987 Revised criteria for classification of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum*. 1988; 31(3): 315–324
16. Yavuz Ş. Romatoid Artritin eklem bulguları. *Romatoid Artrit*, 2002: 16-19

17. Ragan C, Farrington E. The clinical features of rheumatoid arthritis. Prognostic indices. *JAMA* 1999; 2: 16–18
18. Harris ED Jr. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge JS, (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*; 2006:1402–1407
19. Matteson EL, Extra-articular features of rheumatoid arthritis and systemic involvement. *Rheumatology*. 2003: 781–792
20. Shamma RM, Ranganath VK, Paulus HE. Remission in rheumatoid arthritis. 2010 Oct; 12(5): 355–62
21. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1992; 35 (5): 498–502
22. Nepom GT, Nepom B. Genetics of the major histocompatibility complex in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). *Rheumatology*, 2003: 811–823
23. Carty SM, Snowden N, Silman AJ. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*, 2000; 63:46–49
24. Ollier W. Rheumatoid arthritis and ebstein-barr virüs: a case of living with the enemy *Ann Rheum Dis*, 2000: 59; 497–499
25. Van de Sande MG, de Hair MJ, van der Leij C, Klarenbeek PL, Bos WH, Smith MD, Maas M, de Vries N, van Schaardenburg D, Dijkmans BA, Gerlag DM, Tak PP. Different stages of rheumatoid arthritis: features of the synovium in the preclinical phase. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010. (baskıda)
26. Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. Sep 2003; 62(9): 870–4

27. T. Kaşifoğlu, C. Korkmaz; Romatoid Artrit Tanı ve Ayırıcı Tanısı, Türkiye Klinikleri J. Int. Med. Sci 2006, 2(25): 35–40
28. Blackburn WD, Chatham WW Jr. Laboratory findings in rheumatoid arthritis. In: Kopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions, 1997, Williams and Wilkins, 1089–1102
29. Lipsky PE. Rheumatoid arthritis. In: Harrison's principles of internal medicine, 1992, 1880-1888
30. Schrohenloher RE, Bridges SL, Koopman WJ Jr. Rheumatoid Factor. In: Kopman WJ (ed). Arthritis and Allied Conditions; Williams and Wilkins, 1997;1109–1130
31. Steiner Günter. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, (eds). Rheumatology., 2003; 833–841
32. Ezzat WM, Raslan HM, Aly AA, Emara NA, El Menyawi MM, Edrees A. Anti-cyclic citrulinated peptide antibodies as a discriminating marker between rheumatoid arthritis and chronic hepatitis-C related polyarthropaty. 2009(baskıda)
33. Correa PA, Tobon GJ, Citera G, Cadena J, Schneeberger E, Camargo JF, Maldonado-Cocco JA, Anaya JM. Anti-cyclic citrulinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis: relation with clinical features, cytokines and HLA-DRB1. 2004; 24(2): 140–52
34. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Resnick D. Imaging of rheumatoid arthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, Rheumatology. 2002; 765–780
35. Van der Heijde DM, Van Riel PL, Van Leuven MA, et al. Prognostic factors for radiographic damage and Physical disability in early rheumatoid arthritis: a prospective study of 147 patients. Br J Rheumatol 31,1992; 519–525

36. Eshed I, Feist E, Althoff CE, Backhaus M, Burmester GR, Hamm B, Hermann KG. Early rheumatoid arthritis-do we really know what it means? Consistency and distribution of MRI findings according to different definitions for early rheumatoid arthritis. 2010 (baskıda)
37. Tamborrini G, Backhaus M, Schmidt W, Ziswiler HR. [Ultrasound and arthritis]. 2010; 69(10): 889–901
38. Harris ED Jr, Treatment of rheumatoid arthritis. In: Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge JS, Kelley's Textbook of Rheumatology, 2001; 1001–1022
39. Kayaalp S. O: Romatoid Artrite Karşı Kullanılan Özel Antiinflamatuvar İlaçlar: Narkotik Olmayan Analjezikler (Non Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar). Tıbbi Farmakoloji, 1992; 2081–2082
40. Furst DE, Hilson J: Aspirin and other nonsteroidal antiinflammatory drugs, Koopman WJ (ed): Arthritis and Allied Conditions. Lippincott Williams and Williams, 2001; 665–716
41. Brooks PM: Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Differences and similarities. N Engl J Med 1991; 324: 1716–1725.
42. Vane JR: Mechanisms of action of NSAIDs. Br J Rheumatol 35 suppl 1, 1995; 1-3
43. Conagan, PG, Brooks P: Disease-modifying antirheumatic drugs, including methotrexate, gold, antimalarials and d-penicillamine. Curr Opin Rheumatol 7, 1995; 167–173
44. Yurdakul S: Uzun Etkili İlaçlar. Romatoid Artrit, 2002: 80–87
45. Weinblatt ME: Methotrexate. In: Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB, eds. Kelley's Textbook of Rheumatology, 2001; 841–852

46. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis*. Jul 2009; 68(7): 1094–9
47. S Cohen, E Hurd, J Cush, M Schiff. Comparison of oral low dose methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis & rheumatism*. 2002; 28 (7): 112-115
48. Da Silva JA, Bijlsma Jw: Optimizing glucocorticoid therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 859–880
49. Akkoç N: Romatoid Artritte Steroid Kullanımı. *Romatoid Artrit*, 2002: 95–101
50. Ruddy S, Harris ED, Jr, Sledge CB, Day O R: Sulfasalazine. In, *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 2001; 853–857
51. Mladejonic V, DomljanZ, Rozman B, et al: Safety and effectiveness of leflunamide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38–1595.
52. Emery P. Treatment of rheumatoid arthritis. *BMJ*. 2006; 332 (7534): 152–5
53. Mark C.G, Edward D. H. Romatoid Artrit Tedavisi. *Kelley Textbook of Rheumatology*. 2006; 1079–1100
54. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis*. Nov 2007; 66–35
55. Jarvis B, Faulds D: Etanercept: a review of its use in rheumatoid arthritis. *Drugs* 1999; 57: 945–966

56. Spencer-Green G: Etanercept: update on therapeutic use. *AnnRheum Dis* 2000; 59 Suppl 1: 46–49
57. Markham A, Lamb HM: Infliximab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2000; 59: 1341–1359
58. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370:1861–74
59. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, et al. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* Apr 5 1973; 288(14): 704–6
60. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet.* Apr 28 1973; 1(7809): 904–7
61. Caffrey MF, James DC. Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis. *Nature.* Mar 9 1973; 242 (5393): 121
62. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med.* Jun 18 2002; 136 (12): 896–907
63. Reveille JD, Ball EJ, Khan MA. HLA-B27 and genetic predisposing factors in spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol.* Jul 2001; 13(4): 265–72
64. Ebringer A. The relationship between Klebsiella infection and ankylosing spondylitis. *Baillieres Clin Rheumatol.* Aug 1989; 3(2): 321–38

65. Reveille JD, Arnett FC. Spondyloarthritis: update on pathogenesis and management. *Am J Med.* Jun 2005;118(6): 592–603
66. McGonagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet.* Oct 3 1998; 352(9134): 1137–40
67. Hammer RE, Maika SD, Richardson JA, et al. Spontaneous inflammatory disease in transgenic rats expressing HLA-B27 and human beta 2m: an animal model of HLA-B27-associated human disorders. *Cell.* Nov 30 1990; 63(5): 1099–112
68. Khare SD, Luthra HS, David CS. Animal models of human leukocyte antigen B27-linked arthritides. *Rheum Dis Clin North Am.* Nov 1998; 24(4): 883–94
69. Lories RJ. Animal models of spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* Jul 2006; 18(4): 342–6
70. Braun J, Bollow M, Remlinger G, et al. Prevalence of spondylarthropathies in HLA-B27 positive and negative blood donors. *Arthritis Rheum.* Jan 1998; 41(1): 58–67
71. Trontzas P, Andrianakos A, Miyakis S, et al. Seronegative spondylarthropathies in Greece: a population-based study of prevalence, clinical pattern, and management. *Clin Rheumatol.* Nov 2005; 24(6): 583–9
72. De Angelis R, Salaffi F, Grassi W. Prevalence of spondylarthropathies in an Italian population sample: a regional community-based study. *Scand J Rheumatol.* Jan-Feb 2007; 36(1): 14–21

73. Taurog JD. The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. *Arthritis Rheum.* Aug 2007; 56(8): 2478–81
74. Van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am.* Nov 1998; 24(4): 663–76
75. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* Mar 2003; 23(2): 61–6
76. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, et al. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: a reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum.* Feb 2006; 54(2): 569–78
77. Ali A, Samson CM. Seronegative spondyloarthropathies and the eye. *Curr Opin Ophthalmol.* Nov 2007; 18(6): 476–80
78. Arasil T. Ankilozan spondilit. *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, 2000: 1577-1591
79. Wordsworth P. Genes in the spondyloarthropathies. *Rheum Dis Clin North Am.* Nov 1998; 24(4): 845–63
80. Brionez TF, Reveille JD. The contribution of genes outside the major histocompatibility complex to susceptibility to ankylosing spondylitis. *Curr Opin Rheumatol.* Jul 2008; 20(4): 384–91
81. Brown MA. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2008; 47(2): 132–7

82. Khan MA, Braun WE, Kushner I. Comparison of clinical features of HLA-B27 positive and negative patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 909–12
83. Jaakkola E, Herzberg I, Laiho K, Barnardo MC, Pointon JJ, Kauppi M, et al. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(6): 775–80
84. Van Der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1984; 27: 361–367
85. Van der Heijde D, Landewé R. Imaging in spondylitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2005; 17(4): 413–7
86. Braun J, Sieper J, Bollow M. Imaging of sacroiliitis. *Clin Rheumatol*. 2000; 19(1): 51–7
87. Peh WC. Cervical spine ankylosing spondylitis. *Am J Orthop*. Jun 2004; 33(6): 310
88. Vinson EN, Major NM. MR imaging of ankylosing spondylitis. *Semin Musculoskelet Radiol*. Jun 2003; 7(2): 103–13
89. Geijer M, Gothlin GG, Gothlin JH. The clinical utility of computed tomography compared to conventional radiography in diagnosing sacroiliitis. A retrospective study on 910 patients and literature review. *J Rheumatol*. 2007; 34(7): 1561–5
90. Baraliakos X, Hermann KG, Landewé R, Listing J, Golder W, Brandt J, et al. Assessment of acute spinal inflammation in patients with ankylosing spondylitis by magnetic resonance

imaging: a comparison between contrast enhanced T1 and short tau inversion recovery (STIR) sequences. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64(8): 1141–4

91. Wanders A, Heijde D, Landewe R, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum.* 2005; 52(6): 1756–65
92. Clegg DO, Reda DJ, Weisman MH, Blackburn WD, Cush JJ, Cannon GW, et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of ankylosing spondylitis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum.* 1996; 39(12): 2004–12
93. Van Denderen JC, van der Paardt M, Nurmohamed MT, de Ryck YM, Dijkmans BA, van der Horst-Bruinsma IE. Double blind, randomised, placebo controlled study of leflunomide in the treatment of active ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* Dec 2005; 64(12): 1761–4
94. Braun J, Davis J, Dougados M, et al. First update of the international ASAS consensus statement for the use of anti-TNF agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* Mar 2006; 65(3): 316–20
95. Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* May 2 2002;346(18):134
96. Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG, Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virüs infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology.* Jan 1991; 13(1): 150–7

97. Jung MC, Diepolder HM, Pape GR. T cell recognition of hepatitis B and C viral antigens. *Eur J Clin Invest.* Oct 1994; 24(10): 641–50
98. Chisari FV. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. *J Clin Invest.* Apr 1997; 99(7): 1472–7
99. Dong Q, Liu Z, Chen Y, High level virion production and surface antigen expression with 1.5 copies of hepatitis B viral genome. *J Virol Methods.* Aug 2009; 159(2): 135–40
100. H. Yılmaz, H. Leblebicioğlu, Hepatit B Epidemiyolojisi ve Korunma. *J. Gastroenterohepatol* 2010; 3(1): 24–38
101. Blumberg BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science.* Jul 1977; 197 (4298): 17–25
102. Norder H, Courouce AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virüs, four of which represent two new genotypes. *Virology.* Feb 1994; 198 (2): 489–503.
103. Lau JY, Wright TL. Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. *Lancet.* Nov 27 1993; 342 (8883): 1335–40.
104. Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG, Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virüs infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology.* Jan 1991; 13(1): 150–7
105. Jung MC, Diepolder HM, Pape GR. T cell recognition of hepatitis B and C viral antigens. *Eur J Clin Invest.* Oct 1994; 24(10): 641–50
106. Chisari FV. Cytotoxic T cells and viral hepatitis. *J Clin Invest.* Apr 1997; 99(7): 1472–7

107. Dong Q, Liu Z, Chen Y, High level virion production and surface antigen expression with 1.5 copies of hepatitis B viral genome. *J Virol Methods*. Aug 2009; 159(2): 135–40
108. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virüs infection in the United States: an update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Aug 2006; 4 (8): 936–62.
109. H. Özen, N. Koçak, A. Yüce, Kronik Hepatit B: 64 Hastanın Kliniği, Laboratuvar Bulguları, Tedavi ve Prognozları. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 1998, 18: 265–272
110. Brzosko WJ, Krawczynski K, Nazarewicz T, Morzycka M, Nowoslawski A. Glomerulonephritis associated with hepatitis-B surface antigen immune complexes in children. *Lancet*. Aug 1974; 2 (7879): 477–82.
111. R. Mirise. R. Kitridou. Arthritis and Hepatitis. *J Med*.1979; 130: 12–17
112. Guillevin L, Lhote F, Cohen P, et al. Polyarteritis nodosa related to hepatitis B virüs. A prospective study with long-term observation of 41 patients. *Medicine (Baltimore)*. Sep 1995; 74 (5): 238–53
113. Caputo R, Gelmetti C, Ermacora E, Gianni E, Silvestri A. Gianotti-Crosti syndrome: a retrospective analysis of 308 cases. *J Am Acad Dermatol*. Feb 1992; 26: 207–10
114. R. Franssila, K. Hedman, Viral causes of arthritis. *Clinical Rheumatology*, 2006; 20 (6): 1139-1157
115. Siegel LB, Gall EP. Viral infection as a cause of arthritis. *Am Fam Physician*. Nov 1996; 54 (6): 2009–15

116. Guidotti LG, Chisari FV. To kill or to cure: options in host defense against viral infection. *Curr Opin Immunol*. Aug 1996; 8 (4): 478–83
117. Trepo C, Thivolet J. [Australia antigen, virüs hepatitis and periarteritis nodosa. *Presse Med*. Aug 29 1970; 78 (36): 1575
118. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int*. 2009; 29 (Suppl 19): 74–81
119. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virüs infection. *World J Gastroenterol*. 2007; 13(17): 2436–41
120. Naides SJ. Viral Arthritis. In: Klippel JH, Crofford L, *Primer on the Rheumatic Diseases*. Atlanta, Ga: Arthritis Foundation; 2001: 265–8.
121. Naides SJ. Viral Arthritis. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 2649–68
122. D. Buskila. Infectious arthritis and immune dysfunction. *Current Opinion in Rheumatology*. 2000;12 (4): 295–299
123. Galossi A, Guarisco R, Bellis L, Puoti C. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. 2007; 16(1): 65–73
124. Marker-Hermann E, Schütz N, Bauer H, Viral Arthritis, *Klinik Innere Medizin IV*. 2010. 69 (10): 871–878
125. Z. C. Chi, S. Z. Ma, Rheumatologic manifestations of hepatic diseases. *HBPD Int*. 2003; 2: 32–37
126. Sène D, Limal N, Cacoub P Hepatitis C virüs-associated extrahepatic manifestations. 2004; 19 (3–4): 357–81

127. Kozanoglu E, Canataroglu A, Abayli B, Çolakoğlu S, Goncu K. Fibromyalgia syndrome in patients with hepatitis C infection: 2003; 23(5): 248–51
128. Rivera J, de Diego A, Trinchet M, García Monforte A. Fibromyalgia-associated hepatitis C virüs infection:1997 Sep; 36 (9): 981–5.
129. Mıstık R. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojisi: Viral Hepatit 2007, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2005: 10–50.
130. Mıstık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analiz, Viral Hepatit 2001, Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2001: 10–55.
131. Özdemir D, Kurt H. HBV infeksiyonlarının epidemiyolojisi. Viral Hepatit 2007: 108–117
132. Tanasescu C, Parvu M. 'The significance of chronic hepatitis B ve C virüs infections in some connective tissue diseases: association with chronic liver diseases' Rom J. Intern Med. 1999; 37(1): 53–64
133. Becker J, Winthrop KL, 'Update on Rheumatic manifestations of infectious Diseases' Curr Opin Rheumatol. 2010; 22 (1):72–7
134. Khasnis AA, Schoen RT, 'Emerging viral infectious in Rheumatic Disease' Semin Arthritis Rheum. 2011. ahead of print.
135. Ergin S. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu. In: Beyazova M, Kutsal YG, ed. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, 2000; 1549–1576
136. Csepregi A., Rojkovich B., Chronic seropositive polyarthritis associated with hepatitis B virüs induced chronic liver disease: a sequel of virüs persistence. Arthritis Rheum 2000; 43: 232–233
137. Koff RS. Hepatitis vaccines: recent advances. Int J Parasitol. 2003; 33: 517–523

138. Kurnanov SA, Mamedov MK. 'Serological markers of viral infections in patients with rheumatoid arthritis' Georgian Med. News. 2009; (166): 65–7
139. H.Permin, J.Aldershvile, J.Nielsen. Hepatitis B virüs infection in patients with rheumatic diseases. Annals of the Rheumatic Diseases,1982: 41, 479–482
140. Adebajo AD, Hazleman BL. The absence of antibodies to malaria and human immunodeficiency virüs, and the presence of hepatitis B surface antigen as diagnostic markers of rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 1993; 12: 467–470
141. Shved MI, Hrymaliuk NV. The effect of HBs-antigenemia on the clinical course of rheumatoid arthritis. Lik Sprava 1998; 2: 43–45
142. Csepregi A, Nenesanszky E, Rojkovich B, Poor G. Rheumatoid arthritis and hepatitis B virüs: Evaluating the pathogenic link. J Rheumatol 2001; 28: 474–477
143. Permin H, Aldershvile J, Nielsen JO. Hepatitis B virüs infection in patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 1982; 41: 479–482
144. Galanti LM, Cornu C, Masson PL, et al. Assay of anti-HBs antibodies using a recombinant antigen and latex particle counting: comparison with five commercial tests. J Virol Methods 1991; 32: 221–231
145. Saliha K. Kadir Y. Romatoid Artrit ve Ankilozan Spondilitin Hepatit B virüsü ile ilişkisi, Romatizma 2003,18: 129–132
146. Pope JE, Stevens A, Howson W, Bell DA. The development of rheumatoid arthritis after recombinant hepatitis B vaccination. J Rheumatol 1998; 25: 1687–1693.
147. Permin H, Aldershville J. 'Hepatitis B virüs infection in patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 1982; 41(5): 479–82
148. Cheng J, Li JB, Sun QU, 'Reactivation of hepatitis B virüs after steroid treatment in Rheumatic diseases' J. Rheumatol 2011; 38 (1): 181–2

149. U. Kalyoncu, O. Yöntem, M. Çalgüneri. Profilactic use of lamivudine with immunosuppressive therapy for rheumatologic disorders. *Rheumatol Int.* 2009; 29: 777–780
150. Kalyoncu U, Yöntem O. 'Prophylactic use of Lamivudine with chronic immunosuppressive therapy for rheumatologic disorders. *Rheumatol. Int.* 2009; 29(7): 777–80
151. Lee SI, Yoo WH, 'Absence of antibody to citrullinated peptide in sera of nonartritic patients with Chronic hepatitis B virüs İnfection' *Clin. Rheumatol.* 2007; 26(7): 1079–82
152. Neumann-Haefelin C. 'Protective role of HLAB 27 in HIV and hepatitis C virüs infection' *Dtsch Med Wochensehr.* 2011; 136 (7): 320-4
153. Alessandro Mathieu, Fabiana Paladini, Alessandra Vacca. The Interplay between the geographic distribution of HLA-B 27 alleles and their role in infectious and autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews* 2009; 8(5): 420-5.
154. Mohammed RH, ElMakhzay HI. 'Prevalence of rheumatologic manifestations of chronic hepatitis C virüs infection among Egyptians' *Clin Rheumatol* 2010; 29 (12): 1373–80
155. Aydeniz A, Namiduru M. 'Rheumatic manifestations of hepatitis B and C and their associations with viral load and fibrosis of the liver' *Rheumatol Int.* 2010; 30 (4): 515–7
156. Balabanova RM, Shekshina EV. Immunological Features of rheumatoid arthritis in patients infected with virüses of hepatitis B, C and in patients with Cryoglobulinemi' *Ter. Arkh.* 2044: 76(11): 74–7
157. Kojima H, Uemura M, Sakurai S, et al. Clinical features of liver disturbance in rheumatoid diseases: clinicopathological study with special reference to the cause of liver disturbance *J Gastroenterol* 2002; 37: 617–625.

158. Cemal N.E., Okşan E. Romatizmal hastalıklarda karaciğer. Anatol J.Clin Investig 2008; 2 (3); 135–140