

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BİYOLOJİK AJAN TEDAVİSİ ALAN ROMATOİD ARTRİT VE**  
**ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA KLİNİK VE**  
**LABORATUAR YANITIN ARAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr.Hüsnü DEMİRCİ**

**TRABZON-2017**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**BİYOLOJİK AJAN TEDAVİSİ ALAN ROMATOİD ARTRİT VE  
ANKİLOZAN SPONDİLİT HASTALARINDA KLİNİK VE  
LABORATUAR YANITIN ARAŞTIRILMASI**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Hüsnü DEMİRCİ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Refik Ali SARI**

**TRABZON-2017**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve hoşgörüsünden faydalandığım değerli hocam Prof.Dr.Refik Ali SARI 'ya, ilgi ve desteğini hiçbirzaman esirgemeyen tüm hocalarıma, eğitimime katkısı olan tüm uzmanlarıma, rotasyonlarım boyunca ilgi ve desteklerini esirgemeyen tüm hocalarıma, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışma fırsatı bulduğum hemşire ve sağlık memuru arkadaşlarıma, servis ve hastane personeline, canım aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hüsnu DEMİRCİ

## ÖZET

### **Biyolojik Ajan Tedavisi Alan Romatoid Artrit Ve Ankilozan Spondilit Hastalarında Klinik ve Laboratuvar Yanıtın Araştırılması**

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İmmunoloji Bilim Dalı tarafından yürütülmüştür. Çalışmada 24 ankilozan spondilit (AS) ve 53 romatoid artrit (RA) hastasından oluşan evrende geriye dönük dosya taraması şeklinde yapılmıştır. Hastaların biyolojik ajan tedavisi sonrasında, tedavi öncesine göre klinik durumu ve laboratuvar değerlerindeki değişim gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda RA hastalarının tedavi yanıtının klinik olarak değerlendirilmesi DAS28, AS hastalarının klinik olarak değerlendirilmesi BASDAI ölçekleriyle yapılmıştır. Klinik olarak her iki hasta grubunda da tedaviye anlamlı klinik yanıt tespit edilmiştir.

Çalışma sonrasında CRP, Sedimentasyon, WBC, PLT, Proteinüri değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilmiş olup, albümin, BUN, Hb değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseliş saptanmıştır.

Sonuç olarak biyolojik ajanlarla tedavi edilen hastalarda AS hastalarında BASDAI, RA hastalarında DAS28 ile yapılan klinik değerlendirmelerde anlamlı iyileşme saptanmıştır. Akut faz yanıtının ve inflamasyonun gerilemesine bağlı olarak CRP, ESH, WBC düzeylerinde anlamlı azalma, kronik hastalık anemisinde düzelme, negatif akut faz reaktanı olan albümin seviyesinde artış ve PLT düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Her ne kadar transaminaz değerleri üzerine belirgin bir etki saptanmış olmasak da daha detaylı değerlendirilmesine ihtiyaç duyulacaktır. Böbrek fonksiyon testleri ve anti-TNF ilaçlar arasındaki ilişki de ilerleyen yıllarda daha detaylı çalışmalar gereken konulardan birisidir.

## **ABSTRACT**

### **Clinical and Laboratory Evaluation of Response to Biological Agent Area in Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis**

This study has been performed by department of Immunology in Farabi University Hospital of Black Sea Technical University. Files of 24 patients with Ankylosing Spondylitis (AS) and 53 patients with Rheumatoid Arthritis (RA) were retrospectively recorded. Their clinical situations and laboratory levels were compared before and after the biological agent treatment.

In our study treatment response with RA was evaluated by DAS28 scale and AS patients' treatment response was evaluated by BASDAI scale. Significant clinical responses were observed by treatment.

After our study we have determined statistically reasonable decrease in CRP, WBC, PLT, Sedimentation, Proteinuria levels but we determined statistically significant increase in BUN, Hb, Albumin levels. No statistically reasonable change has been determined at other parameters.

As a result determined reasonable revolver in AS patients who were clinically evaluated by BASDAI and treated with biological agents in RA patients which were clinically evaluated by DAS28 and also treated with biological agents. Significant decrease in CRP, ESH, WBC levels, improvement in chronic disease anemia, increase in albumin level as a negative acute phase reactant and decrease in platelet levels were determined according to the acute phase response and regression of inflammation. Even though we couldn't determine significant effect on transaminases it will be required to evaluate liver function tests with more detail. The relationship between renal function tests and anti TNF drugs is also one of the issues that need to be studied further in the coming years.

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
TABLolar .....	xi
1. GİRİŞ .....	1
2. ANKİLOZAN SPONDİLİT .....	4
2.1. AnkilozanSpondilit.....	4
2.1.1. Sınıflanma .....	4
2.1.2. Etyoloji.....	4
2.1.3. Epidemiyoloji .....	5
2.1.4. Genetik .....	5
2.1.5. Tanı kriterleri .....	5
2.1.6. Klinik belirtiler .....	8
2.1.7. Laboratuvar Bulguları.....	11
2.1.8. Radyolojik bulgular .....	12
2.1.9. Tanı .....	14
2.1.10. Ayırıcı Tanı.....	16
2.1.11. Prognoz .....	17
2.1.12. AnkilozanSpondilitte Değerlendirme ve İzlem .....	18
2.1.13. Tedavi .....	20
3. ROMATOİD ARTRİT .....	29
3.1. Giriş.....	29
3.2. Genel Bilgiler .....	30
3.3. Etyopatogenez .....	31
3.3.1. Genetik Faktörler .....	31
3.3.2. Konakçı Faktörleri .....	31
3.3.3. Dış çevre .....	32

3.3.4. Diğer .....	32
3.4. Patogenez .....	33
3.5. Klinik .....	34
3.5.1. Eklem Tutulumu .....	34
3.5.1.1. El – El Bileği Tutulumu .....	34
3.5.1.2. Dirsek Tutulumu.....	35
3.5.1.3. Omuz Tutulumu .....	35
3.5.1.4. Temporamandibuler Eklem.....	35
3.5.1.5. Kalça.....	36
3.5.1.6. Diz Tutulumu .....	36
3.5.1.7. Ayak-Ayak Bileği.....	36
3.5.1.8. Spinal Tutulum .....	37
3.5.2. Ekstraartiküler Bulgular.....	37
3.5.2.1. Göz Tutulumu.....	37
3.5.2.2. Pulmoner Tutulum.....	38
3.5.2.3. Kardiyak Tutulum .....	38
3.5.2.4. Nörolojik Hastalık .....	38
3.5.2.5. Musküler Tutulum.....	39
3.5.2.6. Hepatik Tutulum ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	39
3.5.2.7. Hematolojik Tutulum .....	39
3.5.2.8. Felty Sendromu .....	40
3.5.2.9. Cilt Tutulumu .....	40
3.5.2.10. Romatoid Nodüller .....	40
3.5.2.11. Kemik Tutulumu .....	40
3.5.2.12. Malignite .....	41
3.5.2.13. Enfeksiyon.....	41
3.5.2.14. Böbrek Tutulumu .....	41
3.5.2.15. Amiloidoz.....	41
3.5.2.16. Vaskülit .....	42
3.6. Laboratuvar Bulguları .....	42
3.6.1. Hematoloji .....	43
3.6.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı .....	43

3.6.3. C-Reaktif Protein .....	43
3.6.4. Karaciğer-Böbrek Fonksiyon Testleri .....	44
3.6.5. Antinükleer Antikorlar.....	44
3.6.6. Anti ds-DNA .....	44
3.6.7. Anti-NötrofilSitoplazmik Antikorlar (ANCA) .....	44
3.6.8. Romatoid Faktör .....	44
3.6.9. Anti-SiklikSitrülinlenmişPeptid (Anti-CCP) .....	45
3.7. Görüntüleme .....	45
3.7.1. Konvansiyonel radyografi.....	46
3.7.2. Ultrasonografi .....	46
3.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme: .....	47
3.7.4. Bilgisayarlı Tomografi(BT).....	47
3.7.5. Kemik Sintigrafisi.....	47
3.8. Tanı.....	47
3.9. Ayırıcı Tanı .....	48
3.9.1. DifüzKonnektif Doku Hastalıkları.....	48
3.9.2. Sistemik LupusEritamatozus .....	48
3.9.3. Gut .....	49
3.9.4. Psödogut -Kalsiyum PirofosfatDihidratArtropatisi .....	49
3.9.5. İnfeksiyöz artritler.....	49
3.9.6. PolimiyaljiRomatika .....	50
3.9.7. Osteoartrit .....	50
3.9.8. Sarkoidoz .....	50
3.9.9. Spondiloartritler .....	50
3.9.10. Oral Kontraseptif Kullanımı .....	51
3.9.11. Hipotiroidi.....	51
3.9.12. Malignite.....	51
3.10. Hastalık Aktivite ve Yanıt Ölçekleri .....	51
3.10.1. Hastalık Aktivite Ölçekleri .....	51
3.10.2. Hastalık Yanıt Ölçekleri .....	52
3.11. Tedavi.....	53
3.11.1. Hasta Eğitimi .....	54



3.11.2. Nonfarmakolojik Tedavi.....	54
3.11.3. Farmakolojik Tedavi.....	54
4. GEREÇ VE YÖNTEM .....	59
5. BULGULAR .....	60
6. TARTIŞMA .....	64
7. KAYNAKLAR .....	72



## KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACPA	Anti sitriline protein antikorlar
ACR	AmericanCollege of Romatology
ANCA	Anti-NötrofilSitoplazmik Antikorlar
Anti-CCP	Anti siklikitrülenmiş protein
Anti-CCP	Anti-SiklikSitrülinlenmişPeptid
Anti-TNF- $\alpha$	Tümör nekrozis faktör alfa bloker
AS	Ankilozanspondilit
ASAS	AnkylosingSpondylitisAssessmentGroup
BASDAI	BathAnkylosingSpondylitis Activity Index
BASFI	BathAnkylosingSpondylitisFunctional Index
BASMI	BathAnkylosingSpondylitisMetrology Index
BASRI	BathAnkylosingSpondylitisRadiology Index
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDAI	ClinicalDisease Activity Index
CRP	C-reaktif protein
DAS	Diseases Activity Score
DAS28	Disease Activity Score in 28 joints
DIF	Distalinterfalangeal
DISH	Diffüzidiopatikskeletalhiperosteozis
DMARD	Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	EuropeanLeagueAgainstRheumatism
HLA-B27	Human lökosit antijen B27
HQ	Hidroksiklokin
ICAM-1	İntracellularadhesion molecule-1
İBH	İnflamatuvar barsak hastalığı
KS	Kortikosteroid
LEF	Leflunomid
MKF	Metakarpofalangeal

MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSÜ	Monosodyum ürat
MTX	Metotreksat
NK	Naturel killer
NSAII	Nonsteroidalantiinflamatuvar ilaç
PIF	Proksimalinterfalengeal
PPD	Pürifiye protein derivesi
RA	RomatoidArtrit
RAPID3	RoutineAssessment of Patient Index Data
ReA	Reaktif Artrit
RF	Romatoid Faktör
SDAI	SimplifiedDiseases Activity Index
SF36	Short form 36
SİE	Sakroiliak eklem
SLE	Sistemik lupuseritamatozus
SpA	Spondiloartropati
SSZ	Sülfasalazin
TNF- $\alpha$	Tümör nekrozis faktör alfa
USG	Ultrasonografi
VAS	Görsel analog skala (Visual Analog Skoru)
VCAM-1	Vascularadhesion molecule-1

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 1. Aksiyelspondiloartritkonsepti .....	7
Şekil 2. AksiyalSpA için ASAS sınıflama kriterleri.....	8
Şekil 3. ASAS-EULAR tedavi önerileri .....	21
Şekil 4. AS'in TNF alfa bloke edici ajanlarla tedavisideASAS önerileri .....	25
Şekil 5. Ulnardeviasyon, kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesi .....	35



## TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 1961 Roma Kriterleri .....	6
Tablo 2. 1966 New York Kriterleri .....	6
Tablo 3. Modifiye New York Kriterleri 1984-Modifiye New York Kriterleri .....	6
Tablo 4. New York Kriterlerine Göre Sakroiliak Eklemlerin Evrelendirilmesi .....	13
Tablo 5. AnkilozanSpondilit seyrinde Görülebilecek Radyolojik Bulgular .....	14
Tablo 6. Sakroiliak Eklem Radyolojik Klasifikasyonu(New York Klasifikasyonu) .....	15
Tablo 7. AS'deKlinik Gidiş.....	17
Tablo 8. AnkilozanSpondilitte Klinik Pratikte Belirti ve Bulguların Değerlendirilmesi İçin ASAS Tarafından Kullanılması Önerilen Bölümler ve Yöntemler .....	20
Tablo 9. Hastalık Aktivite Ölçekleri .....	52
Tablo 10. EULAR'ınRomatoidArtrit'te Yanıt Kriterleri .....	53
Tablo 11. Çalışmaya Katılan Hastaların Cinsiyet Dağılımı.....	60
Tablo 12. Çalışmaya Katılan Hastaların Hastalıklara Göre Dağılımı .....	60
Tablo 13. Hastalık – Biyolojik Ajan Dağılımı .....	60
Tablo 14. Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Laboratuar Verilerin İstatistiksel Analizi .....	61

# 1. GİRİŞ

Genellikle 20-30 yaş civarında kendini gösteren ankilozan spondilit (AS), genç insanları etkileyen bir hastalıktır. Erkekler hastalıktan kadınlara göre 2-3 kat daha sık etkilenir. Hastaların %80'inde 30 yaşından önce ilk semptomlar gelişir ve %5'den daha az hastada semptomlar 45 yaşın üzerinde ortaya çıkar (1).

Etiyopatogeneizde en önemli rolü olan HLA-B27'dir. AS'li hastaların %90'ında HLA-B27 pozitifdir. HLA-B27'nin görevi hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan peptidleri, alfa 2-mikroglobulin ile birlikte 3 moleküllü bir bileşik oluşturmak üzere bağlamak ve antijen sunan hücreler üzerinde sitotoksik T hücrelerine sunmaktır.

HLA-B27 nin hastalığa yatkınlıkla ilişkili fonksiyonları dört farklı teori ile açıklanmaya çalışılmaktadır.

1. Artritojenik peptit hipotezi: HLA-B27 taşıyan sitotoksik T hücrelerinin yanıtını artıran bakteriyel veya self bir artritojenik peptitle bağlanması hastalığa yol açabilir (2, 3).

2. HLA-B27 homodimer formasyonu: HLA-B27 ağır zincirleri, homodimer yapıdadır. Ekstraselüler 1 domainlerindeki sistein-67 rezidüsü ile disülfid bağıyla bağlanmıştır. Endoplazmik retikulumda bu homodimer yapı bozulabilir. Sonuçta oluşan uygunsuz yapı proinflamatuvar hücre içi stres cevabına neden olur. Bu homodimer formasyonunun humoral veya hücrel bağışıklıkta proinflamatuvar hedef veya reseptör gibi davranması olasılığı vardır (2, 4, 5).

3. Hücre içi öldürme ve invazyon fonksiyonunda değişimler: Bu hipotez artritojenik mikroorganizmaların hücre içi varlığı esasına dayanır. Hücre içi öldürme mekanizmasının bozukluğu sonuçta HLA ilişkili sitokin cevabın oluşmasına neden olmaktadır (2, 6).

4. Otoantijen olarak HLA-B27: HLA-B27 nin kendisi CD4 pozitif hücreler tarafından otoantijen olarak tanınabilir. Sitotoksik T hücreler tarafından bu hedefler parçalanır (7).

AS insan lökosit antijeni (HLA)-B27 ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalık olup karakteristik özelliği erken dönemlerde sakroiliak eklemi etkilemesi ve ilerleyen hastalıkla birlikte omurganın da tutulmasıdır. Hastalıkta kalça ve omuz

eklemine de tutabilir. Periferik eklem tutulumu genellikle asimetriktir. Hastalığa iskelet dışı bulgularda eşlik edebilir. Bunlar akut anterior üveit, kardiyak iletim bozukluğu, akciğer özellikle apikal lob fibrozisi, renal tutulum(sekonder amiloidozis) olarak sıralanabilir. AS tüm dünyada kronik ağrı ve özürülüğe neden olan bir hastalıktır (8).

Anti-TNF alfa inhibitörleri AS tedavisi için bir dönüm noktasıdır. AS TNF'nin patogeneziindeki rolüne yönelik en önemli çalışmalardan bazıları transgenetik fare modellerinde TNF alfa'nın sakroiliit, kıkırdak hasarı ve erezyonla ilişkisi ve infliksimab verilen hayvanlarda bu hasarların azalmasıdır (9, 10).

Anti-TNF alfa kullanımı esnasında metotreksat (MTX) gibi DMARD eklenmesi ek fayda sağlamaz iken yan etki ve maliyeti artırmaktadır (11).

Tedaviye başlamadan önce etkinlik, maliyet ve yan etkiler göz önünde bulundurulmalı ve yarar/zarar oranına göre karar verilmelidir. Hangi hastalar anti-TNF alfa tedavisi verilmesi konusunda yine ASAS grubun geliştirdiği ve güncellediği konsensus önerileri mevcuttur (12-14).

Romatoid artrit (RA) nedeni bilinmeyen, sinoviyal hücre proliferasyon ve inflamasyonunun eklemde destrüksiyon yapması ile karakterize kronik, otoimmün, multisistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (15, 16).

İnflamatuvar artritler arasında dünyada ortalama %1 ile en sık görülenidir (17). Kadınlarda erkeklerden üç kat daha sık görülür. Cinsiyetler arası fark yaş ilerledikçe azalır. Hastalık en sık dördüncü ve beşinci dekatta başlar (16).

RA patogeneziinde başlangıç stimülüs bilinmese de dokudaki inflamatuvar sürecin CD4+ T hücrelerinin aktivasyonu ile başladığı bilinmektedir (15, 18). T hücreler RA patogeneziinde endotelin, makrofajların ve osteoklastların sekonder aktivasyonunu sağlayarak primer rol oynarlar. Aktive olan bu hücreler IFN- $\gamma$  ve IL-2 sitokinleri salgılayarak diğer T lenfosit hücrelerini, makrofajları ve fibroblastları uyarır (19). IFN- $\gamma$  monosit/makrofaj hücrelerinin sentez ve sekresyon fonksiyonlarını aktive eder. Aktive olan makrofajlardan sürekli IL-1 ve 7 TNF- $\alpha$  salgılanır (19, 20)

RA, eklem ve eklem çevresi dokularda ilerleyici hasara neden olan sistemik bir hastalıktır. Özellikle sinovyal eklemleri ve sinovyal özellikte tendon kılıflarını etkiler. Ancak sistemik bir hastalık olması nedeniyle eklem dışı tutulumlar da görülebilmektedir (21). Hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması tedavi

seçeneklerini arttırsa da halen patogenezi tüm detayları ile aydınlatılamamıştır. Patogenezi ile ilgili çalışmalar sonucunda daha etkili daha spesifik tedavi yöntemleri geliştirilebilecektir (22).

RA patogenezi açığa kavuştukça, biyolojik ajanların kullanımına ilgi artmıştır. RA’da sitokin dengesi proinflatuar sitokinler lehinedir. Sitokinleri baskılayacak tedaviler son zamanlarda tedavi seçenekleri arasındadır. Proinflatuar sitokinlerin en önemlisi TNF alfa’dır. TNF alfa’yı bloke eden biyolojik ajanların yanı sıra IL-1 ve B hücre inhibitörleri de tedavide kullanılmaktadır. Ayrıca RA patogenezi aydınlandıkça daha pek çok yeni biyolojik ajan bulunacaktır (21).

Bu çalışmayla amaç ve hedefimiz romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında son yıllarda daha sıklıkla tedavide yerini almış olan ve başarılı sonuçlar elde edilen anti-TNF tedavi cevabının değerlendirilmesidir. Bu sayede anti-TNF tedavi başlangıcı sonrasında hastalık takibinin daha öngörülebilir şekilde sürdürülmesi; takiplerde kullanılan parametrelerin daha doğru yorumlanması amaçlanmaktadır.



## **2. ANKİLOZAN SPONDİLİT**

### **2.1. Ankilozan Spondilit**

AS, insan lökosit antijeni (HLA)-B27 ile ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalık olup karakteristik özelliği erken dönemlerde sakroiliak eklemi etkilemesi ve ilerleyen hastalıkla birlikte omurganın da tutulmasıdır. Hastalıkta kök eklem dediğimiz kalça ve omuz eklemi de tutabilir, periferik eklem tutulumu söz konusu olduğunda ise genellikle asimetriktir. Hastalığa iskelet dışı bulgularda eşlik edebilir. Bunlar akut anterior üveit, kardiyak iletim bozukluğu, akciğer özellikle apikal lob fibrozisi, renal tutulum(sekonder amiloidozis) olarak sıralanabilir. AS tüm dünyada kronik ağrı ve özürüllüğe neden olan, sosyal yük getiren bir hastalıktır (8).

#### **2.1.1. Sınıflanma**

AS, Spondiloartrit (SpA) hastalık grubunun içinde yer alır. SpA ortak genetik yatkınlığa ilaveten benzer klinik ve radyolojik özellikler gösteren birbiriyle ilişkili heterojen bir grup kronik hastalığı ifade etmektedir. Bu grup hastalıklar HLA-B27 ile güçlü ilişki gösterirler ve aksiyal iskelette inflamasyon(sakroiliit ve spondilit), belirgin olarak alt ekstremitelerde asimetric artrit, entezit ile birlikte iskelet dışı bulgular olarak göz, akciğer, cilt, kalp ve barsak tutulumu ile karakterizedir. SpA kavramı içinde yer alan hastalıklar ise Ankilozan Spondilit, Psöriyatik Spondiloartrit, Reaktif Spondiloartrit, İnflamatuvar Barsak Hastalıkları ile ilişkili Spondiloartrit, ve Undifferensiyel veya Farklılaşmamış Spondiloartritlerdir (23, 24).

#### **2.1.2. Etyoloji**

AS' nin etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber hastalığın HLA-B27 antijeni ile olan güçlü ilişkisi, genetik yatkınlığı olan kişilerde tetikleyici bazı çevresel faktörlere karşı oluşan immün yanıtlar sonucu meydana geldiğini düşündürmektedir. AS'li hastalarda HLA-B27 sıklığı % 90-95 iken, HLA-B27 pozitif beyaz ırkta AS prevalansı % 2-5'tir. HLA-B27 pozitif olan AS'li hastaların HLA-B27

pozitif olan birinci derece akrabalarında ise hastalık % 10-30 oranında görülmektedir (25).

### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Ankilozan Spondilit prevalansı beyaz ırkta %0.15-1.8 bildirilmekte ve o toplumdaki HLA-B27 sıklığıyla paralellik göstermektedir. İnsidans ise yılda 100000'de 0.49'dan (Japonya) 10'a (Norveç) kadar değişmektedir (26). Prevalans ise farklı etnik grupların yaşadığı kuzey A.B.D' de %0,2-0,5 olarak bulunmuştur (27). Her ne kadar eski literatürlerde A.S erkek/kadın oranı 9/1 gibi yüksek oranda bulunmuş olsa da son çalışmalarda farkın bu kadar fazla olmadığı sadece hastalığın progresyonunda bazı farklılıklar olduğu saptanmıştır (28-31).

### **2.1.4. Genetik**

Monozigot ve dizigotik ikiz çalışmalarında hastalığın gelişme riskinin yaklaşık %90 oranında genetik yapı ile ilişkili olduğu saptanmıştır (32). HLA-B27 geni ile AS arasındaki ilişki uzun süredir bilinmektedir, ancak altta yatan moleküler mekanizma halen tam olarak açıklanamamıştır. HLA lokusunun genleri 6. kromozomun kısa kolu üzerinde yerleşmiştir. Her hücrede bulunmasına karşın antijen sunan hücrelerde daha fazla bulunmuştur (33).

### **2.1.5. Tanı kriterleri**

1961'de AS sınıflanması için ilk olarak Roma kriterleri yayınlanmıştır (34). Ancak sensitivite ve spesifitenin düşük olması nedeniyle 1966'de New York kriterleri geliştirilmiştir (35). 1984 yılında ise halen yaygın olarak kullanılan Modifiye New York kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 1-3). Bu yeni kriterlere inflamatuvar bel ağrısı eklenmiştir. Bir klinik kriterin yanında bir radyolojik bulgusu(bilateral evre 2 veya unilateral evre 3 sakroiliit) olması AS tanısını için yeterlidir (36).

**Tablo 1. (1961) Tanı Kriterleri**

<b>Klinik kriterler</b>
1. Üç aydan daha uzun süre varolan ve istirahatle düzelmeyen bel ağrısı ve tutukluğu
2. Torakal bölgede ağrı ve tutukluk
3. Lomber omurgada hareket kısıtlılığı
4. Göğüs ekspansiyonunda kısıtlılık
5. İritis veya sekelinin öyküsü veya bulgusu
<b>Radyolojik kriterler</b>
6. Bilateral AS'ye özgü sakroiliak eklem değişiklikleri (sakroiliak eklemlerin bilateral osteoartritik değişiklikleri hariç)

**Tablo 2. New York (1966) Tanı Kriterleri**

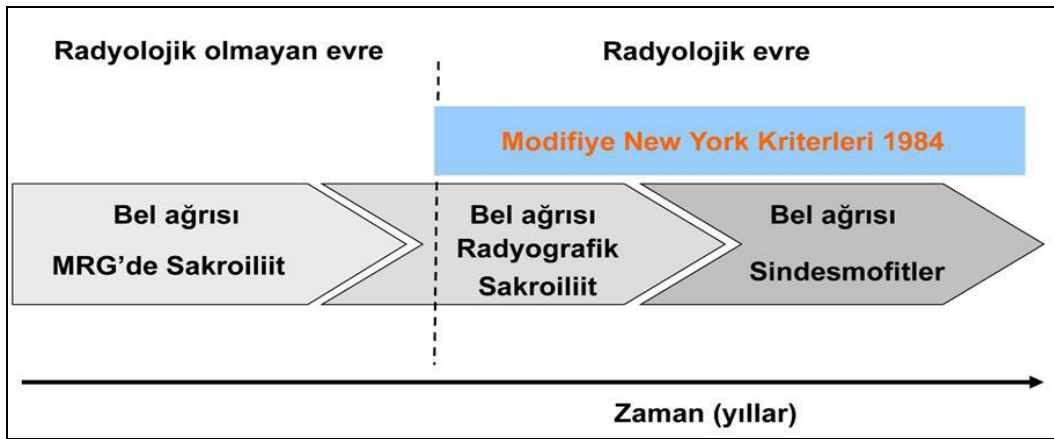
<b>Tanı</b>
1. Lomber omurganın her üç düzlemde anterior fleksiyon, lateral fleksiyon ve ekstansiyon hareket kısıtlılığı
2. Dorsolomber bileşkede veya lomber omurgada ağrı
3. Dördüncü interkostal aralıktan ölçülen göğüs ekspansiyonunun 2,5 cm veya daha az olması
<b>Radyografi Evreleme</b>
Normal:0, şüpheli:1, minimal sakroiliit:2, orta derecede sakroiliit:3, ankiloz:4
<b>Kesin Ankilozan Spondilit</b>
1. En az bir klinik kriterle birlikte evre 3-4 bilateral sakroiliit
2. Evre 3-4 unilateral veya evre 2 bilateral sakroiliitle birlikte 1 klinik kriter veya 2. ve 3. klinik kriterler
Olası Ankilozan Spondilit Hiçbir klinik kriter aranmaksızın evre3-4 bilateral sakroiliit

**Tablo 3. Modifiye New York (1984) Tanı Kriterleri**

<b>Klinik Kriterler</b>
1. En az üç aydır var olan egzersizle düzeliyor istirahatle düzelmeyen bel ağrısı
2. Lomber omurganın sagittal ve frontal düzlemlerde hareket kısıtlılığı
3. Göğüs ekspansiyonunun yaş ve cinse göre normal değerlerin altında olması
<b>Radyolojik Kriterler</b>
1. Evre 2-4 bilateral sakroiliit
2. Evre 3-4 unilateral sakroiliit
Kesin Ankilozan Spondilit: Klinik kriterlerden herhangi birisi ile birlikte unilateral evre 3-4 veya bilateral evre 2-4 sakroiliit

Birçok AS hastası inflamatuvar bel ağrısı başlangıcından tanı alana kadar yaklaşık 6-8 sene geçmektedir. Bu gecikmenin en önemli nedeni direk grafilerde sakroiliitin nispeten geç tanınmasıdır (37). Manyetik rezonans görüntüleme(MRG) tekniğın gelişmesi ile artık sakroiliit erken dönemde belirlenebilmektedir. MRG’de aktif sakroiliitin saptanması zamanla direk grafide de sakroiliit bulgularının ortaya çıktığı gösterilmiştir (38). İnflamatuvar bel ağrısı olan ancak direk grafisi normal olan AS hastaların MRG’de sakroiliitin görülmesi hastalığın erken evresinde belirlenmesi açısından çok önemli olup bu hastaların çoğunda zamanla radyografik sakroiliitin belirgin hale geldiği ve Modifiye New York kriterlerini karşıladığı kabul edilmektedir. Ancak bazı hastalar sadece bu evrede kalmaktadır. Bu yüzden bu evrenin “erken A.S” yerine “pre-radyografik aksiyel SpA” veya “non-radyografik aksiyel SpA” olarak adlandırılması daha doğru bulunmuştur (33).

Hem çalışmalarda standardizasyonunu sağlamak hem de günlük pratikte tanıda yardımcı olması açısından ASAS (The Assessment of SpondyloArthritis international Society) grubu 2009 yılında “Aksiyel SpA için ASAS Sınıflama Kriterlerini” yayınladı (39) (Şekil 1). Bu yeni klasifikasyonda hem non-radyolojik SpA hem de A.S (Modifiye New York kriterlerine göre) hastalaraksiyal SpA grubu içinde yer almaktadır.



**Şekil 1.** Aksiyel spondiloartrit konsepti

## Aksiyal Spondiloartrit için (SpA) ASAS sınıflama kriterleri

Bel ağrısının süresi  $\geq 3$  ay olan ve başlangıç yaşı  $< 45$  yaş olan hastalarda

Görüntülemelerde sakroiliit\*  
artı  
 $\geq 1$  SpA bulgusu

VEYA

HLA-B27  
artı  
 $\geq 2$  SpA Bulgusu

- \*Görüntülemelerde sakroiliit
- MRG'de aktif (akut) inflamasyon SpA ile ilişkili sakroiliit için oldukça fazla fikir vericidir
  - Modifiye New York kriterlerine göre kesin radyografik sakroiliit

### SpA bulguları

- İnflamatuar bel ağrısı
- artrit
- entezit (topuk)
- üveit
- daktilit
- psöriyazis
- Crohn/Kolit
- NSAİİ iyi yanıt
- SpA için aile öyküsü
- HLA-B27
- artmış CRP

n=649 bel ağrılı hasta;  
Tümü:  
Duyarlılık: 82.9%, Özgünlük: 84.4%  
Sadece görüntüleme kolu :  
Duyarlılık: 66.2%, Özgünlük: 97.3%  
Sadece klinik kolu :  
Duyarlılık: 56.6%, Özgünlük: 83.3%



Şekil 2: Aksiyal SpA için ASAS sınıflama kriterleri

### 2.1.6. Klinik Belirtiler

**Bel Ağrısı:** AS genellikle kronik bel ağrısıyla presente olur. Hastalık genelde 50 yaşından önce başlamaktadır. Ağrı; sinsi başlangıç gösteren inflamatuvar tipte bel ağrısıdır. Ağrı özellikle gecenin ikinci yarısında (saat 3-5) kendini gösterir ya da kötüleşme olur, sabah tutukluğu 30 dakikadan 1saat'e kadar sürebilir. Egzersizle düzelmesi ve non-steroid antiinflamtuvar ilaçlara (NSAİİ) iyi cevap göstermesi de ankilozan spondilitteki ağrının en önemli özelliklerindedir (40).

**Kalça ve Omuz Eklemi Tutulumu:** Kalça ve omuz aksiyal eklemler olarak sayılmaktadır ve diğer distal eklemlerden daha çok etkilenmektedir (tutulmuş %50 den fazladır). Kalça eklemi tutulumu erişkinlerde ağır hastalık bulgusu olarak kabul edilir ve juvenil başlangıçlı hastalarda daha sık görülmekte ve bu hastalarda erişkin çağda başlayanlara göre kalça artroplasti gereksinimi daha sıktır (40). Kalça tutulumunun bilateral olma eğilimi diğer eklemlere göre daha fazladır ve radyolojik olarak inflamatuvar artritlerde olduğu gibi konsantrik daralma şeklinde belirlemektedir.

Omuz eklem aralığında daralma, osteoporoz, humerus başı supralateral kısmında erozyonlar ve rotator manşonda tendinit en sık rastlanan bulgulardır (40).

**Periferik Eklem Tutulumu:** Kalça ve omuz gibi eklemler dışında kalan periferik eklem tutulumu primer AS'de nispeten nadirdir. Genellikle alt ekstremitelerde asimetrik, monoartiküler veya oligoartiküler tutulum söz konusudur. Hastalığın erken evrelerinde periferik eklem tutulumunun görülmesi agresif hastalık aktivitesi için bir belirteçtir (41).

**Osteoporoz:** Kemik mineral yoğunluğunda (KMY) azalma hastalığın erken dönemlerinde ve özellikle de aktif AS'li hastalarda görülebilmektedir (42). Ankilozan Spondilitte özellikle ilerleyen hastalıkla birlikte vertebral kırık riskinde artış göstermektedir (43).

**Pulmoner Tutulum:** Pulmoner tutulum tipik olarak asemptomatik ve nadir görülür. Pulmoner tutulum göğüs duvarı ve akciğer parankiminin sorunlarını ihtiva eder. Göğüs kafesi genişlemesindeki kısıtlılık torasik omurganın ankilozu ve kostovertebral, kostosternal eklemlerin inflamasyonunun bir sonucudur (44, 45). AS'nin en yaygın plevropulmoner bulgusu bilateral üst lob fibrozisidir. Yapılan çalışmalarda üst lob fibrozisi %1,3 ile %30 arasında bulunmuş olup bu durum hastalıktan yaklaşık 15 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Apikal fibrozis erkeklerde daha sık gelişir. Fibrozis tipik olarak asemptomatik olup bu alanlarda bakteri veya mantarlar tarafından sekonder süper enfeksiyon gelişmesi sonrasında hastalar semptomatik hale gelirler (44, 45).

**Entezit:** AS ve diğer SpA'ların belirgin ve ayırt edici özelliği olup alt ekstremitelerde daha siktir. Aşil-kalkaneus yapışma bölgesi ve plantar fasya-kalkaneus yapışma bölgesi en çok görüldüğü yerlerdir (46).

**Göz Bulguları:** Akut anterior üveit AS'te en tipik göz tutulumudur ve ekstra-artikular komplikasyonlar içerisinde en sık görülenidir. AS hastalarında % 25-40 arasında ortaya çıkmaktadır ve genellikle tek taraflıdır. Ağrılı, kırmızı, fotofobi, bulanık görme en önemli bulgularıdır (47). Üveit gelişimi ise uzun hastalık süresi ve HLA-B27 pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur (48).

**Gastrointestinal Bulgular:** AS hastalarının %50'sinden fazlasında ileokolonoskopide mikroskopik veya makroskopik barsak inflamasyonu saptanmıştır (49). Ancak bu hastaların az bir kısmında klinik olarak Crohn veya Ülseratif kolit

gibi inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) söz konusudur. A.S hastaların %5-10'unda İBH gelişmektedir. İBH hastalığı olanların %4-10'nda A.S bulguları ortaya çıkmaktadır (48).

**Kardiyak Bulgular:** A.S' te kardiyak tutulum genellikle hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar. Kardiyak tutulum açısından en karakteristik patolojiler aort kapağı, aort ve kalbin iletim sisteminde ortaya çıkmaktadır (50).

### **Böbrek Tutulumu**

**Amiloidoz:** AS'deki en yaygın renal bulgu sekonder amiloidozdur. Sekonder amiloidoz nadir olup uzun süre devam eden aktif hastalığı olan hastaların %1 ila %3'ünde tespit edilmiştir. Amiloidoz AS hastalarında mortalitenin yaklaşık %12'sinden sorumlu tutulmuştur (51).

**İmmünglobulin A Nefropatisi:** A.S'de en sık görülen glomerulonefrit formudur (52).

**Analjezik Nefropatisi:** Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanımına bağlı prostoglandin sentezini inhibe olarak renal arterlerde vazokonstriksiyona yol açarak akut böbrek yetmezliği, tübülointerstisyel nefrit ve renal papiller nekroza sebep olabilirler (53).

**Nörolojik Bulgular:** Nörolojik tutulumlar genellikle omurga kırığı, dislokasyonu, kauda ekuina sendromu veya atlantoaksyal subluksasyonla ilişkilidir. Semptomatik veya asemptomatik spontan atlantoaksyal subluksasyon AS hastalarında %2 civarlarında görülen bir komplikasyondur (54). En sık kırık bölgeleri servikal vertebra C5-C6 ve C6-C7 olsa da yaşamı tehdit edici odontoid fraktürler de görülmektedir (55).

**Yorgunluk:** Ankilozan Spondilitte yorgunluk önemli bir semptom olup hastalık aktivitesiyle paralellik gösterir ve uyku kalitesindeki bozuklukla ilişkilidir (56). Uyku bozukluğu AS tanısı olan kadınların %81, erkeklerin %50' sinde görülmektedir (57).

### 2.1.7. Laboratuvar Bulguları

AS için tanı koydurucu bir test olmamakla birlikte laboratuvar bulguları sıklıkla ya tanıyı desteklemeye ya da hastalık aktivitesinin takip edilmesine yarar (58). Genel olarak rutin biyokimyasal testler A.S'te diğer kollajen doku hastalıkları veya vaskülitlerde olduğu kadar yardımcı değildir. Artmış Eritrosit Sedimentasyon Hızı (ESH) veya C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri bazı hastalarda (%75) varan oranda bildirilmiş olsa da normal ESH ve CRP düzeyleri aktif hastalığın varlığını dışlamaz (1). Spondiloartropatiler için temelde iki laboratuvar belirteci vardır ve bunlar HLA-B27 ve CRP'dir. ESH ile ilgili ilişki daha azdır. Erken spondiloartrit tanısı için HLA-B27 önemli bir faktör olup AS'li hastaların yaklaşık %95'inden fazlasında HLA-B27 pozitifdir. Ancak bu sıklık Türk hastalarda daha düşük bulunmuştur (%70) (59, 60). Hastalık aktivitesi için C-reaktif protein daha iyi bir göstergedir (61). Hastalığın aktif olduğu dönemlerde hastaların % 50-70'inde eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) ve C-reaktif protein (CRP) yüksek saptanır (61, 62). Normal ESH ve CRP düzeyleri aktif hastalığı dışlamaz. Hastaların %75'inde artmış ESH veya CRP bildirilmiştir. Ancak klinik, hastalık aktivitesi ile ilişki göstermeyebilir (63). Periferik eklem tutulumu olanlarda akut faz yanıtı daha yüksek olup inflamatuvar özellikler taşıyan kronik bel ağrısı olan bir kişide, HLA-B27'nin de (+) olması durumunda yaklaşık %50-60 oranında AS'ye ilerleme ihtimali mevcuttur (64, 65). Periferik artriti ve İBH olan hastalarda akut faz yanıtları (ESH ve CRP) sadece aksiyel tutulumu olan hastalara göre daha yüksek değerlerde tespit edilmiştir (66). Akut anterior üveit veya spondilitik kalp hastalığı olanlarda bu oran daha da yüksek olabilir. Öykü ve fizik muayenenin AS'yi düşündürdüğü, ancak radyolojik bulguların tanıyı desteklemediği durumlarda akut faz yanıtları ön tanıya yardımcı olabilir. Beyaz ırktan HLA-B27 pozitif kişilerde sadece %2 oranında AS geliştiği bilinmekte olup hastalığı önlemenin mümkün olmadığı düşünülürse HLA-B27 testinin tanısalla amaçla kullanılmasının gereksizliği anlaşılabilir (67). HLA-B27 tanısalla bir test olarak kabul edilmemelidir. HLA-B27 negatif olsa bile semptomatik sakroiliit varsa bu test AS'yi ekarte ettirmez. Tanı konusunda %50 şüphe varsa HLA-B27 bakılabilir (68). Hastalık aktivitesi ile uyumlu (inflamasyon derecesi ile ilişkili) olarak trombosit sayısında hafif-orta derecede artış olabildiği gibi hafif normokrom



normositer anemi vakaların %15'inde görülebilir (69). Kronik hastalık anemisi gelişebilir. Serum Ig A düzeyleri hastaların çoğunda artar ve akut faz reaktanları ile koreleasyon gösterir (69). Romatoid faktör ve antinükleer antikor negatiftir. Serum kompleman düzeyleri normal veya artmış olabilir. Alkalin fosfataz ve kreatin kinazda hafif artış olabilir ancak hastalık aktivitesi ile korele olmayıp, hastalık süresi ile ilişkili de değildir (69, 70).

### **2.1.8. Radyolojik Bulgular**

Ankilozan Spondilit tanısı ve takibinde birçok radyolojik teknik kullanılmakta olup bunların içerisinde en sık kullanılan konvansiyonel radyografi ve manyetik rezonans görüntülemedir (MRG). Ayrıca konvansiyonel tomografi, kemik sintigrafisi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) de kullanılmaktadır (71).

#### **Direkt Radyografiler**

Direkt radyografilerin yaygınlığı, ucuz olması, uygulama tekniğinin basitliği ve çabukluğu AS düşünülen hastalarda sakroiliak (Sİ), ve aksiyel tutulumu araştırmak amacıyla ilk başvuru radyolojik tetkiktir. Sİ eklemler radyografik olarak ilk değişikliklerin görüldüğü eklemdir ve genellikle hastalığın birinci dekadın sonlarına doğru ortaya çıkarlar (30). Direkt radyografilerde sakroiliak eklem bulguları New York kriterlerine göre 0 ile 4 arasında evrelendirilmektedir (72). (Tablo 4) Modifiye New York kriterlerine göre hastaların AS olarak sınıflandırılabilmesi için direkt radyografide sakroiliitin gösterilmesi zorunludur (36). Direkt radyografilerin en büyük eksikliği sakroiliitin erken evrelerinde görülen inflamasyonu ve kemik iliği ödemi gösterememesidir. İnflamatuar bel ağrısı olup başlangıç sakroiliak eklem grafileri normal olan 88 hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada 5 yıl sonra olguların %36'sında, 10 yıl sonra ise %59'unda radyografik sakroiliit geliştiği ortaya koyulmuştur (37). İnflamatuar bel ağrısı olan bir hastada standart radyografilerde bilateral sakroiliit gösterilmişse AS tanısı için ileri görüntüleme tekniklere gerek yoktur. Ancak AS düşünülen bir hastada rutin radyografiler normal veya şüpheli ise Sİ eklemlerin mümkünse MRG, değilse BT veya sintigrafi gibi diğer teknikleri ile değerlendirilmesi önerilir (73).

**Tablo 4:** New York Kriterlerine Göre Sakroiliak Eklemlerin Evrelendirilmesi

Evre 0	Normal, eklem yüzeyleri net olarak seçilir
Evre 1	Şüpheli değişiklikler, evre 2 sayılan değişikliklerin olup olmadığı konusunda
Evre 2	Eklem yüzeyleri net seçilemez, eklem bulanıklaşmıştır, küçük erozyonlar ve hafif subkondral skleroz artışı vardır, eklem aralığında daralma görülebilir
Evre 3	Eklem her iki yüzünde beliğin skleroz ve daha büyük erozyonlar, eklem aralığında daralma ve yer yer kemik köprüleşmeler
Evre 4	Total ankiloz

### **Bilgisayarlı Tomografi**

Sakroiliak eklemlerde inflamasyona sekonder gelişen erozyon, subkondral skleroz, eklem aralığında daralma ve yeni kemik oluşumu gibi yapısal kemik değişikliklerini belirlemede oldukça etkili bir tekniktir. BT eklemlerdeki yapısal kemik değişikliklerini belirlemede MRG'den daha başarılı görülmesine rağmen, eklem kırıkdağını, inflamasyonu ve ödemi değerlendirmede yetersiz görülmüştür (69).

### **Kemik Sintigrafisi**

Radyografilerde görülmeyen hiperemi ve inflamasyonu göstermek için kullanılabilir (71). Bulguların spesifik olmaması ve yüksek radyasyon riski nedeniyle günümüzde sakroiliit tanısında kemik sintigrafisi tercih edilmemektedir (74).

### **Manyetik Rezonans**

Aktif inflamatuvar lezyonlar olarak tanımlanan değişikliklerin en önemlisi kemik iliği ödemi veya osteittir. Bu değişiklik her ne kadar başka hastalıklarda bulunsa da aktif sakroiliit için oldukça önemli bir bulgudur. Kemik iliği ödemi yapısal hasarlarla (erozyonlar, subkondral skleroz gibi) birlikte olabilmektedir (231). Birçok çalışmada sakroiliit tanısı koymada MRG'nin konvensiyonel radyografilere, kemik sintigrafisine ve BT'ye üstünlüğü kanıtlanmıştır (75).

### **Ultrasonografi**

Ultrasonografi ve power Doppler ultrasonografi erken yumuşak doku inflamasyonu bulgularını göstermede çok başarılı bir tekniktir. Ucuz, ulaşılabilir olması ve radyasyon içermemesi en önemli avantajlarıdır (71). Sakroiliitte periferik entezite göre sensitivitesi daha yüksek bulunmuştur (76).

## Omurganın Görüntülenmesi

A.S seyirinde görülen spinal tutulum bölgeleri diskovertebral bileşkeler, faset eklemler, posterior spinal ligamanlar, kostavertebral eklemler ve atlanto-aksiyal eklemler olarak sıralanabilir. Her ne kadar BT ve MRG omurganın ayrıntılı incelemesini sağlarsa da ilk tercih direkt radyografiler olmalıdır (231). Spinal kolon tutulumu genellikle lumbosakral veya torakolomber bileşkede başlar ve zamanla bütün spinal kolona yayılır. Ancak kadınlarda spinal tutulum servikal vertebradan başlayabilir. Spinal tutulumun şiddeti erkeklerde daha ağırdır (77). AS'de radyografik spinal bulgular geç dönemde belirgin hale geldiğinden dolayı AS ve SpA sınıflandırma kriterlerine dahil edilmemiştir. Ancak AS olguların %3-5'inde sakroiliak eklemlerde açık bir patoloji olmaksızın spinal tutulumuna ait bulgulara rastlanabilir (231), (Tablo 5).

**Tablo 5:** Ankilozan Spondilit seyirinde görülebilecek radyolojik bulgular

Sakroiliit
Vertebral kareleşme
Spondilitis anterior (Romanus lezyonu)
Marjinal vertebral skleroz (shiny Corner=parlayan köşe)
Spondilodiskit (Anderson lezyonu)
Faset eklem kapsülü ve spinal ligamentlerin ossifikasyonu
Sindesmofitler
Bambu omurga görünümü (Bamboo spine)
Tren rayı görünümü
Vertebral osteopeni ve fraktürler İntervertebral disklerde kalsifikasyon

### 2.1.9. Tanı

AS tanısı klinik ve radyolojik bulgular ile konur. Adölesan dönemle orta yaş arasında inflamatuvar karakterde bel ağrısı ve tutukluk olması AS düşündürmelidir. Ailede benzer hastalık olması da AS düşündürmelidir. Kesin tanı klinik kriterlerin beraberinde radyolojik olarak sakroiliitin saptanmasıyla konur. Tanı konulmasının zor olduğu grup klinik bulguları uyumlu olmakla birlikte radyografik bulguları olmayan hastalar ve periferal artrit, entezitis gibi semptomların önplanda olduğu

juvenil ya da kadın hasta grubudur. Bu hastalarda HLA B-27 yol göstericilabilir (44). Karakteristik radyografik değişikliklerin yokluğunda undifferansiye spondiloartropati tanısı düşünülebilir. Bu durumda NSAİİ ile tedavi bilgi verebilir. Birçok bel ağrısı antiinflamatuvar dozda NSAİİ kullanımı ile düzelebilirse de ağrı ve sabah tutukluğunda belirgin düzelme spondiloartropatiyi düşündürmelidir. Omurga ve sakroiliak eklemlerde karakteristik değişikliklerin varlığında AS'nin kesin tanısı kolaylıkla konulabiliyor olsa da birçok hastada radyografik değişiklikler semptomların başlamasından yıllar sonra ortaya. Bu hastalarda kronik inflamatuvar tipte bel ağrısı, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonları AS'nin erken tanısına yardımcı olabilir. Radyolojik bulguların yokluğunda klinik şüphe (inflamatuvar bel ağrısı, entezit, üveit, asimetrik artrit, pozitif aile hikayesi, NSAİİ tedavisine iyi yanıt, HLA-B27 pozitifliği, artmış CRP) kuvvetli ise AS olasılığı hesaplanabilir: Örneğin inflamatuvar bel ağrısına bir veya iki klinik SpA bulgusu eklenecek olursa aksiyel erken AS olasılığı %14'den %50- 60'a; HLA-B27 pozitifliği ya da MRI'da sakroiliit saptanacak olursa olasılık %80-90'a çıkabilir. Tanı kriterleri için sakroiliak eklem radyolojik klasifikasyonu gerekir yükselir (78) (Tablo 6).

**Tablo 6:** Sakroiliak Eklem Radyolojik Klasifikasyonu (New York Klasifikasyonu)

Grade 0	Normal
Grade 1	Şüpheli, erozyon + skleroz
Grade 2	Minimal sakroiliit, eklem aralığında daralma olmaksızın erozyon + sklerozla beraber hafif anormallik
Grade 3	Orta derecede sakroiliit. Eklem aralığında daralma + kısmi ankiloz +iliak veya sakral skleroz ve erozyonlarla beraber orta derecede anormallik
Grade 4	Tam ankilozla beraber ciddi anormallik. Sakroiliak eklem tamamen kapanmıştır

**Tanı Kriterleri:** Tanı için 1961 Roma, 1966 New York ve son olarak (Roma ve New York kriterlerinin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olması nedeniyle) 1984 Modifiye New York kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 1-3) (44).

### 2.1.10. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda bel ağrısı yapan nedenler, sakroiliit yapan nedenler ve entesopati yapan nedenler ayrı ayrı göz önünde bulundurulmalıdır. Reiter sendromu/reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, SAPHO sendromu, intestinal bypass artrit gibi seronegatif spondilartropatiler, pyojenik enfeksiyonlar, tüberküloz, brusella gibi enfeksiyöz sakroiliit nedenleri ekarte edilmelidir. Hiperparatiroidi, parapleji ve sarkoidozun sakroiliite neden olabileceği düşünülmelidir (70). Sistemik artritlerin diğer tipleri AS'den ayırt edilmelidir. RA genellikle küçük eklemleri simetrik olarak tuttuğundan ve sıklıkla romatoid faktör (RF) pozitifliği, antisiklik sitrüllemiş protein (CCP) pozitifliği ve HLA-B27 negatifliğinden dolayı AS'den kolayca ayırt edilir.

Reaktif artrit ve psöriatik artrit de sakroiliak eklemleri tutabilir ve HLA-B27 (+) olabilir. Eklem dışı bulguların varlığı bu hastalıklarda anlamlıdır. İntestinal veya genitoüriner sistem enfeksiyonları öyküsü reaktif artrit için önem taşır. Tipik psöriatik cilt ve tırnak değişiklikleri olan hastalarda da psöriatik artrit düşünülmelidir.

İnflamatuvar barsak hastalığı ile birlikte olan spondiloartropati AS'nin klinik spektrumunun bir parçası olabilir. Bazı hastalar artropatinin başlangıcından yıllar sonra bile inflamatuvar barsak hastalığın klinik özelliklerini göstermez (79). Diffüz idiopatik skeletal hiperosteozis (DISH-Forestier hastalığı): Sakroiliak eklemler daima korunmuştur, apofizyal eklemler ankiloze değildir, aşırı osteofit oluşumu ve kalsifikasyon görülür, disk yüksekliği korunur, en az 4 bitişik vertebra cisminde hiperosteoz vardır. Olekranon, patella, kalkaneus, omuz ve asetabulum gibi ekstrapinal alanlarda da hiperosteoz tespit edilebilir.

Diffüz idiopatik skeletal hiperosteozis (DISH) daha geç başlaması, büyük, geniş ligamentöz ossifikasyonlar bulunması, sakroiliit olmaması ve HLAB-27 ile ilişkisinin bulunmaması ile AS'den ayrılabilir. Uzun süreli retinoid kullanımı DISH benzeri tablo yapabilir (70).

### 2.1.11. Prognoz

AS'nin klinik seyri çok değişkendir. Spontan remisyonlar ve alevlenmeler ile karakterize ise de prognozu genel olarak oldukça iyi kabul edilmektedir (80). Hastaların sadece %10-20'sinde uzun süreli sakatlık söz konusudur. Prognozu etkileyen faktörlerden bazıları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 7).

**Tablo 7:** AS'de Klinik Gidiş

Ağır klinik gidiş
ESH 30mm/saat'in üzerinde olması
Kalça artrit olması
Bel omurlarında hareket kısıtlılığı olması
Sosis parmak(elde veya ayakta) olması
Oligoartrit olması
Hastalığın 16 yaş veya öncesinde başlaması

Hastalığın şiddetli başlaması, eklem dışı komplikasyonlarının olması, tedaviye başlandığı dönemde hastalığın şiddeti, tedavinin uygunluğu, hastanın tedaviye uyumu önemlidir. Erken yaşta gelişen kalça tutulumu, boyun omurlarındaki ankiloz prognozu ağırlaştırmaktadır.

Radyografilerde görülen yapısal değişiklikler fiziksel fonksiyon ve spinal mobilite ile doğrudan ilişkili olmayabilir. Hastalığın ilk 10 yılı özellikle çok önemlidir. AS'li hastaların fonksiyon kaybının büyük bir bölümü bu dönemde oluşur. Hastalığın başlangıç döneminde olan bazı faktörlerin varlığı hastalığın olumsuz seyir göstereceğini belirtir. Bunlar; ESH'nin 30mm/saat'in üzerinde olması, kalça eklem tutulumu, NSAİİ'lerin etkili olmaması, lomber omurgada kısıtlanma, daktilitis, oligoartrit, 16 yaşından önce başlangıç (81).

Kalça artrit varlığı ile üç faktör varlığı ağır klinik gidiş belirleyicileridir. Başlangıçta bu faktörlerin hiçbiri yoksa beklentimiz hafif hastalık lehinedir (%92,5 sensitif, %78 spesifik). Eğer kalça eklemi tutulumu ya da 3 faktör mevcutsa şiddetli hastalık %50 sensitivite ile beklenebilir ve hafif hastalık beklentisi %97,5 spesifite ile ekarte edilebilir. Bu özelliklere sahip hastaların takip aralığı daha sık tedavileri daha agresif olmalıdır.

Ekstraartiküler bulgular da kötü prognozla ilişkili olup hem psöriazis hem de inflamatuvar barsak hastalığı varlığı ve bir başka çalışmada da üveit varlığında prognoz daha kötü saptanmıştır (72). Sosyoekonomik durum da hastalık prognozu üzerinde etkilidir. Sigara içilmesi kötü klinik, fonksiyonel ve radyolojik durum ile ilişkilidir. Yine düşük eğitim düzeyi, düşük sosyoekonomik durum ve yetersiz egzersiz de kötü prognozla ilişkilidir (82). Son dönemde yapılan bir çalışmada uzun hastalık süresi, erkek cinsiyet, üveit, kalça tutulumu, sigara içilmesi ve sedef hastalığının varlığı kötü prognostik belirteçler olarak ortaya koyulmuştur (83). Gebelikte hastalık seyri değişken olup hastalıkta kötüleşme yaklaşık %31-55 oranındadır. Postpartum dönemde (6 hafta-6ay) kötüleşme ise %45-92 oranında değişmektedir (84).

### **2.1.12. Ankilozan Spondilitte Değerlendirme ve İzlem**

Hastalığın aktivitesini ve fonksiyonel durumunu belirlemede ve tedaviye yanıtını izlemede kullanılmak üzere çeşitli hastalık değerlendirme indeksleri geliştirilmiş olup aktivite değerlendirmede yaygın olarak kullanılan indeks Bath AS Hastalık Aktivite İndeksi(Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index:BASDAI)'dir (85).

Hastaların fonksiyonel durumunu belirlemede kullanılan indeksler de geliştirilmiştir. Bunlar arasında Bath AS Fonksiyonel İndeksi(Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index:BASFI), BathAS Metroloji İndeksi(Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index:BASMI) sayılabilir (86-88).

AS'nin izlem ve tedavisi sırasında hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi önemlidir. Hastalığın aktivitesini belirlemede klinik bulgular ya da CRP ve ESH gibi inflamasyon belirteçleri yeterli değildir. Gözlemciler arasındaki değişkenliği ortadan kaldırmak ve standart bir değerlendirme sağlayabilmek için BASDAI geliştirilmiştir.

BASDAI hastalara kolaylıkla uygulanabilen, hastanın son bir haftalık genel durumunu, yorgunluk hissini, aksiyel ve periferik eklemlerdeki ağrının şiddetini, eklemlerin hassasiyetini, sabah tutukluğunun şiddeti ve süresini ölçmeye yönelik 6 sorudan oluşan bir değerlendirme aracı olup yaklaşık bir dakikada cevaplanabilir, güvenilirliği ve duyarlılığı yüksek bir ölçümdür.

AS'li hastaların fonksiyonel durumunu belirlemek zordur. Gözlemciler arasında farklılıklar söz konusu olabilir. Bu nedenle BASFI geliştirilmiştir. Son bir haftalık günlük yaşamdaki fonksiyonlarını belirlemek üzere yapılır. Günlük aktiviteler ile ilgili 8 soru ve hastanın günlük yaşamındaki becerileri ile ilgili 2 soru içerir. Her madde 10 cm görsel analog skala üzerinden değerlendirilir. Hastalık aktivitesi ve hasarı ile ilişkilidir. Spinal mobilite için BASMI, vertebra ve kalçanın radyolojik bulgularının değerlendirilmesinde Bath AS Radyoloji İndeksi(Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index: BASRI) kullanılabilir (89, 86)

Klinik pratikte bu ölçümlerin doğru ve uygun bir biçimde yapılması gerekir. AS'de 3 farklı kategoride ölçüm yapılması önerilmektedir:

1. Semptomlar ve hastalık aktivitesi (hastalığın hasta üzerinde o andaki etkileri)
2. Yapısal hasar (hastalığın hasta üzerindeki geri dönüşümü olmayan etkileri)
3. Hastalık aktivitesi ve/veya hasar sonucu fiziksel fonksiyonlar, günlük yaşam aktiviteleri ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi (90).

AS değerlendirme: ASAS çalışma grubunun klinikte hasta izleminde kullanılmasını önerdiği parametreler Tablo 8'de özetlenmiştir. Fonksiyonel indeks olarak BASFI seçilmelidir. Ağrı için vizüel analog skala ile geçen hafta içerisindeki bel ağrısı ve geçen hafta içindeki gece ağrısı değerlendirilmelidir. Spinal mobilite için göğüs ekspansiyonu, modifiye Schober ve oksiput-duvar mesafesi ölçülmelidir. Geçen hafta içindeki sabah tutukluğu süresi belirlenmeli, periferik eklem tutulumu için şiş eklem sayısı (44 eklem üzerinden) bakılmalı, hastanın global değerlendirilmesinde de vizüel analog skala kullanılmalıdır. Akut faz reaktanlarından ESH, radyolojik olarak ön-arka ve yan lomber, yan servikal, ön-arka pelvis grafisi incelenmelidir (90), (Tablo 8).



**Tablo 8.** Ankilozan spondilitte klinik pratikte belirti ve bulguların değerlendirilmesi için ASAS tarafından kullanılması önerilen bölümler ve yöntemler

1. Fiziksel İşlev	BASFI
2. Spinal Ağrı	VAS: omurgada geçen hafta gece ağrısı, VAS: omurgada son bir haftada AS'ye bağlı spinal ağrı
3. Spinal Mobilite	Göğüs ekspansiyonu ve modifiye Schober ve oksiput -duvar uzaklığı ve (lateral spinal fleksiyon veya BASMI)
4. Hastanın global değerlendirilmesi	VAS: geçen hafta
5. Tutukluk	Sabah tutukluğu süresi, omurga, geçen hafta
6. Periferik eklemler ve entezitler	Şiş eklem sayısı(44 eklem göre); geçerliliği gösterilmiş entezis indeksi
7. Akut faz reaktanları	ESH
8. Omurga radyografileri	Lomber ön-arka ve yan, servikal yan ve SİE ve kalçaları içine alacak pelvis radyografisi
9. Kalça radyografileri	SİE ve kalçaları içine alacak pelvis radyografisi
10. Yorgunluk	BASDAI'deki yorgunluk

İnflamasyonun değerlendirilmesive tedavi etkinliğinin görüntülenmesi için MRG ve ultrasonografi, radyografik incelemeden daha duyarlı sonuçlar vermektedir. MRG radyolojik değişiklik oluşmadan önce inflamasyonu gösterir. Erken tanıda maliyetine değer olduğu saptanmıştır, ancak klinik uygulamada ilerlemeyi izlemek için pahalı bir yöntemdir (91, 92).

### 2.1.13. Tedavi

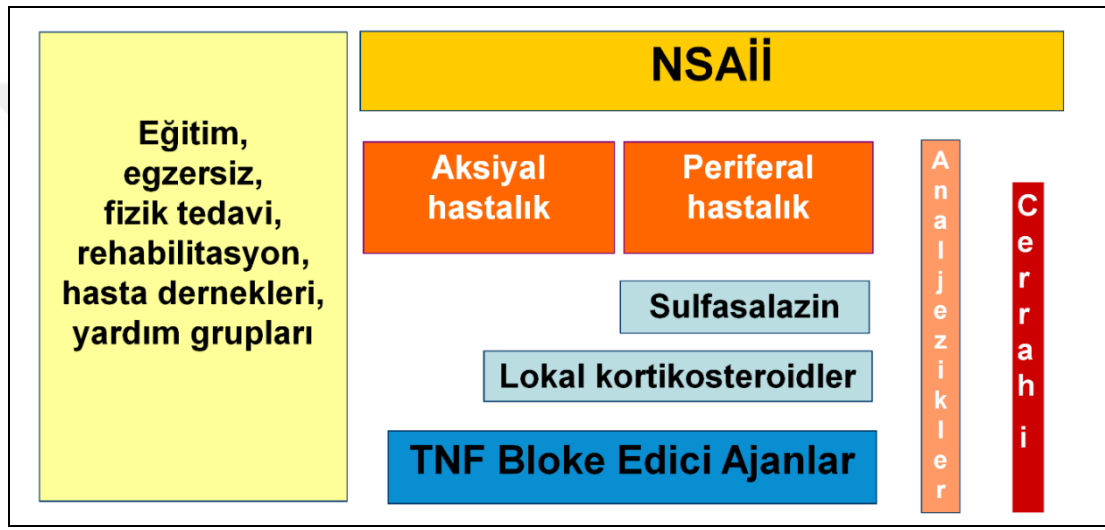
AS kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalık olup kesin bir tedavisi yoktur. Uygulanmakta olan tedavilerin amacı eklem ağrısının ve katılığının giderilmesi, yapısal hasarın yavaşlatılması ve mümkünse önlenmesidir. Hasta eğitimi ve egzersiz tedavide önemli bir yer tutmakla beraber ilaç tedavilerinin tamamlayıcısı olarak kullanılırlar.

AS tedavisi çeşitli faktörlere göre belirlenmelidir:

1. Hastalığın mevcut belirtileri (aksiyel, periferik, entezal, ekstraartiküler semptomlar ve belirtiler),
2. Mevcut semptomların seviyesi, klinik bulgular ve prognoz göstergeleri,
  - a. Hastalık aktivitesi/inflamasyon,

- b. Ağrı,
  - c. Fonksiyon, disabilite, engellilik,
  - d. Yapısal hasar, kalça tutulumu, omurga deformiteleri,
3. Genel klinik durum (yaş, cinsiyet, birlikte bulunan hastalık, birlikte kullanılan ilaçlar),
  4. Hastanın istekleri ve beklentileri (93).

ASAS/EULAR grubunun A.S tedavisi için önerileri tedavinin şekillendirmesinde rol oynamaktadır (102). (Şekil 3).



Şekil 3. ASAS-EULAR Tedavi Önerileri

### Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon

Ankilozan Spondilit tedavisinde etkinliği kanıtlanmış ve ilaç dışı tedavinin en önemli yaklaşımıdır. Düzenli egzersizin en önemli amaçları spinal kısıtlılığı azaltmak veya yavaşlatmak, fonksiyonel durumu korumak, ağrı ve katılığı azaltmaktır (94). Egzersizin maliyeti ve ulaşılabilirliği göz önüne alındığında AS hastalarında vazgeçilmez bir tedavi şeklidir (95, 96). Havuz içi egzersizlerin eşlik ettiği yüzme endurans artırıcı özellikleri yönüyle en ideal sporlarından (97).

### Non-steroid Anti-inflamatuar İlaçlar (NSAİİ)

A.S tedavisinde köşe taşı olmaya devam etmektedir. 48-72 saat gibi nispeten kısa bir sürede ağrı ve katılık semptomları üzerinde etkilerini göstermektedirler (98). NSAİİ'lere olumlu yanıt bel ağrısının inflamatuvar karakterde olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmiş olup, birçok sınıflama kriterlerde yer almıştır. A.S

hastaların %70-80'inde NSAİİ kullanım sonrası ağrı ve katılık semptomlarında azalma görülmüştür. Aktif hastalık durumlarında tek bir NSAİİ en yüksek tolere edilebilen dozda kullanmak gerekebilir (5). Optimal etki ise genellikle 2 hafta içinde ortaya çıkmaktadır. NSAİİ'lerin kendi aralarında üstünlükleri yoktur. Verilen ilaç optimal dozda kullanılmasına rağmen istenilen düzeyde semptomlarda 4 hafta içinde düzelme sağlamazsa bir başka NSAİİ ile değiştirilmesi önerilir. İki farklı NSAİİ ile başarısızlık olursa tedavi gözden geçirilmeli ve yeni stratejiler denenmelidir (100). Sadece aksiyel tutulumu olan A.S hastalarının NSAİİ' lara yanıtı, aksiyel ve periferik tutulumu olan hastalara göre NSAİİ daha iyidir (101). Yan etkileri nedeniyle AS hastalarında NSAİİ'ların sürekli mi yoksa sadece lüzum halinde mi kullanılması gerektiği tartışması devam ederken ASAS/European League Against Rheumatism(EULAR) aktif, süregen, semptomatik hastalarda semptom kontrolü sağlamak için sürekli NSAİİ kullanımı önermektedir (102, 103).

### **Analjezikler**

Basit analjezikler içinde en çok kullanılan asetaminofenin ve opyatlardan kodeinin A.S hastalarında ağrıyı dindirme dışında ek yararı yoktur. Ancak NSAİİ'ların etkisiz, kontraendike veya tolere edilmediği durumlarda kullanılabilir (102).

### **Sistemik Kortikosteroidler**

Sistemik kortikosteroidlerin romatoid artrit veya sistemik lupus eritematozis hastalığında dramatik ve önemli etkileri mevcut olsa da AS tedavisi için bu etkileri söz konusu değildir (98). Sistemik kortikosteroidlerin etkinliği kısa dönem düzelmelerle sınırlıyken, uzun dönem etkililiğini gösteren çalışma yoktur (94).

### **Eklem-İçi Kortikosteroid Enjeksiyonları**

Eklem içi özellikle BT ve MR eşliğinde kortikosteroid enjeksiyonları A.S hastalarında semptomları azalttığı ve MRG'de inflamasyonu 6 aya kadar baskıladığı görülmüştür (104, 105). Kortikosteroid enjeksiyonları periferik eklem tutulum durumlarında özellikle entezit varlığında önerilmektedir (102, 106).

### **Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar(DMARD)**

Hastalık Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar (DMARD) R.A tedavisinde olduğu kadar A.S tedavisinde etkili değildir. Bu ilaçların kullanımında aksiyel iskelet

tutulumunda hastalığın ilerlemesini önleyemediği, periferik tutulumu olan hastalarda ise yararının sınırlı olduğu artık bilinmektedir (107).

### **Sulfasalazin(SSZ)**

A.S tedavisinde en çok çalışılan DMARD'dır. Son yayınlanan bir Cochrane derlemesinde plasebo'ya göre sadece ESH ve sabah tutukluğu üzerinde etkili bulunmuştur (108). Periferik artriti olan AS hastalarında ise SSZ plasebo'ya göre üstünlüğü kanıtlanmıştır (109, 110). Ayrıca SSZ'in, SpA ilişkili üveitlerde hem alevlenme sıklığının hem de üveit şiddetinin azalması yönünde etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (111). Hem aksiyel hem de periferik tutulumda etkili olan TNF-a inhibitörlerin piyasaya çıkmasının ardından SSZ kullanımı azalmaya başlamıştır (112, 113). Uzmanların çoğu A.S hastalarında sadece periferik tutulum varlığında SSZ kullanımını önermektedir. Ancak bazı otörler SSZ başlamadan direkt Anti-TNF alfa başlanmasını önermektedirler (12). 500 mg/gün olarak başlanarak 12 saat alınan dozlarda haftada bir yükseltilir ve toplamda 2-3 gr/gün dozunda devam edilir. Tedavi etkinliğine karar vermek için en az 4 aya kadar beklenmelidir (97).

### **Metotreksat(MTX)**

Her ne kadar bazı çalışmalar metotreksat 'ın(MTX) A.S'te etkili olduğu söylene de (115, 116). 2006 yılında yayınlanan bir meta-analiz'e göre etkisi konusunda kanıt bulunamamıştır (117). Yakın zamanda yayınlanan ve iyi düzenlenmiş bir çalışmada 20 mg/hafta subkutan dozda MTX tedavisinin 16 haftalık tedavi süresinde etkinliği gösterilememiştir (118). İnfliksimab ile kombine edildiğinde de etkinlikte artış veya yan etkilerde azalma saptanmamıştır. Bu yüzden ne aksiyel ne de periferik tutulum olan A.S hastalarında MTX kullanımı önerilmemektedir (119).

### **Diğer DMARD'lar**

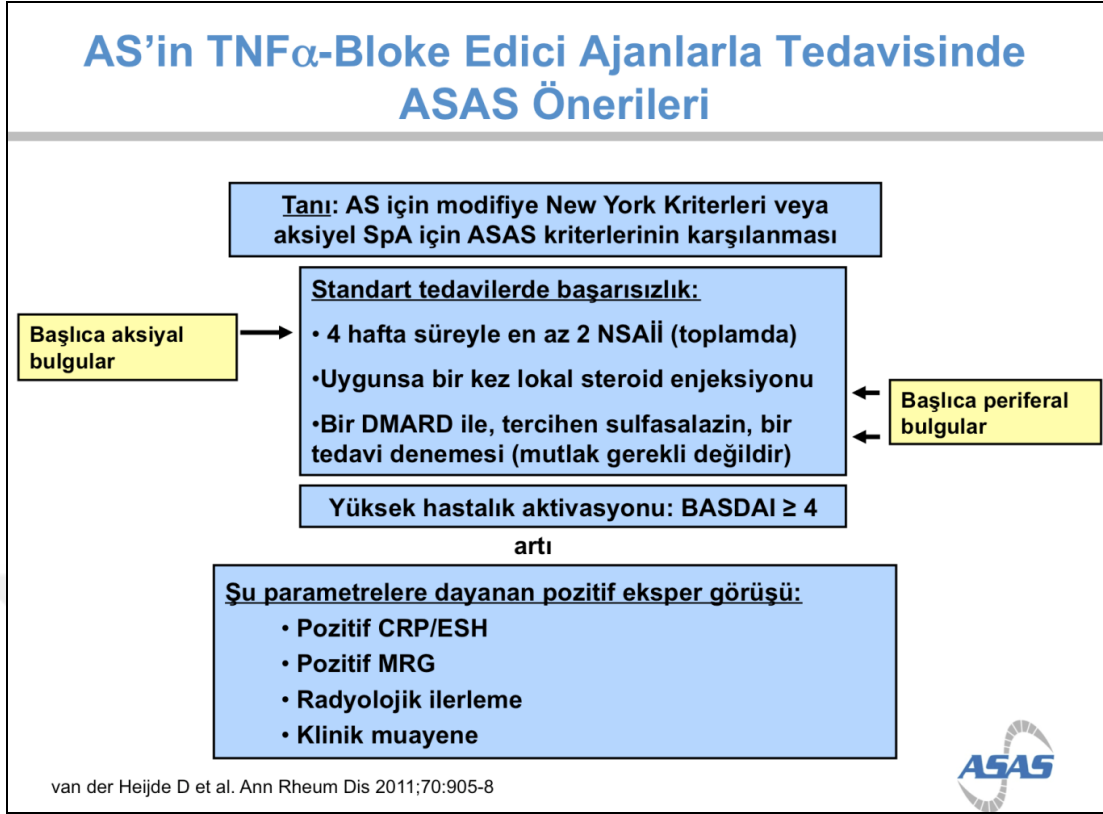
RA tedavisinde sıklıkla kullanılan diğer DMARD'ların AS tedavisinde kanıtlanmış bir etkinliği bulunamamıştır (81).

### **Biyolojik İlaç Tedavisi**

TNF alfa inhibitörleri AS tedavisi için bir dönüm noktasıdır. AS TNF'nin patogeneziindeki rolüne yönelik en önemli çalışmalardan bazıları transgenetik fare modellerinde TNF alfa'nın sakroiliit, kıkırdak hasarı ve erezyonla ilişkisi ve infliksimab verilen hayvanlarda bu hasarların azalmasıdır (9, 10). Ayrıca kıkırdak ve

sakroiliak eklem biyopsilerinde TNF alfa mRNA'nın bol miktarda saptanması bu hastalığın inflamatuvar bir hastalık olduğunu göstermiştir (120). TNF alfa, monositlerden, makrofajlardan ve aktive olan T hücrelerden üretilen bir inflamatuvar sitokindir. TNF alfa kendisi IL-1, IL-6 gibi diğer inflamatuvar sitokinleri, metaloproteinazları, prostoglandinleri, lenfositleri ve osteoklastogenezisi aktive eder ve artırır. Ayrıca TNF alfa E-selectin, intracellular adhesion molecule-1[ICAM-1] ve vascular adhesion molecule-1[VCAM-1] gibi endotelial adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Bu mekanizmalarla TNF alfa'nın inflamasyonda önemli bir rolü vardır (94). Anti-TNF alfa kullanımı esnasında MTX gibi DMARD eklenmesi ek fayda sağlamaz iken yan etki ve maliyeti artırmaktadır (11). İnfliksımab, etanercept, adalimumab, golimumab ve certoluzimab gibi ilaçları içeren, 2014 yılında yayınlanan bir sistematik derleme ve meta-analizde bu ilaçların, hastalık aktivitesinde ve fonksiyonel durumda iyileşme saptanmıştır (121). Bu çalışmalarda anti-TNF alfa ilaçlar kendi aralarında karşılaştırmalı çalışmalar değil çoğunlukla plasebo kontrollü çalışmalardır. Anti-TNF alfa ilaçlara genelde tedaviye cevap hızlıdır. Hastaların %80'inde tedaviye başladıktan sonra 6 hafta içinde %50'den fazla BASDAİ ile düzelme saptanmıştır. Çalışmalar tedavinin etkisi 2. yılda ve 5. yılda da devam ettiği göstermektedir (122-124). Bir anti-TNF alfa ilacı tolere edemeyen veya fayda görmeyen hastalar başka bir anti-TNF alfa ilaçtan fayda görebilir (114). Hastaların farklı anti-TNF alfa ilaçlara farklı tedavi cevabının nedeni halen bilinmemektedir. Anti-TNF alfa ilaçların A.S tedavisinde etkinlikler göze alındığında karşımıza en büyük engel tedavinin maliyetidir (125). Tedaviye başlamadan önce etkinlik, maliyet ve yan etkiler göz önünde bulundurulmalı ve yarar/zarar oranına göre karar verilmelidir. Hangi hastalar anti-TNF alfa tedavisi vermeliyiz konusunda yine ASAS grubun geliştirdiği ve güncellediği konsensus önerileri mevcuttur (12-14), (Şekil 4).

## AS'in TNF $\alpha$ -Bloke Edici Ajanlarla Tedavisinde ASAS Önerileri



**Şekil 4:** AS'in TNF alfa bloke edici ajanlarla tedavisinde ASAS önerileri

1. Hastalar modifiye New York tanı kriterlerini veya aksiyel SpA ASAS kriterlerini karşılaması gerekmektedir.
2. En az 4 haftadır yüksek hastalık aktivitesi (BASDAI $\geq$ 4) varlığın yanında klinik, akut faz reaktanlara ve görüntülemelerde pozitif bulgulara dayanan uzman görüşü.
3. Aksiyel ağırlıklı tutulumda 4 hafta süreyle en az 2 farklı NSAİİ, periferik tutulum varlığında ise intra-artiküler K.S enjeksiyonu veya sulfasalazin'e yanıtızsızlık varlığında.
4. Tedavi öncesi risk ve kontraedikasyonların gözden geçirilmesi.
5. Tedavi yanıtın takibi için BASDAI ve ASAS çekirdek seti ile hastalar yakından takip edilmelidir. BASDAI değerinde %50 azalma veya bir önceki değerden 2 birim azalmanın yanında uzman görüşün varlığı tedaviye yanıt olarak kabul edilmektedir ve tedaviye devam edilmelidir. Tedaviye cevapsızlık diyebilmek için anti-TNF alfa tedavisine başladıktan 6-12 hafta sonra değerlendirilmelidir.

Anti-TNF alfa kullanımının A.S hastalarında radyolojik progresyonunu önleyemediği yönünde çalışmalar mevcuttur (99, 126). Ancak bu çalışmalarda 2 senelik bir takip söz konusu olmuştur. Başka bir çalışma verilerine göre, radyolojik yavaşlama tedaviye erken evrede müdahale edilen hastalarda ve en az 4 senedir kullanan hastalarda daha fazla görülmüştür (127). Bu verileri destekleyen başka bir çalışmada infliksimab alan tedavi grubunda ilk 4 yılda anti-TNF alfa almayan kontrol grubundan radyolojik progresyonda fark bulunmazken 5-8 yıllar sonra tedavi alan grubun radyolojik progresyonu anlamlı daha az bulunmuştur (128). Genelde anti-TNF alfa çalışmaları hastalığın orta evresindeki hastalarda yapılmıştır. Ancak en iyi remisyon oranları erken evredeki hastalarda görülmüştür (129). İleri evredeki hastalarda da anti-TNF alfa tedavi sonucu fayda sağlanmıştır (130). Anti-TNF alfa ilaçlara cevabın en önemli belirleyicileri kısa hastalık süresi, yüksek CRP değerleri, genç yaş düşük BASFİ, HLA-B27 pozitifliği gibi parametreler öne çıkmaktadır (131, 132).

#### **Anti-TNF alfa ilaçlar ve Eklem Dışı Bulgular**

Anti-TNF alfa ilaçların eklem dışı bulguların üzerinde etkilikeri sistemik değerlendirilmeyle randomize kontrollü çalışmalarla araştırılmıştır. Bir sistematik araştırmada infliksimab ve etanerceptin akut anterior üveit atakları üzerinde etkisinin olduğu sonucuna varılmıştır (133). En son yayınlanan bir derlemede A.S hastalarında etanerceptin akut anterior üveit atağını plaseboya göre azalttığı, ancak sulfasalazin'den farklı olmadığı bildirilmektedir (134). Kemik mineral yoğunluğu üzerine olumlu etkileri hem infliksimab hem de etanercept için gösterilmiştir (135).

#### **İnfliksimab**

İnfliksimab A.S çalışmalarında 5 mg/kg 0, 2, 6 haftalarda verilmiş ve 6- 8 hafta içinde tekrar edilmiştir. İlacın en büyük dikkat çeken özelliği bazen ilk infüzyonda aynı gün veya birkaç gün içerisinde dramatik etkinlik elde edilmesi olmuştur (136). Hem aksiyal hem de periferik tutulumlar varlığında etkin olarak bulunmuştur (137-139). Ayrıca infliksimab kullanımı sonrası sinovyal histopatolojide düzelme görülmüştür (140). MRG'de hızlı bir şekilde kemik iliği ödeminde gerileme ve kemik yıkım belirteçlerinde düzelme gösterilmiştir (139, 141). Yapılan iki önemli plasebo kontrollü çalışmada fonksiyonlar, metroloji, yaşam kalitesi ve akut faz yanıtlarında belirgin iyileşme gösterilmiştir (142, 143). Uzun

dönem etkileriyle ilgili olarak ise 5 yıllık takip çalışması sonucunda hastaların yaklaşık %60'nın ASAS 40 kriterlerini 5 yıllık izlem sonunda sağladığı ortaya konulmuştur. Ancak hasta izlemi sırasında aktivasyonda bazı dalgalanmalarda bildirilmiştir (124). İnfliksımab tedavisine ek olarak MTX eklemenin güvenilir olduğu ancak klinik düzelmede katkı sağlamadığı vurgulanmaktadır (144, 145).

Etanerceptin A.S hastalığında etkinliğini gösteren birden fazla çalışma mevcuttur (146-149). İlk plasebo kontrollü çalışmasında etanercept ASAS20 yanıtında plaseboya belirgin üstünlük (%57'ye karşı %22) göstermiş ve iki hafta içerisinde belirgin klinik düzelme görülmüştür (146). İzlem çalışmalarında ise plasebo grubundan etanercept grubuna aktarılan hastalardan aynı olumlu yanıt alınmıştır ve 2 yıl boyunca izlemde bu yanıt sürdürülmüştür (122, 149). Aynı çalışmanın 4 yıllık takibin sonunda da benzer etkinlik bildirilmiş ve izlem sonunda oldukça iyi bir güvenli bir profil çizilmiştir (150). İki yıllık MRG izleminde de kemik iliği ödeminde azalma bildirilmiştir (122). İnfliksımab'ta da olduğu gibi periferik eklemlerde sinovyal patolojide de düzelme saptanmıştır (151). Tedavinin sonlandırılmasıyla ortalama 6 hafta içerisinde relaps görüldüğü ve tedavinin tekrar başlanmasıyla ilk başladığındakine benzer yanıt alındığı bildirilmektedir (149). Ayrıca bir çalışmada 50 mg haftada bir defada uygulanmasıyla haftada 2 ayrı seferde uygulanmasının tedavi etkinliklerinin benzer olduğunu bildirilmiştir (152).

Adalimumab'ın AS'te çalışmaları diğer iki anti-TNF alfa göre nispeten geç başlamış olan adalimumab 40 mg/haftalık monoterapi etkinliğini araştıran bir açık çalışmaya göre BASDAI %50 yanıtında 12. haftada %43 ve 52. haftada %60 oranında erişilmiş ve MRG izleminde belirgin bir şekilde omurga ve sakroiliak inflamasyonda azalma saptanmıştır (153). Benzer sonuçlar başka plasebo kontrollü çalışmalarda görülmüştür (11, 121). Adalimumab ayrıca radyolojik bulguları olmayan aksiyel SpA hastaları üzerinde randomize bir çalışmada denenmiştir ve 12 haftalık kullanım sonrası ASAS 40 cevabında plaseboya göre üstün bulunmuştur (154).

Golimumab tamamen insan kaynaklı monoklonal antikor olup 4 haftada 50 mg subkutan uygulaması şekliyle AS tedavisinde onay almıştır. Yapılan bir çalışmada golimumab 50 mg ile 14.haftada ASAS 20 yanıtı %59,4, 24.haftada ASAS 40 yanıtı %43,5 hastada sağlanmıştır. Ayrıca hastalar SF36 fiziksel ve mental



skorlarında Jenkins Uyku Değerlendirme Sorgulanmasında, BASDAİ, BASFİ skorlarında belirgin düzelme göstermiştir (243).

Certoluzimab pegol, TNF alfa karşı rekombinant hümanize bir Fab antikorudur. A.S tedavisinde onayı halen yoktur ancak 325 aktif aksiyel SpA tanısı olan hastalarda yapılmış bir çalışmada ASAS 20 ve ASAS 40 cevaplarında plaseboya üstün bulunmuştur. Bu etki 24 haftada da korunmuştur. Diğer anti-TNF alfa etki ve yan etkiler de benzer bulunmuştur (155).



### 3. ROMATOİD ARTRİT

#### 3.1. Giriş

Romatoid artrit (RA), eklem ve eklem çevresi dokularda ilerleyici hasara neden olan bir hastalık olup özellikle sinovyal eklemleri ve sinovyal özellikte tendon kılıflarını etkiler. Ancak sistemik bir hastalık olması nedeniyle eklem dışı tutulumlar da görülebilmektedir (21).

RA dünya genelinde %1 oranında görülür. Bu oran değişik toplumlarda farklılık gösterebilir. Hastalık yaş ve cinsiyet ile ilişkilidir. RA, birçok diğer otoimmün hastalıklar gibi kadınlarda daha sık görülür (156). Kadın/Erkek görülme oranı ortalama 3/1 kabul edilebilir (157).

Etyolojide genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir. Ağırlıkla viruslar üzerinde durulmaktadır (158, 21).

RA hastalarında sıklıkla el tutulumu, özellikle metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PIF) eklem tutulumu görülür. Hastalığın ileri dönemlerinde karakteristik eklem deformiteleri izlenir.

RA'lı hastaların %40'ında ekstraartiküler hastalık tutulumu görülmektedir ve hastalık aktivitesinin şiddeti ve süresi ile ilişkilidir (159). Sistemik ekstraartiküler tutulum; RF, HLA DR 4, ANA pozitif olan, sigara kullanan RA hastalarında daha sık görülür. Ekstraartiküler tutulum yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (160).

RA'nın erken tanısı, erken tedavisi hastalığın prognozu açısından önemlidir. Hastalığın tanısını koymada laboratuvar testleri yardımcıdır. Ancak rutin testler RA için sıklıkla karakteristik değildir. Halen RA tanısında altın standart olarak kabul edilebilecek bir tetkik bulunmamaktadır (161).

En sık kullanılan görüntüleme yöntemi konvansiyonel radyografilerdir. RA'da spesifik bir görüntüleme bulgusu yoktur. Lezyonların özellikle belli eklemlerde görülmesi, laboratuvar ve klinik ile birlikte değerlendirildiğinde tanıya yardımcı olur (162).

RA kronik inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Tedavi edilmediği takdirde eklemlerde deformiteye sebep olabilir. Özellikle ilk yıllarda hastalığın hasar riski yüksektir. Bu nedenle erken tanı konulması ve tedavinin geciktirilmemesi önemlidir.

Hastalığın patogeneziine yönelik yapılan çalışmalar sonucu, sinovitin oluşum ve gelişiminde rol oynadığı düşünölen bazı mediatörlere yönelik yeni tedavi ajanları bulunmuştur (163). RA patogenezi açığı kavuştuğuça, biyolojik ajanların kullanımına ilgi artmıştır. RA'da sitokin dengesi proinflamatuvar sitokinler lehinedir. Proinflamatuvar sitokinlerin en önemlisi TNF alfadır, TNF alfa'yı bloke eden biyolojik ajanların yanı sıra IL-1 ve B hücre inhibitörleri de tedavide kullanılmaktadır. Ayrıca RA patogenezi aydınlandığıça daha pek çok yeni biyolojik ajan bulunacaktır (21).

### 3.2. Genel Bilgiler

Romatoid artrit (RA), eklem ve eklem çevresi dokularda ilerleyici hasara neden olan sistemik bir hastalıktır. Özellikle sinovyal eklemleri ve sinovyal özellikte tendon kılıflarını etkiler. Ancak sistemik bir hastalık olması nedeniyle eklem dışı tutulumlar da görölebilmektedir (21). Hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması tedavi seçeneklerini arttırırsa da halen patogenezi tüm detayları ile aydınlatılamamıştır. Patogenezi ile ilgili çalışmalar sonucunda daha etkili daha spesifik tedavi yöntemleri geliştirilebilecektir (22).

RA dünya genelinde %1 oranında görölr. Bu oran değışik toplumlarda farklılık gösterebilir (173). Çin'de insidans %0.3, Kuzey Amerika Kızılderililerinde %5'dir (164). Ülkemizden bildirilen yeni bir seride ise RA prevalansı %0,32 olarak saptanmıştır (165).

Hastalık yaş ve cinsiyet ile ilişkilidir. RA, birçok diğer otoimmün hastalıklar gibi kadınlarda daha sık görölr (81). Kadın/Erkek görölme oranı 2/1-4/1 arasında değışmekte olup ortalama 3/1 oranı kabul edilebilir (157). Hastaların %80'i 35-50 yaş arasındadır. Genellikle genç erişkinlerde görölr, ancak hiçbir yaş grubu hastalıktan korunmuş değıildir. Yaş ilerledikçe Kadın/Erkek görölme oranı azalır. Geç başlangıçlı RA'da Kadın/Erkek oranı 1,4/1'dir (166).

Hastalığın patogeneziinde çevresel faktörler ve genetik faktörlerin rolü olduğu bilinmektedir, kadınlarda erkeklere oranla daha sık görölmesi nedeniyle hormonal faktörlerinde etkisi olduğu düşünölmektedir. Bu nedenle RA etyolojisi heterojendir, farklı klinik tablolar görölebilen bir hastalıktır (167).

### **3.3. Etyopatogenez**

RA etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Etyolojide genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol aldığı düşünülmektedir. Ağırlıklı olarak viruslar üzerinde durulmaktadır (21, 158)

RA T hücre ilişkili otoimmün bir hastalıktır. TNF- alfa ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi kemik ve kıkırdağın hasarına neden olmaktadır (22).

#### **3.3.1. Genetik Faktörler**

##### **İkiz ve Aile Çalışmaları**

Aile ve ikiz çalışmalarındaki veriler, hastalığın bölgesel olarak insidans ve prevalansındaki değişiklikler RA etyolojisinde genetik faktörlerin önemini arttırmaktadır. Seropozitif hastalığı olan bireylerin 1. derece akrabalarında RA gelişme riski yaklaşık 4 kat fazladır (21). Finlandiya'da yapılan RA'nın çift yumurta ikizlerinde görülme sıklığı % 3,6 ve % 3,5 iken tek yumurta ikizlerinde bu oran %15.4 ve %12.3 olarak bulunmuştur (168).

##### **Hastalık Spesifik Genler**

RA için en önemli genetik risk faktörü, 6. Kromozomda yer alan HLA lokusudur. RA ile ilişkili genetik etkinin %30-50' sini oluşturur (Pamuk 2012). RA'lı hastalarda DR1 pozitif olgularda daha hafif seyirli seyrederken HLA DR4 pozitif olgularda hastalık daha şiddetli seyrederek. Felty sendromu HLA DR 4 ve HLA DQ 7 kombinasyonunda gelişebilir. Hastalık riski, hastalık şiddeti ve tedaviye yanıtı saptamada HLA genotipinin tayini önemli rol oynar (21).

#### **3.3.2. Konakçı Faktörleri**

##### **Cinsiyet ve Seks Hormonları**

RA, diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde kadınlarda erkeklere oranla 3-4 kat fazla ve daha şiddetli görülür. RA'nın kadınlar arasındaki insidansının yüksek olması, özellikle menopoz öncesi dönemde belirgin olması hormonal

faktörlerin etkisi olduğunu düşündürmektedir (21). Gebelik ve oral-kontraseptiflerin RA gelişiminde koruyucu etkisi vardır (168). Gebelikte, RA hastalarının %75'i remisyona girer. Ancak doğumdan sonra genellikle atak izlenir (169). Seks hormonlarının immun mekanizmalar üzerinde önemli rolleri vardır. Östrojen T supresör hücrelerini, T helper 2 fonksiyonunu inhibe eder, T helper 1 fonksiyonunu artırır. Progesteron; T hücre supresör hücre fonksiyonlarını artırır. Gebelikte T helper 2 hakimiyeti baskındır. Düşük androjen düzeyi de bir risk faktörü olabilir. Ayrıca RA'lı hastaların hipotalamo-hipofizer-adrenal aksında disfonksiyon olduğu, diurnal kortizol salınımının düşük olabileceği düşünülmektedir (21).

#### Konakçı İmmun Fonksiyonu

Konakçı faktörleri immun fonksiyonları bozarak, hastalığa katkıda bulunabilirler. İnsülin bağımlı diyabet, tiroid hastalıkları gibi otoimmün hastalıklar RA'lı hastalarda daha sık izlenmektedir. Atopik bireylerde RA daha nadir görülür (169).

#### 3.3.3. Dış çevre

##### Yaşam Tarzı Faktörleri

RA'da potansiyel risk faktörü olarak birçok yaşam tarzı değişkeni incelenmiştir. Bu çalışmalarda C vitamininden zengin beslenmenin hastalık riskini azalttığı, zeytinyağı ve balıkyağının koruyucu olduğu, bakır ve selenyum eksikliği ile RA arasında ilişki olabileceği belirtilmiştir. Düşük D vitamini düzeyleri ile RA başlangıcı arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (169). Değiştirilebilen bir risk faktörü olarak sigara ile RA arasında ilişki net olarak tanımlanmıştır (22).

#### 3.3.4. Diğer

##### Isı Şok Proteinler

Her türlü strese karşı tüm hücrelerden üretilir. İnsan ve bakteriden üretilen bu proteinlerin aminoasit diziliminde benzerlik olabilir. Bu benzerlik nedeniyle çapraz reaksiyonlar görülebilir (21).

## **Tip 2 Kollajen**

Denatüre tip 2 kollajene karşı oluşan antikor titresi RA'lı hastaların serumlarında yüksek bulunmuştur. Bu antikorlar RA için özgül değildir. Eklem harabiyeti ve inflamasyonun devamında rol oynadıkları düşünülmektedir (21).

## **3.4 Patogenez**

İmmun sistemde rol oynayan birçok hücre RA'nın patogenetik mekanizmasında yer alır. Süreci, immunogenetik yatkınlığı olan bireylerde bilinmeyen self antijen ile T sinovyal hücrelerin aktivasyonu başlatır. T hücrelerinde CD4 ekspresyonu gelişir. Bu etkileşim sonucunda, sitokin salınımı ve hücrel aktivasyonlar gelişir. Antijenler ile otoimmün yanıt bir kez başladıktan sonra T hücre yanıtı yeni eklenen antijenlerle devam eder (21).

RA Th1 hücre kaynaklı bir hastalıktır. Aktif RA' da CD 4 T hücre sayısında artış saptanmıştır. Sinovyal dokuda CD4/CD8 oranı 4/1-14/1 oranında görülür. B hücreler de patogenezde rol oynar, plazmositlere proliferere olup, otoantikorları oluşturular (21).

RA'da sinovyal membranda makrofajlar, NK hücreleri, mast hücreleri bulunur. Nötrofiller sinovyal sıvıda bulunur. Monositler makrofajlar proinflamatuvar sitokinlerden TNF -alfa, IL- 1, IL-6 salınımını sağlar (22). TNF- alfa proinflamatuvar bir sitokindir. Sinovyal membrandaki ve kartilaj pannus bileşkesinde bulunan makrofajlar tarafından salınır. IL-1, TNF-alfadan sonra 2. etkin sitokindir. CD14+ makrofajlar tarafından yapılır (156).

RA' da inflamasyonda rol oynayan sitokinlerin aktivasyonu ve fonksiyonları hücre içi sinyal ileti yollarına bağlıdır. RA' lı hastalarda tirozin kinazın önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (22)

## **Patolojik Bulgular**

Normal sinovyada intima ve subintimal bölgede hücre sayısı azdır. RA'da ise bu tabakalarda, intimada; sinovyal fibroblastlar, makrofajlar, subintimal tabakada ise; inflamatuvar hücreler, T ve B lenfositleri, makrofaj ve mast hücreleri görülür (21). Tüm bu faktörler sonucu sinovyumdan farklı, invaziv bir dokuya dönüşen, komşu

kemiğe invaze olan, kartilajı harab edip eklem aralığını daraltan, sinovyal membran kaynaklı bu dokuya pannus denir (21).

### **3.5. Klinik**

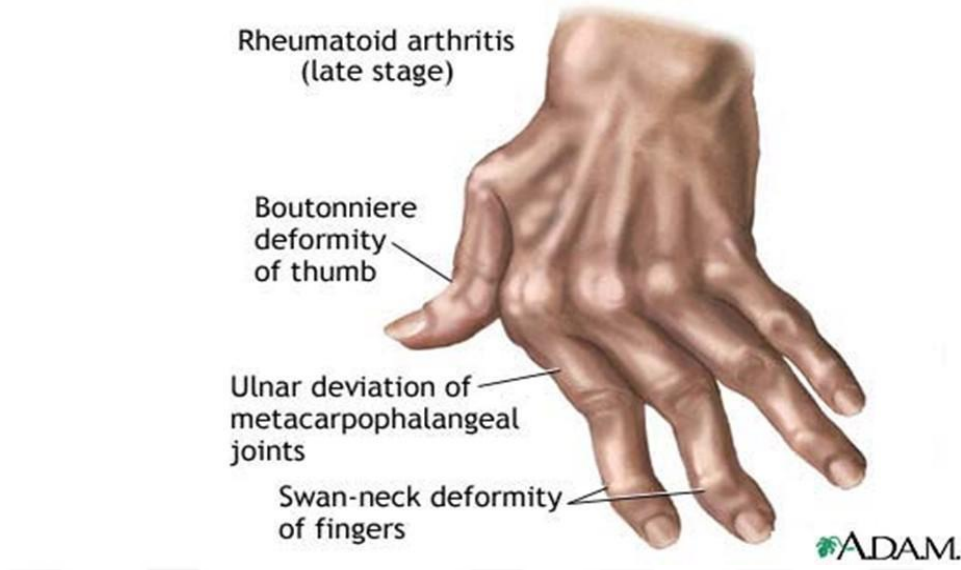
#### **3.5.1. Eklem Tutulumu**

##### **3.5.1.1. El – El Bileği Tutulumu**

RA hastalarında sıklıkla el tutulumu, özellikle metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal (PIF) eklem tutulumu görülür. MKF tutulumu %90-95 oranında, PIF tutulumu %65-90 oranında görülmektedir. Sinovitin belirgin olduğu 2. MKF' ye özellikle dikkat edilmelidir. Distal interfalangeal (DIF) eklem tutulumu nadiren görülür. DIF ekleminde sinovyal dokunun MKF ve PIF eklemine göre daha az olması bunun olası bir sebebidir (170). DIF tutulumu daha çok psöriatik artrit ve osteoartritte görülür (171).

Düğme iliği deformitesi: Lateral bantların zayıflaması ya da gevşemesine bağlı olarak, bandlar volar yöner kayar. Parmakların ekstansör dengesi bozulur (21). PIF eklemde fleksiyonda ve DIF eklemi hiperekstansiyonda izlenir (170) (Şekil 5).

Kuşu boynu deformitesi: Lateral bandların dorsal pozisyonda sublukse olması nedeniyle PIF'ın fleksiyonu kaybolur (21). MKF eklemde fleksiyon kontraktürü, PIF eklemde hiperekstansiyon, DIF eklemde fleksiyon izlenir (170) (Şekil 5). Ellerde uzun süreli agresif sinovite bağlı kemikte şiddetli rezorbsiyon görülür. Parmak boyları kısalmış, cilt bollaşır ve pililenir, bu deformiteye akordeon parmak denir, ellerde görülen en ciddi deformitedir, hastaların %5' inde izlenir (21).



**Şekil 5:** Ulnar deviasyon, kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesi

#### **3.5.1.2. Dirsek Tutulumu**

RA'da dirsek tutulumunun en erken bulgulardan biri ekstansiyon kısıtlılığıdır. Hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak %20-65 oranında görülür.

#### **3.5.1.3. Omuz Tutulumu**

RA, omuz bölgesinde glenohumeral eklem sinovyumunu, bursaları, rotator manşon kas gruplarını etkiler. Glenohumeral eklem tutulumuyla hareket kısıtlılığı olur. Uzun süreli tenosinovit, rotator manşon kaslarında parsiyel ya da total rüptürlere neden olabilir (21, 170, 171).

#### **3.5.1.4. Temporamandibuler Eklem**

RA'da tutulumu siktir, ancak bu eklem RA dışında da tutulumu sık görülür. Hastalar, ağzını açmanın ağrılı ve kısıtlı olmasından yakınır. Fizik muayenede, palpasyonla hassasiyet ve krepitasyon olabilir (21, 170, 171).



### **3.5.1.5. Kalça**

Kalça tutulumu genellikle hastalığın ileri dönemlerinde görülür. Sekonder osteoartrite bağlı total eklem replasmanı gerekebilir.

Uzun süre kortikosteroid kullanan hastalarda ani kalça ağrısı, avasküler nekroz ya da kırığı düşündürür. Hastaların yaklaşık %50'sinde radyolojik bulgular görülür (21).

### **3.5.1.6. Diz Tutulumu**

Orta ve ileri derecede effüzyon olan dizde fleksiyon ile intraartiküler basınç artar. Eklem sıvısı eklem arka kısmında keseleşir, buna Baker kisti adı verilir. Ultrasonografi ile saptanabilir. Baldırda ağrı, hassasiyet şişlik, ateş görülebilir, malleol alt kısmında hemorajik, hilal şeklinde lezyon gelişir. Akut tromboflebit ile karışabilir (170).

### **3.5.1.7. Ayak-Ayak Bileği**

Hafif ve oligoartiküler RA'da nadiren tutulur, ancak hastalığın progresif formlarında sıklıkla hasara uğrar. Metatarsfalangeal(MTF) eklem tutulumu sık görülür. MTF eklemlerin inflamasyonu metatars başlarının subluksasyonuna neden olur. Plantara subluksasyonu ile tetik parmak, dorsal yöne subluksasyonu ile çekiç parmak deformitesi görülür. Metatarsal başların subluksasyonu nedeniyle hasta ayak parmaklarını ayakkabı içine yerleştirmede zorluk yaşar, parmakların ayakkabıya sürtünmesi nedeniyle kallus ve ülser gelişir. Hastalar sıklıkla çakıl taşları üstünde yürüyor gibi hissederler. Aşil tendonunda Romatoid nodülün gelişmesi tendonda spontan rüptüre neden olabilir (171).

### **3.5.1.8. Spinal Tutulum**

RA' da spinal tutulum sadece servikal bölgede, özellikle üst seviyelerde görülür. Hastaların %30-50'sinde görülür. En kritik tutulum C1-2 seviyesindedir. (170)

Servikal omurga tutulumları farklı şekillerde olabilir:

1. C1-2 subluksasyonu
2. C1-2 etkilenmesi
3. Subaksiyel tutulum

### **3.5.2. Ekstraartiküler Bulgular**

RA'lı hastaların %40' ında ekstraartiküler hastalık tutulumu görülmekte olup hastalık aktivitesinin şiddeti ve süresi ile ilişkilidir (159). Sistemik ekstraartiküler tutulum; RF, HLA DR 4, ANA pozitif olan ve sigara kullanan RA hastalarında daha sık görülür. (160). Ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda daha yüksek RF ve anti CCP düzeyleri bulunmuştur (172). Ekstraartiküler tutulum yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (173). RA' lı hastalarda mortalitenin major belirleyicisi sistemik inflamatuvar süreçtir (160). Eklem dışı bulguları olmayan hastaların hayatta kalma süresi genel popülasyona benzerlik gösterir (160, 170).

#### **3.5.2.1. Göz Tutulumu**

RA' da en sık göz tutulumu keratokonjunktivitis sikkadır ve hastaların %10-20'sinde görülür (171). Gözde yanma, batma, kuru göz, yabancı cisim hissi, mukoid akıntı görülür. Ayrıca keratokonjunktivitis sikka Sjögren sendromunun bir parçasıdır. Semptomlar artritle korele değildir (160, 170, 173).

Sklerit; episklerit hastaların %1' inde görülür (170).

### **3.5.2.2. Pulmoner Tutulum**

RA' lı hastaların %10' unda görülür. RA'da pulmoner tutulum sıktır ancak klinik olarak çoğu zaman asemptomatiktir (173). Erkekler, kadınlardan daha çok etkilenmektedir. Pulmoner tutulum çeşitli klinik tablolar şeklinde olup; bunlar; plevral hastalık, intersitisyel fibrozis, nodüler akciğer hastalığı, bronşiolitis obliterans, pulmoner hipertansiyon ve küçük hava yolları tutulumudur (160).

En sık efüzyonlu veya efüzyonsuz plörezi görülür. Çoğu asemptomatik seyrederek. Efüzyon genellikle eksüda tarzındadır. Genellikle artmış laktat dehidrogenaz konsantrasyonu, artmış protein konsantrasyonu, (>4 gr/l), miks hücre içeriği, RA' ya spesifik çok çekirdekli dev hücreler, RF pozitifliği, kompleman ve glikoz düzeylerinde düşüklük; (sıklıkla 25 mg /dl'nin altında) görülür. Bunun nedeni, inflamatuvar hücrelerin glikoz tüketiminin artması ve inflame plevraya transportun bozulmasıdır (160). Plevral sıvıda glikoz düzeyinin düşük olduğu bir diğer durum tüberküloza bağlı sepsistir (170).

### **3.5.2.3. Kardiak Tutulum**

Granülamatöz proliferasyon ve vaskülitte bağlı olarak gelişir. Kardiak hastalık perikardit, miyokardit, endokardiyal inflamasyon, ileti defektleri, koroner arterit, granulomatöz aortit ve kapak hastalığı şeklinde görülür (21).

RA'lı hastalarda aterosklerotik koroner arter hastalığı en sık ölüm nedenidir (170).

### **3.5.2.4. Nörolojik Hastalık**

RA'da nörolojik tutulumun en sık nedeni tuzak nöropatilerdir. Tuzak nöropatiler lokal sinovit ile ilişkilidir. Median, ulnar, radial sinirin posterior interosseöz dalı ve tibialis posterior en sık tutulan sinirlerdir (21).

### **3.5.2.5. Musküler Tutulum**

RA'da kas güçsüzlüğü ve atrofi sık görülür, sinovyal inflamasyonun olduğu eklemin hareketsizliğine bağlı sekonder kas atrofisi olur. Glukokortikoidler, anti-malaryal ilaçlar, D-penisilamin ve statinler gibi ilaçlara bağlı olarak miyopati gelişebilir. (21, 174, 175).

### **3.5.2.6. Hepatik Tutulum ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu**

Aktif RA karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluklara neden olabilir. RA tedavisinde kullanılan leflunomid, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve metotreksat enzimlerin yükselmesine neden olur. Felty sendromu olan olgularda hepatomegali hastaların %65'inden fazlasında görülebilir (160).

Gastrointestinal sistem tutulumu; genellikle iyatrojeniktir ve ilaçlara bağlı oluşur. Mesenterik vaskülit çok nadirdir. Yüksek RF düzeyleri ve subkutan nodülleri olan RA'lı hastalarda görülür. Prognoz kötüdür. Genellikle ölümcül seyredir (173).

### **3.5.2.7. Hematolojik Tutulum**

RA'da anemi nedenleri, kronik hastalık olması, kan kaybı, hemodilüsyon, enfeksiyon, kemik iliği süpresyonu, kötü beslenme gibi multifaktöriyeldir. RA hastalarının %75'inde kronik hastalık anemisi görülür; normokrom normositerdir.

Trombositoz aktif romatoid artritte sık görülen bir bulgudur. Aktif artritli eklem sayısı ile ilişkilidir. Trombositopeni RA' da nadirdir, ilaç tedavisi ve Felty sendromunda görülebilir (160, 170).

Eozinofili hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Pulmoner komplikasyonlarda görülebilir (170). Aktif RA'da lenfadenopati sık görülür. RA'nın kontrol altına alınmasıyla gerilerler. Sıklıkla mobil ve ağrısız olan lenf nodları aksiller, inguinal, epitroklear bölgelerde görülür. (21)

### **3.5.2.8. Felty Sendromu**

Felty sendromu ilk kez 1924 yılında Felty tarafından tarif edilmiştir. RA hastaların %1-3'ünde rapor edilmiştir. Hastaların 2/3'ü kadındır. Çok uzun süreli RA'lı hastalarda görülür. Kronik artrit, splenomegali, ve granülositopeni üçlü bulgusuyla tarif edilmiştir. Tanı için persistant granulositopeni ( $<2000/mm^3$ ) olması şarttır. Ancak tam triad aranmamaktadır.

### **3.5.2.9. Cilt Tutulumu**

En sık görülen cilt lezyonu romatoid nodüllerdir. El ve parmaklar üzerindeki cilt, sinovite bağlı olarak incelir, atrofiye olur. Kortikosteroid kullanımı ile ekimoz, deri atrofisi, trombositopeni nedeniyle peteşiler, ilaç reaksiyonu olarak palpabl purpura, vaskülit, venöz staza bağlı ülseratif lezyonlar görülebilir. RA'lı hastaların %25'inde raynaud fenomeni görülür. Palmar eritem siktir. Ekstremitelerde görülen dantel gibi koyu mor renkli değişiklikler livedo retikularis olarak adlandırılır. Tüm diffüz konnektif doku hastalıklarında görülebilir (21, 174, 176)

### **3.5.2.10. Romatoid Nodüller**

Seropozitif hastalarda sık görülür, seronegatif olanlarda nadiren görülür. Hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Özellikle basınç gören yerlerde görülür. Başlıca dirsek çevresi, iskiyal-sakral çıkıntıda, oksiput kaidesinde, aşil tendonunda ve parmak eklemleri üzerinde yerleşir. Küçük damar vaskülit ile uyumlu histolojisi vardır (170, 173, 177).

### **3.5.2.11. Kemik Tutulumu**

RA'da osteoporoz riski 2 kat artar. Periartiküler demineralizasyon RA için tipiktir. İmmobilizasyon, inflamatuvar süreç ya da steroid kullanımı etkileyebilir (178). RA'nın doğrudan vertebral kırık riskini artırdığı gösterilmiştir (179).

### **3.5.2.12. Malignite**

RA'lı hastalarda malignite riski 2-3 kat artmıştır. Özellikle lenfoma açısından risk artışı belirgindir. Non-hodgin lenfoma, genel popülasyona göre 2-3 kat sık görülür. En sık görülen formu, yaygın büyük B hücreli lenfomalardır. (170,180).

### **3.5.2.13. Enfeksiyon**

RA'lı hastalarda enfeksiyon görülme sıklığı artmıştır. İleri yaş, lökopeni, alkolizm ve glukokortikoidlerin kullanımı, diabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı gibi ek hastalıkların varlığı, enfeksiyon riskini artırır (170).

### **3.5.2.14. Böbrek Tutulumu**

RA' nın böbrek üzerine direkt etkisi nadirdir. Daha sık görülen renal problem RA'da kullanılan ilaçların veya hipertansiyon, diabetes mellitus gibi ek hastalıkların neden olduğu renal toksisitedir. RA'lı hastalarda nefropatiye neden olan birçok potansiyel neden vardır. İlaça bağlı böbrek hastalığı (NSAİİ, DMARD; altın bileşikleri, D-penisilamin, siklosporin ve metotreksat), sekonder renal amiloidoz, çeşitli tiplerde glomerülonefritler(GN) bu nedenler arasında sayılabilir. (160, 170, 180, 181).

### **3.5.2.15. Amiloidoz**

Uzun süreli ve tedavi edilmeyen RA'lı hastalarda RA'nın komplikasyonu olarak nadir görülür, ancak hastalığın prognozunu kötü etkiler, 4 yıllık yaşam süresi yaklaşık %58' dir (160).

### **3.5.2.16. Vaskülit**

Klinikte nadiren görülür. Risk faktörleri; erkek cinsiyet, subkutan nodüller ve diğer eklem dışı tutulumlar, yüksek titrede RF pozitifliği, eklem erozyonları ve dolaşımdaki kriyoglobulin varlığıdır (170).

RA'nın klinik bulgularının çoğu küçük damar vaskülitini ile başlar, seropozitif hastaların çoğunda subklinik vaskülit bulunur. En erken bulgu küçük damar vaskülitinin oluşturduğu romatoid nodüllerdir. Küçük damar vaskülitini daha çok deriyi tutar ve tırnak yatağı infarktlarına parmak gangrenlerine, bacak ülserlerine neden olur. Küçük damar vaskülitinin bir diğer örneği distal duyuşal nöropatidir (170).

RA'da sistemik vaskülit nadir görülür. RA'nın en korkulan komplikasyonudur. Hastalığın başlangıcıyla birlikte ortaya çıkması nadirdir, genellikle hastalığı 10 yıldan daha uzun süredir devam eden hastalarda görülür. Ancak görülmesi kötü prognoz göstergesidir, hastalığın destrüktif gidişli olacağını gösterir (160). Romatoid vaskülit visseral arterit yapabilir ve nekrotizan poliarteritis nodosayı taklit eder. Bunun sonucu olarak karın ağrısı, bağırsak infarktüsü ve gastrointestinal kanama görülebilir (171).

### **3.6. Laboratuvar Bulguları**

RA'nın erken tanısı ve tedavisi hastalığın prognozu açısından önemlidir. Halen RA tanısında altın standart olarak kabul edilebilecek bir tetkik bulunmamaktadır (161).

2010 yılında Amerikan/Avrupa Romatizma Cemiyetlerinin(ACR/EULAR) yayınladığı yeni sınıflama kriterleri içinde laboratuvar testlerine de yer verilmiştir (182). RA tanısında laboratuvar parametreleri olan, RF, ESH, CRP ile özgünlüğü ve hassasiyeti yüksek olan anti sitriline protein antikolar (ACPA) önem kazanmıştır (170).

RA ön tanısı ile değerlendirilen hastalarda öncelikle tam kan sayımı, biyokimya paneli, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein, tam idrar analizi,

romatoid faktör ve/veya anti-CCP antikorları istenmelidir. Bazı hastalarda sinovyal sıvı analizi de yapılabilir (183).

### **3.6.1. Hematoloji**

RA' da anemi %50 oranında görülür (21). Anemi nedeni araştırılmalıdır; hastaların çoğunda kronik hastalık anemisi görülür ve normokrom normositer veya mikrositer olabilir (180). Nedeni demirin retiküloendotelyal sistem tarafından anormal tutulumu ve inflamasyona bağlı olarak eritropoetine cevabın yetersiz kalmasıdır (204). Eritropoetin düzeyleri, demir eksikliğinde kronik hastalık anemisine göre daha yüksektir. Folat-B12 vitamin eksiklikleri eritrosit ortalama volümü ve hemoglobin konsantrasyonlarını arttıracak için demir eksikliğini maskeleyebilir (161).

### **3.6.2. Eritrosit Sedimentasyon Hızı**

Eritrosit Sedimentasyon Hızı(ESH) akut faz proteinlerinin konsantrasyonlarındaki artışı indirekt gösteren testtir. Fibrinojen akut faz proteinlerinden biridir, eritrositlerin aglütinasyonunu kolaylaştırır. Böylece ESH artar. Ancak fibrinojenin yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle aktif enflamasyon gerilese bile ESH yüksek seyredebilir. Eritrosit şekil, sayı, büyüklüğünü etkileyen durumlarda ESH etkilenir.

ESH hemoglobin düzeyiyle ters orantılıdır. ESH yaşa bağlı değişiklikler gösterebilir, hesaplarırken erkeklerde  $yaş/2$ , kadınlarda  $(yaş+10)/2$  formülü kullanılır. Normal değerlerde olması hastalığın aktif olmadığını göstermez. ESH'ye ek olarak CRP' ye de bakılması çok yararlıdır (161)

### **3.6.3. C-Reaktif Protein**

Karaciğerde sentezlenir. Yarı ömrü 18 saat kadar kısa bir süredir. İnflamasyon ile birlikte birkaç saat içinde hızla konsantrasyonu yükselir. İnflamasyon geriledikten sonra konsantrasyon hızı normale döner. Romatizmal



hastalıkların takibinde akut faz cevabının direkt ölçümü olduğu için ESH'ye göre daha güvenilir bir parametredir (161). CRP'nin sebatlı yüksek seyretmesi eklem destrüksiyonunu, eroziv hastalığı işaret eder. Bu nedenle prognostik bir parametredir. NSAİİ'ler CRP düzeyini etkilemez. Hastalık modifiye edici ilaçlarla tedavisi sonucu düşer (21).

#### **3.6.4. Karaciğer-Böbrek Fonksiyon Testleri**

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin bozukluğu durumunda tedavide kullanılan ilaçlar gözden geçirilmelidir. İlaçların doz ayarlamaları yapılmalıdır (161).

#### **3.6.5. Antinükleer Antikorlar**

RA'lı hastaların %20-30' unda pozitifdir, sistemik lupus eritematozus hastalarında ANA pozitifliği daha sıktır. RA'lı hastalarla, ekstraartiküler tutulumu ve RF yüksek titrelerde pozitif olanlarda daha yaygındır (185).

#### **3.6.6. Anti ds-DNA**

Antikorlar negatiftir (21).

#### **3.6.7. Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikorlar (ANCA)**

RA hastaların 1/3' ünde bu antikorlar pozitifdir. Uzun süreli ve aktif hastalıklarda, renal patolojili olgularda ve Felty sendromunda ANCA pozitifdir (21).

#### **3.6.8. Romatoid Faktör**

RA hastaların %75-80'ninde pozitifdir, %15' inde ise hiçbir zaman RF pozitifliği saptanmaz. Erken RA'lı hastalarda sadece %50' sinde RF pozitifdir. RA tanısında RF'nin sensitivitesi %50-85 arasında değişir, spesifitesi ise %80-90

arasındadır . Yani serumda RF pozitifliği RA tanısı koydurmaz. Klinik bulguların eşlik ettiği RF pozitifliği önem taşır (161).

RF' nin yüksek titrede pozitif olması bazı çalışmalarda ekstraartiküler tutulum, hastalık aktivitesi, romatoid nodül ve vaskülit ile ilişkili bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalar bu bilgiyi desteklememektedir (161). Ayrıca RF pozitifliği RA'dan başka birçok hastalıkta, hatta %1-4 oranında; genç sağlıklı popülasyonda ve RA olmayan ileri yaşlı bireylerde görülebilir. RA dışında RF' nin pozitif olduğu durumlar; kronik enfeksiyonlar, maligniteler, Sjögren sendromu (%60-80), sistemik lupus eritamatozus, viral hepatitler, bakteriyel endokardit, tüberküloz, sitomegalovirüs enfeksiyonları, İmmun Yetmezlik Virüs (HIV) enfeksiyonları, viral enfeksiyonlar, kollajen vasküler hastalıklar, kronik akciğer hastalıklar (pulmoner fibröz, sarkoidoz, astım), disproteinemiler (myelom, makroglobulinemi), inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve bazı aşı uygulamalarıdır. (161, 180).

RF, RA'nın erken dönemlerinde saptanmayabilir. İnaktif vakalar, kortikosteroid ve hastalık modifiye edici ilaç tedavisi alan hastalarda titresini düşebilir, hatta negatifleşebilir (182).

### **3.6.9. Anti-Siklik Sitrülenmiş Peptid (Anti-CCP)**

RA patogeneğinde sitrülenmiş peptidler ve otoantikorların rolleri halen belli değildir. Sağlıklı erişkinlerde ACPA pozitifliğinin ilerleyen zamanda RA gelişim riski ile ilişkili bulunmuştur. Erken tanı, ayırıcı tanı, prognoz hakkında bilgi verir. ACPA pozitifliği olan RA hastalarında, ciddi yapısal hasar, radyolojik progresyon ve kötü tedaviye yanıtı ile ilişkili bulunmuştur (21, 170).

### **3.7. Görüntüleme**

RA'da spesifik bir görüntüleme bulgusu yoktur. Lezyonların özellikle belli eklemlerde görülmesi, laboratuvar ve klinik ile birlikte değerlendirildiğinde tanıya yardımcı olur. En güvenilir parametre RA için çok karakteristik ve tipik olan eklem tutulum paternidir. Tanı için öncelikle semptomatik eklemler ve RA'da tipik olarak tutulan eklemlerin; el bileği, el eklemleri, ayak görüntülenmesi gerekir (186).

Kullanılan Yöntemler:

1. Konvansiyonel Radyografi (Direkt Radyografi)
2. Ultrasonografi(USG)
3. Manyetik Rezonans Görüntüleme(MRG)
4. Gerekli Seçilmiş Olgularda Artrografi ve Bilgisayarlı Tomografi(BT)
5. Kemik Sintigrafisi (21)

### **3.7.1. Konvansiyonel Radyografi**

RA değerlendirmesinde en sık kullanılan yöntemdir, ucuzdur, kolayca uygulanabilir, eklem hastalıklarının görüntülenmesinde bu yöntem ile başlanmalıdır (208).

RA'da eller ve el bilekleri sık tutulur. RA'nın erken döneminde radyografiler genellikle normaldir, ancak bu dönemde erozyonlar görülüyor ise hastalığın prognozunun kötü olacağını gösterir (180).

### **3.7.2. Ultrasonografi**

El, ayak diz gibi yüzeysel eklemlerin değerlendirilmesinde kullanılır. Eklem içi effüzyonu, sinovyal hipertrofi ve vaskülit, sinovyal kistler ve erozyonları, bursa, tendon kılıfları ve entezal bölgelerin inflamasyonu değerlendirilebilir (187). Noninvaziv olması, klinikte değerlendirilebilmesi, pek çok eklemde aynı anda değerlendirilebilmesi, sinovit ve erozyonları özellikle metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal ve ayaklarda metatarsfalangeal eklemlerdeki erozyonları direkt grafiye göre 7 kat fazla saptanabilmesi avantajlarıdır (21, 18). Ayrıca eklem aspirasyonları, eklem içi enjeksiyonları, tendon kılıfı enjeksiyonlarında rehber olarak kullanılabilir (186).

### **3.7.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme**

RA'nın erken evrelerinde inflamatuvar yumuşak doku değişikliklerini ve kemik değişikliklerini daha duyarlı şekilde gösterir. Sinoviyumu değerlendirmede altın standarttır (18).

### **3.7.4. Bilgisayarlı Tomografi(BT)**

Bilgisayarlı tomografi; Kas, ligament ve eklem yapılarının görüntülenmesi sınırlıdır. Osseöz yapıların değerlendirilmesinde kullanılır, eldeki erozyonları belirlemede MRG' den daha hassastır (188).

### **3.7.5. Kemik Sintigrafisi**

Sintigrafik bulgunun negatif olması inflamasyonlu bir eklem varlığını dışlatır. Ancak elde edilen sonuçlar RA' ya spesifik değildir (186).

## **3.8. Tanı**

Romatoid artrit hastaların çoğunda sinsi başlangıçlıdır. Halsizlik, yorgunluk, kilo kaybı, subfebril ateş gibi sistemik bulgular eklem bulgularından önce başlayabilir. Eklem tutulumu çoğunlukla simetrik olmakla birlikte asimetrik de olabilir. Hastalığa özgün belirtiler genellikle dereceli olarak gelişir ve eller, el bilekleri, dizler, ayaklar olmak üzere bazı eklemlerde simetrik olarak tutulduğunda ortaya çıkar. Hastaların üçte birinde başlangıç akut veya subakut özellik gösterir. %10 hasta grubunda ise aylar hatta yıllarca devam eden palindromik romatizma tablosunun ardından kronik hastalık tablosu gelişir. Myalji, sabah tutukluğu, depresyon ile giden prodromal dönem haftalar veya aylarca devam edebilir (189)

Laboratuvar tetkiklerinden RF ve anti-CCP pozitifliği beklenen bir bulgu olsa da hastaların %50' sinde başlangıçta bu testler negatif olabilir. RF hastalık gelişmeden yıllar önce pozitifleşebilir, erken hastalıkta negatif olabilir, ayrıca pek çok hastalıkta da yanlış pozitif olabilir. RA tanılı hastaların %80'inde pozitifdir

(179, 190). Anti-CCP semptomların başlangıcından 10-14 yıl önce pozitifleşebilir, RA'nın erken tanısında önemli bir gelişmedir. Erken RA'da %60, ilerlemiş RA'da %77' pozitif olabilir. İkisinden birinin pozitif olması RA için sensitiftir, ancak ikisinin birden pozitif olması spesifiktir. RF ve anti-CCP'nin pozitifliği %97 spesifite gösterir (170).

RA' da CRP ve ESH düzeylerinin yüksek olması beklenir. RA ayırıcı tanı ve takibinde tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri tam idrar tahlili, ürik asit ve ANA titresi bakılmalıdır. (171).

En sık başlangıç şekli kademeli-sinsi başlangıçtır. Kademeli-sinsi başlangıçta hastalar sabah tutukluktan, ellerini yumruk yapma ve kavramada güçlük çekmekten yakınır. Şikayetler yaklaşık 1 ay gibi bir süre öncesinde başlar. Yavaş, monoartiküler başlangıç; omuz, diz gibi büyük eklemlerden başlar, zamanla el bileği el eklemleri ayak bileği gibi eklemlerde etkilenir. Ani-akut poliartrit; daha nadir görülür, birçok eklemden yoğun eklem ağrısı, şişlik, eklem hareket kısıtlılığı gibi bulgular görülür (191).

### **3.9. Ayırıcı Tanı**

RA tanısı koymadan önce birçok hastalık ayırıcı tanıda gözden geçirilmelidir.

#### **3.9.1. Diffüz Konnektif Doku Hastalıkları**

Sistemik lupus eritematozus (SLE), skleroderma, dermatomyozit, polimiyozit, mikst konnektif doku hastalığı vaskülitler hafif sistemik bulgular ve PİF ve MKF eklemlerinin poliartriti ile başlayabilirler, spesifik antikorlar ayırıcı tanıda kullanılabilir (21).

#### **3.9.2. Sistemik Lupus Eritamatozus**

SLE, sistemik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık en sık 15-45 yaş arasında, doğurganlık yaşlarındaki kadınlarda sık görülür; K/E oranı 8/1' dir. SLE'li hastalarda çoğunlukla eroziv seyretmeyen simetrik el ve ayak küçük

eklemleri tutulur. Çok nadir olarak eroziv tutulum görülebilir, bunlar jaccoud artropatisi ve ulnar deviasyondur. SLE, akciğer, böbrek, kalp, cildi etkileyen sistemik bir hastalıktır. Cilt lezyonları hastalığa özgüdür. Trombositopeni, lökopeni görülebilir. SLE tanısında ANA, anti dsDNA önemli serolojik testlerdir. ANA, SLE hastalarının %98' inde pozitiftir. Klinik ve serolojik olarak RA ile benzerlik gösterir. Bu nedenle artiküler tutulum ile seyreden SLE'li bir hasta RA ile kolayca karıştırılabilir (170, 192).

### **3.9.3. Gut**

Gut hastalığı; serum ürat konsantrasyonlarının arttığı, sinovyal sıvıda ve lökositlerde monosodyum ürat(MSÜ) kristallerinin gösterilebildiği, akut tekrarlayıcı artrit ataklarına neden olur. Poliartiküler tutulumlu gut, kronik tofuslü gut şiddetli nodüler RA ile karışabilir. Radyolojik bulgular karışır. Kesin tanı için doku biyopsisi yardımcı olur (21, 193).

### **3.9.4. Psödogut -Kalsiyum Pirofosfat Dihidrat Artropatisi**

Kristal artropatisidir, kalsiyum pirofosfat kristalleri eklem veya çevresinde birikir ve kalsifiye olur. İleri yaşta, ancak nadiren görülür. Kesin tanı sinovyal sıvı analizi ve tipik kristallerin görülmesiyle konur (21, 193).

### **3.9.5. İnfeksiyöz Artritler**

Viral enfeksiyonlarda özellikle akut Hepatit B, Eritrovirus (Parvovirus B19), Rubella (enfeksiyon ve aşılama) ve Ebstein-Barr virus enfeksiyonlarında eklem tutulumu görülebilir, özellikle 2-4 hafta içinde, akut poliartrit gibi RA ile karışabilen bulgular görülebilir. Bu hastalıklar döküntü, hafif ateş gibi bulguları ve sınırlı doğal seyirleri ile RA'dan ayırt edilebilir (170).

### **3.9.6. Polimiyalji Romatika**

Özellikle 50 yaş ve üzerinde görülür. Tipik olarak omuz ve kalça kuşağı kaslarını etkiler. Akut faz reaktanlarında yükselme izlenir. Kortikosteroidlere dramatik yanıt alınması hastalığın patognomonik özelliğidir (170, 194).

### **3.9.7. Osteoartrit**

Osteoartrit, yaşla birlikte artar. Eklem kıkırdağının fokal kaybıyla birlikte subkondral bölge ve eklem kenarlarında meydana gelen kemik değişikliklerinin izlendiği dejeneratif bir eklem hastalığıdır. Eklem ağrısı, sabahları 30 dakikadan az süren tutukluk, krepitasyon, ileri dönemlerde deformite görülebilir.

Radyolojik incelemelerde eklem aralığında daralma, düzensizlik, eklem yüzeyinde ve kenarında erozyonlar saptanır. Laboratuvar incelemelerinde hafif akut faz reaktanları yüksekliği izlenir, RF ve ANA negatiftir (21, 194).

### **3.9.8. Sarkoidoz**

Akut dönemde, alt ekstremitelerin periartiküler tutulumu, Eritema nodozum, hiler adenopati, görülebilir. RF+ olması yanıltıcı olabilir. Ancak eklem erozyonları, proliferatif sinovit görülmez (21).

### **3.9.9. Spondiloartritler**

RA'nın erken tutulumlarında spondiloartropatilerin erken evrelerinden ayırt etmek zor olabilir, dikkatli alınan anamnez ve fizik muayene ile bu hastalıkların raş, oral ülserler, entezit, tırnak değişiklikleri, daktilit, üretrit, diyare gibi ilişkili klinik özellikleri değerlendirilmelidir. (21, 195).

### **3.9.10. Oral Kontraseptif Kullanımı**

Artralji, miyalji, sabah tutukluğu ve bazen poliartriküler sinovitle seyreder. Oral kontraseptif kullanan (östrojen ve progesteron) genellikle 20'li yaşlardaki kadınlarda ortaya çıkar. Sıklıkla ANA pozitifdir. RF pozitif olabilir. (170).

### **3.9.11. Hipotiroidi**

RA ile karışabilen dizler, el bilekleri, eller ve ayakların sıklıkla tutulduğu, sinovyal effüzyonlar ve sinovyal kalınlaşma tanımlanmıştır. Eklem sıvısı inflamatuvar değildir. CRP normaldir (170).

### **3.9.12. Malignite**

Non-Hodgin lenfoma, seronegatif hastalık bulgularıyla, çocukta akut lenfoblastik lösemi poliartritle başlayabilir (21).

## **3.10. Hastalık Aktivite ve Yanıt Ölçekleri**

### **3.10.1. Hastalık Aktivite Ölçekleri**

RA'nın klinik çalışmalarda ve günlük yaşam takibinde kullanılan hastalık aktivite ölçekleri vardır. ACR RA Hastalık Aktivitesi Ölçüm Çalışma Grubu, hastaların takibinde birleşik indekslerin kullanımını önermektedir. Bunlardan en sık olarak kullanılan; hastalık aktivite skoru (Diseases Activity Score) DAS ve DAS28, basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi (Simplified Diseases Activity Index, SDAI), klinik aktivite indeksi (Clinical Disease Activity Index, CDAI), hasta indeks verisinin rutin değerlendirilmesi (Routine Assessment of Patient Index Data, RAPID3)'dir.

DAS28'in, 4 bileşeni vardır; 28 eklem üzerinde değerlendirme yapılır; hassas eklem sayısı, şiş eklem sayısı bulunur. Görsel analog skala üzerinde 0-100 mm üzerinde hasta tarafından global değerlendirme yapılır. Akut faz yanıtı; CRP ya da



ESH değerlendirmeye alınarak hesaplanır. Hem gündelik pratikte hem de klinik çalışmalarda kullanılabilir.

SDAI; DAS28'den farklı olarak doktor global değerlendirmesini de içermesinden dolayı beş bileşeni vardır. Beş bileşenin toplanması ile hesaplanır.

CDAI; SDAI'den farklı CRP değerini içermemesidir. Diğer indeksler ile karşılaştırıldığında hesap makinesi gerektirmez, laboratuvar sonuçlarının beklenmesine gerek yoktur. Dört bileşenin aritmetik toplanması ile hesaplanır

RAPID 3, diğer aktivite ölçeklerinden farklı olarak sadece hasta ifadesine dayalıdır. Üç bileşeni vardır. Fiziksel fonksiyon, ağrı ve hasta global değerlendirmesidir. Poliklinik şartlarında kullanımı kolaydır.

Hastalık aktivite ölçeklerinin, remisyon, düşük, orta ve şiddetli hastalık değerleri Tablo 9'da görülmektedir.

**Tablo 9.** Hastalık Aktivite Ölçekleri

ÖLÇEK	SKALA	REMİSYON	DÜŞÜK	ORTA	ŞİDDETLİ
RAPID3	0-10	0-1,0	>1,0-2,0	>2,0-4,0	>4,0-10
CDAI	0-76	≤2,8	>2,8-10,0	>10,0-22	>22,0
DAS28	0-9,4	<2,6	≥2,6-<3,2	≥3,2-≤5,1	>5,1

Diğer bir ölçek olan sağlık değerlendirme anketi-özürlülük indeksi (Health Assessment Questionnaire-Disability Index-HAQ-DI)dir. Bireyin fiziksel fonksiyonlarındaki kısıtlılığı değerlendirilmesinde, hastalık sürecinin yol açtığı yapısal hasarın değerlendirilmesini sağlayan ölçektir (196).

### 3.10.2. Hastalık Yanıt Ölçekleri

EULAR Yanıt Kriterleri; EULAR'ın önerdiği hastalık aktivitesi ve yanıt kriteri ölçümü için sık kullanılan ölçütlerden biridir. DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints ) değişimleri kullanılır (197), (Tablo 10)

**Tablo 10.** EULAR'ın Romatoid Artrit'te Yanıt Kriterleri (197)

EULAR Yanıt Kriterleri				
Mevcut DAS28	Mevcut DAS	DAS28'de azalma		
		>1.2	>0.6 ve	≤1.2≤0.6
DAS28 ≤ 3.2	DAS ≤ 2.4	İyi	Orta	Yok
3.2 < DAS28 ≤ 5.1	2.4 < DAS ≤ 3.7	Orta	Orta	Yok
DAS28 > 5.1	DAS > 3.7	Orta	Yok	Yok

$DAS28 = 0.56 \times \sqrt{(0-28 \text{ hassas eklem sayısı})} + 0.28 \times \sqrt{(0-28 \text{ şiş eklem sayısı})} + 0.70 \times \log(\text{ESR}) + 0.014 \times (\text{HAQ}=\text{Genel Sağlık durumu } 0-100).$

ACR iyileşme kriterleri; Aşağıdaki kriterlere göre ACR 20: %20'lik iyileşmeyi, ACR 50: %50'lik iyileşmeyi, ACR 70: %70'lik iyileşmeyi ifade eder (200).

1. Hassas eklem sayısı
2. Şiş eklem sayısı
3. Aşağıdaki 5 değerlendirmeden en az 3'ünde düzelme
  - a. Hastanın ağrı değerlendirmesi
  - b. Hastanın genel durumunu (hastalık aktivitesini) değerlendirmesi
  - c. Hekimin genel durum (hastalık aktivitesini) değerlendirmesi
  - d. Hastanın sağlık değerlendirme anketi ile "disabilite" değerlendirmesi
  - e. Akut faz reaktanı (CRP veya ESR)

### 3.11. Tedavi

RA Tedavi edilmediği takdirde eklemlerde deformiteye neden olabilen kronik inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Hastalığın özellikle ilk yıllarda hasar riski yüksektir. RA' da her hastada remisyonun sağlanamaması nedeniyle yeni tedavi arayışları sürmektedir (20).

Hastalık süresi; erken RA ilk 6 ay, orta derecede erken RA 6-24 ay, uzun dönem hastalık 24 aydan uzun süreli hastalık olarak sınıflandırılır. Hastalık derecesi hafif, orta, şiddetli olarak sınıflandırılır. Başlangıç veya almakta olduğu tedaviye 6 aydan uzun süre cevap vermeyen hastalar devamlı aktif (persistan) kabul edilmelidir.

Kötü prognoz özellikleri; fonksiyonel kısıtlılık, RF ve/veya anti-CCP pozitifliği, radyolojik olarak gösterilen kemik erozyonları, çok sayıda eklem tutulumu, ekstraartiküler tutulum varlığı, HLA DR4 haplotip varlığıdır (201, 202).

### **3.11.1. Hasta Eğitimi**

Hastalığın kronik bir hastalık olması nedeniyle sosyal desteğe ihtiyacı artmıştır. Hem RA hem de kullanılan ilaçların neden olabildiği osteoporoz, obeziteye, kardiyovasküler hastalık ve hiperlipidemiye yönelik beslenme hakkında bilgi verilmelidir. Hastaların ideal kiloda olmaları önerilmelidir (20).

### **3.11.2. Nonfarmakolojik Tedavi**

Egzersiz: Hastalara eklem yapısını koruyacak egzersizler verilmelidir. Aktif-yardımlı egzersizler yapılabilir, hafif germe egzersizleri ile kontraktürler açılmaya çalışılır (20, 21).

İş uğraşı tedavisi: Hastanın el fonksiyonlarını geliştirmeye, günlük yaşam aktivitelerinde el fonksiyonlarının en iyi şekilde kullanabilmesi amaçlanır (20, 21).

Hidroterapi-Balneoterapi: Yaygın kontraktürleri olan hastalarda, eklem hareketlerini kolaylaştırır, ancak hastanın remisyon kriterlerini karşılaması, en az 3 ay süreyle inaktif evrede olması halinde önerilir (21).

### **3.11.3. Farmakolojik Tedavi**

RA'da ilaç tedavisi 4 temel grupta toplanabilir;

- Ağrı Kesiciler ve Steroid Olmayan Anti-İnflamatuar İlaçlar
- Kortikosteroidler
- Biyolojik dışı DMARD'lardan günümüzde temel olarak 4 tanesi öne çıkmaktadır:
  - Metotreksat (MTX)
  - Sulfasalazin (SSZ)
  - Hidroksiklokin (HQ)

- Leflunomid (LEF)
- Biyolojik DMARD'lar:
- Tümör nekroz faktör alfa inhibitörleri (anti-Tnf  $\alpha$ ) (İnfliksımab, Adalimumab, Etanersept, Golimumab, Sertolizumab pegol)
- CTLA4-Ig (Abatacept)
- Anti-CD20; B hücresi inhibitörü (Rituksımab)
- IL-1 inhibitörü (Anakinra)
- İnterlökin (IL) -6 inhibitörü (Tosilizumab)

1. Nonsteroidal Anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ): NSAİİ RA'da ağrı ve tutukluğun azalmasına yardımcı olurlar. Genellikle uzamış sabah tutukluğunu azaltmak amacıyla, kullanım kolaylığı da olması nedeniyle uzun etkili preparatlar tercih edilir (203).

Ancak, RA'nın ilerlemesini yavaşlatmada NSAİİ' ler minör bir yol oynar, RA için tek tedavi olarak uygulanmamalıdır (204).

2. Glukokortikoidler: RA tedavisinde glukokortikoidler inflamasyonu hızla azaltırlar. Bu nedenle tedavide önemli yerleri vardır. DMARD ilaçlarının etkisinin ortaya çıkması zaman alabilir, bu dönemde kullanılan glukokortikoidler inflamasyonu hızla kontrol altına alır, DMARD tedavisi etkin olmaya başladığında glukokortikoidler doz azaltılarak kesilir. Buna köprüleme denir. Ayrıca hastalığın aktifleştiği dönemlerde kullanılabilir (20).

Ancak glukokortikoidlerin birçok sistem üzerinde yan etkileri vardır. Yan etkiler doz bağımlıdır. Bunlar arasında osteoporoz, diyabet, hipertansiyon kilo artışı, arterioskleroz, katarakt sayılabilir. Yan etkilerin azaltılması amacıyla, glukokortikoid ilaçlar sabah erken saatlerde verilmelidir. Çünkü ACTH salgısı günün erken saatlerinde en yüksek değerlerdedir, ilaçların, ACTH salgısı üzerinde negatif feed back inhibitör etkilerinin derecesi de gün içi ritm gösterir. Bu şekilde ACTH sentezini en az derecede inhibe ederler (205).

Glukokortikoidler inflamasyonlu ekleme intraartiküler uygulanabilir. Uzun süre inflamasyonu baskılar, semptomları azaltır (21).

3. Tedavi Yaklaşımları ve Hastalık Modifiye Edici Anti Romatizmal İlaçlar:

American College of Romatology (ACR) kılavuzuna göre bütün RA' lı hastalar DMARD tedavisi için adaydır. Romatoid artrit (RA) için hastalığın

başlangıcından ilk 3 ila 6 ay içinde DMARD tedavisine başlanması şu an için standarttır. İlk olarak seçilen DMARD genellikle metotreksattır (MTX). MTX diğer DMARD'lar ile 2li-3lü kombine edilebilir (206).

a. Metotreksat: Çeşitli romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılır. Hücre metabolizmasında pürin yolağını inhibe eder. RA'da tek başına ya da diğer DMARD'lar ile kombine edilebilir. Erozyon gelişimini önlediği belirtilmiştir. (20, 207).

b. Antimalaryaller: Erken dönemde hafif seyirli hastalıkta monoterapi olarak kullanılabilir. Radyografik olarak ilerlemeyi azalttığı gösterilememiştir. Şiddetli hastalıkta ise sulfasalazin, metotreksat ile kombine edilebilir. Kombine edildiğinde hidrosiklorokinin sinerjistik etkisi olduğu gösterilmiştir.

c. Sulfasalazin: Erken RA'da metotreksat ile karşılaştırılan çalışmalarda benzer sonuçlar bulunmuştur. Kadınlar için kullanımı güvenlidir, erkeklerde ise geri dönüşümlü sperm sayısında azalmaya neden olur. Radyolojik hasarın ilerlemesini engeller.

d. Leflunomid: Yapılan çalışmalarda Leflunomid'in tek kullanımının, RA üzerindeki etkili, placebodan üstün, sulfasalazin ve orta doz metotreksat tedavisinin etkinliğine eşit olduğu gösterilmiştir. Radyolojik ilerlemeyi daimi olarak azaltır.

4. Biyolojik Ajanlar: RA patogenezi açığa kavuşturulmuş, biyolojik ajanların kullanımına ilgi artmıştır. RA'da sitokin dengesi proinflamatuar sitokinler lehinedir. Sitokinleri baskılayacak tedaviler son zamanlarda tedavi seçenekleri arasındadır. Proinflamatuar sitokinlerin en önemlisi TNF alfa'dır. TNF alfa'yı bloke eden biyolojik ajanların yanı sıra IL-1 ve B hücre inhibitörleri de tedavide kullanılmaktadır. Ayrıca RA patogenezi aydınlandıkça daha pek çok yeni biyolojik ajan bulunacaktır (21).

a. Tümör Nekroz Faktör (TNF) İnhibitörleri: Son yıllarda RA tedavisinde anti-TNF ilaçlar sıklıkla tercih edilmektedir. Bu ilaçlar hastalığın semptom ve bulgularını azaltır, eklem hasarının radyolojik olarak progresyonunu geciktirir, ilaçların etkinliği 2 hafta gibi kısa bir sürede ortaya çıkar. TNF inhibitörleri; adalimumab, etanercept, infliksimab, golimumab ve sertolizumabdır (20, 209). Bir TNF inhibitörünün bir diğerine üstünlüğü yoktur (208).

İnfliksımab; RA tedavisinde kullanılan ilk anti TNF ajanıdır. Şimerik monoklonal bir anti-TNF antikordur. RA tedavisinde 0. 2. ve 6. haftayı takiben 8 haftada bir intravenöz infüzyon şeklinde 2 saatte uygulanır. İnfliksımab, metotreksat ile birlikte kullanılmalıdır. Yetersiz yanıt alınan hastalarda 7.5-10 mg/kg a kadar veya sıklığı 4-6 hafta aralıklarla yapılabilir (209, 210).

Etanercept; solubl reseptör füzyon proteindir. Metotreksat ile birlikte veya monoterapi şeklinde uygulanabilir. Haftada bir kez 50 mg veya iki kez 25 mg subkutan olarak uygulanır (20).

Adalimumab; rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir. İnsan monoklonal antikordur. Metotreksat ile veya monoterapi olarak kullanılabilir. Her iki haftada 40 mg, subkutan olarak uygulanır (20).

Golimumab; insan kökenli bir TNF spesifik Ig G1 monoklonal antikordur. Golimumab MTX ile birlikte kullanılmaktadır. RA'lı hastalarda 50 mg aylık subkutan yolla kullanılmaktadır (209).

Sertolizumab; rekombinant insan immunglobulini Fab parçası ile PEG bileşiminden oluşur. Bakteride üretilen tek anti-TNF ajandır. MTX ile birlikte veya monoterapi olarak kullanılır. 0. 2. 4. haftalarda 400 mg ardından 2 haftada bir 200 mg subkutan uygulanır (209).

b. Abatasept: Bir TNF inhibitörü ile tedavide istenilen başarı elde edilemeyen hastalarda abatasept veya rituksımab gibi daha yeni biyolojik ajanlara geçiş tedavi seçenekleri arasında bulunmaktadır (20). Abatasept, antijen sunan hücrelerdeki CD80 ve CD86 reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörlerin T hücre üzerindeki CD 28 reseptörü ile etkileşimini engeller. T hücre aktivasyonunu inhibe ederler. İlacın dozu hastanın kilosuna göre ayarlanır. 60 kg'dan az hastalarda 500 mg, 60-100 kg arasındaki hastalarda 750 mg, 100 kg'ın üstünde ise 1000 mg verilir. 0. 2. 4. haftalarda ve takip eden her 4 haftada bir intravenöz yolla verilir (211).

c. Rituksımab: Rituksımab ise B hücre üzerindeki CD 20 reseptörüne karşı geliştirilmiş kimerik monoklonal antikordur. Rituksımab 1000 mg dozda 0.ve 2. hafta infüzyonla verilir, 6 ayda bir tekrarlanır. İnfüzyon öncesi 100 mg metilprednizolon intravenöz yolla verilir. (20, 211).

d. Anakinra: Anakinra insan rekombinant anti-IL-1 reseptör antagonistidir. Monoterapi olarak veya diğer DMARD'lar ile kombine edilerek kullanılabilir.

Günlük 100 mg subkutan enjeksiyon olarak uygulanan anakinranın hastalıktaki semptom ve bulgular üzerine etkileri olmuş, ancak klinik etkinliği TNF inhibitörlerinden daha az bulunmuştur (208).

e. Tosilizumab: IL-6 reseptörünü bloke eder. RA tedavisinde 4 haftada bir 8 mg/kg intravenöz infüzyon ile verilir. Subkutan formu da bulunmaktadır (212).



## 4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İmmunoloji Bilim Dalı tarafından yürütülen bu çalışmaya 77 AS ve RA hastası dahil edilmiştir. Hastaların 53'ü RA (%68,2) 24'ü AS (%31,2) hastası olup 50 hasta (%64,9) kadın, 27 hasta (%35,1) erkektir. AS hastalarının dördü golimumab, dördü adalimumab, beşi infliksimab, 11'i etanercept ile tedavi edilmiştir. RA hastalarının dördü golimumab, üçü adalimumab, 14'ü rituksimab, 10'u abatacept, yedisi infliksimab, 15'i etanercept ile tedavi edilmiştir. Çalışma için KTÜ etik kurulundan izin alınmıştır. Çalışma retrospektif kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya başlamadan önce, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2015/35 karar sayılı onayı alındı.

Araştırmada hastaların karaciğer enzimleri (ALT, AST), böbrek fonksiyon testleri (BUN,kreatinin), tedavi yanıtının laboratuvar olarak değerlendirilmesi amaçlı CRP ve sedimentasyon değerleri, ANA(antinükleer antikor) değerleri, immunglobulinler (IGG, IGA, IGM) , TİT(tam idrar tetkiki), CBC(tam kan sayımı), romatoid artrit hastalarında RF (romatoid faktör) ve antiCCP (siklik sitrülin peptid) çalışılması planlanmıştır. Çalışmada kontrol grubu olmayacaktır.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri

1. Hastaların klinik ve laboratuvar olarak romatoid artrit veya ankilozan spondilit tanılarının olması
2. En az altı ay anti-TNF tedavi almış olmaları

Araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

1. Hastanın anti TNF tedaviyi 6 ay süreyle düzenli devam edememiş olması
2. Hastaların 18 yaşından küçük olması

İstatiksel Yöntem

Çalışmada anti-TNF tedavisi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uyuyorsa Paired-T Testi, uymuyorsa Wilcoxon Testi kullanılmıştır.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



## 5. BULGULAR

Çalışmaya en düşük 20, en yüksek 87 yaşında olan 77 AS ve RA hastası dahil edilmiştir. Hastaların 53'ü RA (%68,2) 24'ü AS (%31,2) hastası olup 50 hasta (%64,9) kadın, 27 hasta (%35,1) erkektir.

**Tablo 11.** Çalışmaya Katılan Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	N	%
Kadın	50	64.9
Erkek	27	35.1
Toplam	77	100

**Tablo 12.** Çalışmaya Katılan Hastaların Hastalıklara Göre Dağılımı

Hastalık	N	%
AS	24	31.2
RA	53	68.2
Toplam	77	100

**Tablo 13.** Hastalık – Biyolojik Ajan Dağılımı

	AS	RA
Golimumab	4	4
Adalimumab	4	3
Rituksimab	-	14
Abatacept	-	10
İnfliksımab	5	7
Etanercept	11	15

**Tablo 14.** Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sonrası Laboratuvar Verilerin İstatistiksel Analizi

	Ortalama Değerler		P değeri
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
WBC	8694 (N:77)	7699 (N:70)	0,009
HB	12,52 (N:76)	13,27 (N:70)	<0,001
PLT	320000 (N:76)	101000 (N:70)	<0,001
ALT	21,39 (N:75)	22,83 (N:67)	0,213
AST	22,79 (N:58)	24,47 (N:58)	0,488
Glukoz	99,14 (N:44)	93,87 (N:31)	0,101
Kreatinin	0,70 (N:75)	0,72 (N:65)	0,170
BUN	14,78 (N:25)	19,01 (N:30)	0,026
CRP	2,46 (N:76)	1,48 (N:69)	0,001
Sedimentasyon	49,09 (N:77)	30,55 (N:67)	<0,001
TİT'de proteinüri	9,76 (N:62)	6,45 (N:55)	0,461
Albümin	4,07 (N:60)	4,17 (N:49)	0,012
Total Protein	7,25 (N:17)	7,10 (N:20)	0,361
IG A	30,6 (N:15)	235,4 (N:10)	0,116
IG M	151,2 (N:16)	143,7 (N:11)	0,173
IG G	1196,2 (N:17)	1178,7 (N:13)	0,327
RF	87 (N:54)	91,6 (N:18)	0,74
Anti CCP	59,2 (N:51)	85,9 (N:15)	0,055
BASDAI	6,08 (N:24)	3,42 (N:24)	<0,001
DAS 28	5,77 (N:53)	3,58 (N:46)	<0,001

WBC değerleri tedavi öncesi 77 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 8694 U/mm<sup>3</sup> olup tedavi sonrası 70 hasta değerlendirilmiş ve 7699 U/mm<sup>3</sup> olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (0,009).

HB değerleri tedavi öncesi 76 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 12,52 mg/dl olup tedavi sonrası 70 hasta değerlendirilmiş ve 13,27 mg/dl olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (<0,001).

PLT değerleri tedavi öncesi 76 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 320000 /mm<sup>3</sup> olup tedavi sonrası 70 hasta değerlendirilmiş ve 101000 /mm<sup>3</sup> olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (<0,001).

ALT değerleri tedavi öncesi 75 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 21,39 U/L olup tedavi sonrası 67 hasta değerlendirilmiş ve 22,83 U/L olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (0,213).

AST değerleri tedavi öncesi 58 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 22,79 U/L olup tedavi sonrası 58 hasta değerlendirilmiş ve 24,47 U/L olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (0,488).

Glukoz değerleri tedavi öncesi 44 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 99,14 mg/dl olup tedavi sonrası 31 hasta değerlendirilmiş ve 93,87 mg/dl olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (0,101).

Kreatinin değerleri tedavi öncesi 75 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 0,7 mg/dl olup tedavi sonrası 65 hasta değerlendirilmiş ve 0,72 mg/dl olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (0,170).

BUN değerleri tedavi öncesi 25 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 14,78 mg/dl olup tedavi sonrası 30 hasta değerlendirilmiş 19,01 mg/dl ve olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (0,026).

CRP değerleri tedavi öncesi 76 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 2,46 mg/dl olup tedavi sonrası 69 hasta değerlendirilmiş ve 1,48 mg/dl olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (0,001).

Sedimentasyon değerleri tedavi öncesi 77 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 49,09 mm/saat olup tedavi sonrası 67 hasta değerlendirilmiş ve 30,55 mm/saat olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (<0,001).

TİT'de proteinüri değerleri tedavi öncesi 62 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 9,76 mg/dl olup tedavi sonrası 55 hasta değerlendirilmiş ve 6,45 mg/dl olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (0,461).

Albümin değerleri tedavi öncesi 60 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 4,07 g/dl olup tedavi sonrası 49 hasta değerlendirilmiş ve 4,17 g/dl olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (0,012).

Total Protein değerleri tedavi öncesi 17 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 7,25 g/dl olup tedavi sonrası 20 hasta değerlendirilmiş ve 7,1 g/dl olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (0,361).

IG A değerleri tedavi öncesi 15 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 30,6 mg/dl olup tedavi sonrası 10 hasta değerlendirilmiş ve 235,4 mg/dl olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (0,116).

IG M değerleri tedavi öncesi 16 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 151,2 mg/dl olup tedavi sonrası 11 hasta değerlendirilmiş ve 143,7 mg/dl olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (0,173).

IG G değerleri tedavi öncesi 17 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 1196,2 mg/dl olup tedavi sonrası 13 hasta değerlendirilmiş ve 1178,7 mg/dl olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (0,327).

RF değerleri tedavi öncesi 54 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 87 U/ml olup tedavi sonrası 18 hasta değerlendirilmiş ve 91,6 U/ml olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (0,74).

Anti CCP değerleri tedavi öncesi 51 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 59,2 U/ml olup tedavi sonrası 15 hasta değerlendirilmiş ve 85,9 U/ml olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (0,055).

BASDAI skoru 24 AS hastasında tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiş olup tedavi öncesi ortalama değer 6,08 iken tedavi sonrası 3,42 olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (<0,001).

DAS 28 skoru tedavi öncesi 53 hastada değerlendirilmiş olup ortalama değer 5,77 olarak saptanmış olup tedavi sonrası değerlendirilen 46 hasta ile ortalama değer 3,58 tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (<0,001).

## 6. TARTIŞMA

Ankilozan spondilit, etyolojisi bilinmeyen, spinal eklemlerde ve komşu yapılarda belirgin inflamasyon ile karakterize, omurgada progresif kemik füzyonuna yol açan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (213, 214).

Doku hasarı ve inflamasyona karşı vücutta akut faz yanıtı denilen reaksiyonlar gerçekleşir. Bu reaksiyonda bazı proteinlerde artış bazılarında azalma görülür. İnflamasyona karşı oluşan yanıtta en sık kullanılan belirteçler serum C-reaktif protein(CRP) düzeyi ve fibrinojen artışını yansıtan eritrosit sedimentasyon hızı(ESH)'dir (215).

Ankilozan spondilit tanı ve izleminde C-reaktif protein(CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) günlük pratikte istenen laboratuvar parametreleri olmalarına rağmen hastalığın tanı ve takibi ile ilgili yayınlanan yeni yayınlarda C-reaktif protein (CRP) ya da eritrosit sedimentasyon hızı (ESH)'nin sadece %30-40 hastada artmış bulunmaktadır (216).

Ankilozan spondilit hastalarında C-reaktif protein(CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) da hafif yükselmeler saptanmakta ancak inflamasyonun derecesini yeterince yansıtmamaktadır (63).

RA etyolojisi net olarak bilinmeyen, daha çok sinovyal eklemleri tutan ve eklem çevresinde progresif yıkım ile seyreden kronik, inflamatuvar, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Eroziyon, simetrik eklem tutulumu klinik tablonun en önemli komponenti olmakla birlikte ekstra artiküler bulgular da artrit eşlik edebilir (208, 210, 211, 217). RA tanısında 1987 ACR ve 2010 yılında yayınlanan ACR/EULAR tanı kriterleri kullanılmaktadır (219, 220).

RA'da laboratuvar bulguları nonspesifiktir. Klinik belirti ve bulgulara göre konulan tanıyı desteklemede veya hastalığın seyrini değerlendirmede kullanılabilir (221, 222). RA'lı hastaların %85'inde RF (romatoid faktör) pozitif saptanır ancak hastalığa özgü değildir. Son zamanlarda erken RA tanısında RF'den daha özgül olan anti CCP (anti siklik sitrüllemiş peptid) antikörler tanımlanmıştır. Anti CCP varlığı tanıda yardımcı olması yanında daha ağır ve eroziyon gidişli bir hastalığa işaret etmesi açısından da önemlidir (221, 222). Serum CRP, ESR yüksekliği, anemi ve trombositozda hastalık aktivitesine işaret edebilir (163, 223).

Biyokimyasal olarak yaygın kullanılan parametrelerle ilişkili olarak literatürde birçok çalışma mevcut olup çalışmalar özellikle akut faz yanıtının değerlendirilmesi amaçlı CRP ve ESH üzerinde yoğunlaşmıştır.

Brandt ve arkadaşlarının (224) yaptığı 30 AS'li hastada alındığı çift kör, plasebo kontrollü çalışmada ise tedavinin 6. haftasında etanersept kullananlarda hastalık aktivitesi, ağrı, fonksiyon, mobilite, yaşam kalitesi ve C-reaktif protein (CRP) parametrelerinde anlamlı iyileşme olduğu, majör bir yan etkinin gözlenmediği rapor edilmiştir.

Kennedy ve ark. AS'li hastalarda aktif periferik artrit tutulumu dışında laboratuvar ölçümlerinin normal sonuç vermekte olduğunu savunmuştur (225).

Bir çalışma sonunda plasebo grubuna göre 50 mg/hafta etanersept alan kişilerde klinik olarak anlamlı yanıt alınmış olup, C reaktif protein (CRP) ve sedimentasyon hızında iyileşmeler görülmüştür (226).

Sieper ve arkadaşları (227) tarafından yapılan ve 185 AS'li hastanın alındığı diğer bir çalışmada ise 12 haftalık takip sonrası hastaların klinik parametrelerinde ve CRP, vertebral ve sakroiliak MR skorlarında anlamlı iyileşme saptanmıştır.

Adalimumab'ın akut faz belirteçlerinden CRP, sedim ve serum sitokin düzeylerini hızla düşürdüğünü gösteren bir çalışma da mevcuttur (228).

Öte yandan Wang ve ark. (229) 35 AS'li hastadan oluşan çalışmalarında ESH, CRP ve trombosit düzeyini yüksek saptamışlardır.

Literatürde mevcut çalışmalarla tutarlı olmayan bir çalışma da Mathieu ve ark. (230) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada AS'li hastalarda anti-TNF $\alpha$  tedavisi uygulanmış olsun veya olmasın CRP düzeyini her zaman yüksek saptamışlar ve anti-TNF tedaviye CRP yanıtı tespit edilmemiştir.

Yaptığımız çalışmada CRP düzeyi tedavi öncesi 76, tedavi sonrası 69 hastada değerlendirilmiş olup, tedavi öncesi ortalama 2.46, tedavi sonrası 1.48 mg/dl olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı gerileme sağlanmıştır (p: 0,001). Yine inflamatuvar belirteçlerden olan ESH tedavi öncesi 77 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 49,09 mm/saat olup tedavi sonrası 67 hasta değerlendirilmiş ve 30,55 mm/saat olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.( p: <0,001). WBC değerleri tedavi öncesi 77 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 8694 U/mm<sup>3</sup> olup tedavi sonrası 70 hasta değerlendirilmiş ve 7699 U/mm<sup>3</sup> olarak

tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p: 0,009). Çalışmamız göstermiştir ki hastaların biyolojik ajanlarla tedavi edilmesi inflamatuvar belirteçlerde anlamlı düzelme sağlamıştır ve literatür ile uyumlu veriler ortaya koyulmuştur.

Inman ve arkadaşları (231) tarafından yapılan 356 AS'li hastanın alındığı bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada golimumab kullanılan hastalarda CRP düzeylerinde anlamlı düşüş saptanmıştır. 24 haftalık takip sırasında golimumab kullanan hastalarda daha çok üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, yorgunluk, enjeksiyon yerinde eritem ve karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme gibi minör yan etkiler gözlenmiştir.

Van der Heijde ve arkadaşlarının (44) yaptığı çok merkezli, plasebo kontrollü bir başka çalışmada ise 201 AS hastasında 5 mg/kg dozunda 0, 2, 6, 12 ve 18. haftalarda infliksimab uygulanmıştır. Çalışmanın sonucunda hastalık aktivitesi, fiziksel fonksiyon, hareket açıklığı ve yaşam kalitesinde anlamlı iyileşme saptanmıştır. Çalışma sırasında hastaların çoğunlukla infliksimabı iyi tolere ettiğini belirtilmiştir. 12 hastada transaminaz seviyelerinde yükselme, hastaların %40.7'sinde anti-nükleer antikor pozitifleşmesi saptanmıştır.

Yapmış olduğumuz retrospektif çalışmada hastalarımızın karaciğer fonksiyon testlerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. ALT değerleri tedavi öncesi 75 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 21,39 U/L olup tedavi sonrası 67 hasta değerlendirilmiş ve 22,83 U/L olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0,213). Bir çalışmada (25) anti-TNF tedavi alan 201 hastanın 12 tanesinde transaminazlarda hafif artış olması anti-TNF tedavinin karaciğer fonksiyon testleri üzerine major bir etkinliğinin olmadığını düşündürmektedir.

AST değerleri tedavi öncesi 58 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 22,79 U/L olup tedavi sonrası 58 hasta değerlendirilmiş ve 24,47 U/L olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(p: 0,488)

Demir eksikliğinin olmadığı kronik hastalık anemisi (ferritin >60 ng/ml)olan RA hastalarında infliximab tedavisi sonrası hemoglobin düzeyleri artış göstermiştir (233).

Anemi ve CRP yüksekliği olan hastalarla ilgili Wolfe ve Michaud (232) tarafından yapılan çalışmalar göstermiştir ki CRP yüksekli RA hastalarında aneminin güçlü bir belirleyicisidir.

RA hastalarında biyolojik ajan tedavileri sonrası (Tosilizumab ve anti-TNF'ler gibi) aneminin düzeldiğini gösteren yeni yayınlar mevcuttur (233-235).

Çalışmamızda anti-TNF tedavi sonrası hemoglobin düzeylerinde anlamlı artış saptanmıştır. HB değerleri tedavi öncesi 76 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 12,52 mg/dl olup tedavi sonrası 70 hasta değerlendirilmiş ve 13,27 mg/dl olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p: <0,001). RA ve AS' de karşımıza çıkan kronik hastalık anemisinin anti-TNF tedavi sonrası düzeldiğini net olarak ortaya koymuş bulunmaktayız.

Çalışmamızda albümin düzeyi tedavi öncesi 60 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 4,07 g/dl olup tedavi sonrası 49 hastada değerlendirilmiş ve 4,17 g/dl olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı (p: 0,012) bulunmuştur. Total Protein değerleri ise tedavi öncesi 17 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 7,25 g/dl olup tedavi sonrası 20 hasta değerlendirilmiş ve 7,1 g/dl olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0,361). Bu sonuçlar negatif akut faz reaktanı olan albüminin, kronik inflamasyonun anti-TNF tedaviyle antiinflamatuvar tarafa kaymasıyla yükseldiğini ortaya koymasından önemlidir.

TNF-alfanın RA'da trombosit aktivasyonuna artırdığı bilinmektedir (236, 188, 170).

Bizim çalışmamızda da trombosit değerleri tedavi öncesi 76 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 320000 /mm<sup>3</sup> olup tedavi sonrası 70 hasta değerlendirilmiş ve 256000 /mm<sup>3</sup> olarak tespit edilmiştir. Trombosit sayılarında bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur(p:<0,001). Bu sonuçlar hem kronik inflamasyona sekonder reaktif trombositozun gerilemesi, hem de TNF nin trombosit aktivasyonu üzerindeki direkt etkisinin azalması ile açıklanabilir.

Biyolojik ajanlarla tedavinin böbrek fonksiyonları üzerine de çeşitli etkileri olmaktadır.

A.A'den Broeder ve ark.'nın bildirdiği vakada, 64 yaşındaki erkek RA hastasında, adalimumab tedavisi başladıktan sonra hastada nefrotik sendrom geliştiği tespit edilmiş. Adalimumab tedavisi kesildikten sonra proteinürinin kaybolduğu gözlenmiş ve tekrar adalimumab tedavisi başlanınca nefrotik sendromun tekrarladığı gözlenmiş (161).



Bunların yanında TNF inhibisyonunun böbrek fonksiyonları üzerine olumlu etkileri olduğunu bildiren yayınlar da vardır. G.R Smith ve ark.'nın bildirdiği yayında, 56 yaşında, RA'ya sekonder reaktif sistemik AA amiloidozis ve buna bağlı proteinürisi olan hastada, hastalık aktivitesi klasik tedavilere rağmen devam ettiği için etanersept tedavisi başlanmış. Tedavinin 6. ayında yapılan değerlendirmelerde amiloidozisin gerilediği ve proteinürinin kaybolduğu saptanmış (239).

G.R Smith ve ark.'nın bildirdiği yayında, 56 yaşında, RA'ya sekonder reaktif sistemik AA amiloidozis ve buna bağlı proteinürisi olan hastada, hastalık aktivitesi klasik tedavilere rağmen devam ettiği için etanersept tedavisi başlanmış. Tedavinin 6. ayında yapılan değerlendirmelerde amiloidozisin gerilediği ve proteinürinin kaybolduğu saptanmıştır (239).

Jacques-Eric Gottenberg ve ark.'nın yaptığı 15 hastalık retrospektif çalışmada, RA, AS ve JRA (Juvenil Romatoid Artrit)' e sekonder AA amiloidozis ve böbrek yetersizliği gelişen hastalarda TNF inhibisyon tedavisi (etanersept ya da infliksimab) sonrası görülen değişiklikler değerlendirilmiş. Yapılan değerlendirmeler sonucunda TNF inhibitörlerinin, histolojik olarak amiloidozisde gerileme ve böbrek fonksiyonlarında tedavi öncesine göre anlamlı düzelmeler sağladığı saptanmış (238).

Yapmış olduğumuz çalışmada ise kreatinin değerleri tedavi öncesi 75 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 0,7 mg/dl olup tedavi sonrası 65 hasta değerlendirilmiş ve 0,72 mg/dl olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0,170). BUN değerleri tedavi öncesi 25 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 14,78 mg/dl olup tedavi sonrası 30 hasta değerlendirilmiş 19,01 mg/dl ve olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,026). TİT'de protein varlığı ise tedavi öncesi 62 hastada değerlendirilmiş olup ortalama 9,76 mg/dl olup tedavi sonrası 55 hasta değerlendirilmiş ve 6,45 mg/dl olarak tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p: 0,461).

Çalışmamızda da literatürdeki örneklerde olduğu gibi anti-TNF tedavinin böbrek fonksiyonları üzerine anlamlı bir etkisi tespit edilmemiş olmakla beraber proteinürinin bazı çalışmalarda biyolojik ajanların kullanımıyla arttığı ve tedavinin kesilmesiyle gerilediği (161), bazı çalışmalarda da tedaviyle proteinürinin gerilediği ortaya koyulmuştur (239). Bu durum bize göstermektedir ki biyolojik ajanların renal fonksiyonlar üzerien etkinliğinin daha detaylı incelenmesi gerekmektedir.

BUN düzeyindeki istatistiksel olarak anlamlı yükselme ile ilişkili literatürde benzer bir çalışmaya rastlanamamış olup istatistiksel değerlendirmede bulunan hasta sayısının az olması verilerin güvenilirliğini sorgulamamıza sebep olmaktadır. Öte yandan tedavi sonrası BUN düzeyindeki anlamlı yükselme anti-TNF tedavi öncesi olası steroid tedavi kombinasyonlarını ve steroidlerin su ve tuz tutucu etkinliğiyle ödem yapıcı mekanizmaları akla getirirse de glukokortikoidlerin mineralokortikoid etkinliğinin düşük dozlarda ortaya çıkması beklenen bir durum değildir. Bu alanda zaman içerisinde yapılacak çalışmalarla konunun aydınlatılması gerekmektedir.

Çalışmamızda RA hastalarının tedavi yanıtının klinik olarak değerlendirilmesi DAS28, AS hastalarının klinik olarak değerlendirilmesi BASDAI ölçekleriyle yapılmıştır. Klinik olarak her iki hasta grubunda da tedaviye anlamlı klinik yanıt tespit edilmiştir.

BASDAI skoru 24 AS hastasında tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilmiş olup tedavi öncesi ortalama değer 6,08 iken tedavi sonrası 3,42 olarak tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $<0,001$ ).

DAS 28 skoru tedavi öncesi 53 hastada değerlendirilmiş olup ortalama değer 5,77 olarak saptanmış olup tedavi sonrası değerlendirilen 46 hasta ile ortalama değer 3,58 tespit edilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $<0,001$ ).

Marte S. Heiberg ve ark.'nın yaptığı çok merkezli bir çalışmada, DMARD'a dirençli RA (n:327) ve AS (n:71) hastalarına etanersept ya da infliximab tedavisi verilerek hastalık aktivitesi ve sosyal fonksiyon skorları tedavinin 3. ve 6. ayında değerlendirilmiş. Sonuç olarak, AS'li hastalarda sosyal fonksiyon skorunun RA'lı hastalara göre daha fazla düzeldiği saptanmış. Hastalık aktivitesine yanıt açısından anti-TNF tedavisi her iki hastalıkta da benzer olarak etkili bulunmuştur (240).

Bir başka çalışmada J. Brandt ve ark.'nın AS'li hastalarda yaptığı başka bir çalışmada, 26 AS hastası çalışmaya dahil edilmiş. Hastalara haftada iki kez 25mg etanersept subkutan olarak uygulanmış. BASDAI ve BASFI ölçütlerine göre hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıtları değerlendirilmiş. 54 haftalık tedavi sonunda yapılan değerlendirmede etanersept tedavisi, DMARD ya da steroid tedavisi almayan hastalarda etkin ve güvenilir bulunmuştur (174).

Baraliakos ve arkadaşları ise iki yılın üzerinde süreyle etanersept tedavisi altında 26 AS hastasını takip etmiş olup, bu hastaların tedavi öncesi ortalama BASDAI skorları 6.3 iken, tedavi sonrasında 2.6 olarak tespit edildi (171).

Bir diğer uzun süreli çalışmada etanersept tedavisi altında takip edilen AS hastalarında da benzer sonuçlar alınmıştır (173).

Bir başka çalışmada RA hastalığında kullanılan Tosilizumab tedavisinin CRP ve ESR gibi akut faz reaktanlarını direkt olarak düşürmekte olduğu tespit edilmiştir. Bu akut faz reaktanları DAS28 skora sisteminin önemli bileşenlerindedir ve DAS28 skora sisteminde tedavi ile belirgin değişiklikler görülmesi sürpriz görülmemiştir (199).

Diğer bir çalışmada ise RA hastalarının Abatasept tedavisi ile 169 güne kadar takibi yapılmış olup DAS28 skora sisteminde ve sağlık değerlendirme anketi sakatlık endeksinde anlamlı düşüş saptanmıştır (102, 242, 243).

Rituksimab ile takip edilen RA hastalarında yapılan bir çalışmada da DAS28 skorunda ortalama 2 puan düşüş saptanmıştır (198).

Yang ve ark.1, tarafından yapılmış olan bir diğer çalışmada da TNF- $\alpha$  inhibisyonu sonrası BASDAI seviyesinin önemli miktarda azaldığını göstermiştir (122).

Van der Heijde D. ve ark.nın yaptığı AS'li hastalarda ADA'nın uzun dönem etkinliğinin placebo ile karşılaştırıldığı 24 haftalık ATLAS çalışmasında 12 haftada BASDAI 6.3 $\pm$ 1.7'den 3.6 $\pm$ 2.5 e gerilerken, BASDAI'de en az %50 gerilemenin görüldüğü hasta oranı %45,2 idi (218).

Yine Van der Heijde D. ve ark.nın AS li hastalarda infliximab ile yaptığı diğer bir çalışmada da BASDAI 24 hafta sonunda ortalama -2,9, BASFI -1,7 gerilemiş olarak bulunmuştu (241).

Literatürdeki çalışmalar dikkate alındığında RA ve AS hastalarında çeşitli biyolojik ajanların tedavide kullanımı laboratuvar verilerin yanı sıra klinik olarak da hastalarda anlamlı iyileşme ile sonuçlanmıştır. Yapmış olduğumuz retrospektif çalışma ile AS hastaları için BASDAI, RA hastaları için DAS28 skorları kullanılmış ve literatürle uyumlu olacak şekilde anlamlı klinik düzelme gözlenmiştir.

Sonuç olarak biyolojik ajanlarla tedavi edilen hastalarda AS hastalarında BASDAI, RA hastalarında DAS28 ile yapılan klinik değerlendirmelerle anlamlı

iyileşme saptanmıştır. Akut faz yanıtının ve inflamasyonun gerilemesine bağlı olarak CRP, ESH, WBC düzeylerinde anlamlı azalma, kronik hastalık anemisinde düzelme, negatif akut faz reaktanı olan albümin seviyesinde artış ve trombosit düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Her ne kadar transaminaz değerleri üzerine belirgin bir etki saptamış olmasak da karaciğer fonksiyon testlerinin daha detaylı değerlendirilmesine ihtiyaç duyulacaktır. Böbrek fonksiyon testleri ve anti-TNF ilaçlar arasındaki ilişki de ilerleyen yıllarda daha detaylı çalışmalar gereken konulardan birisidir.



## 7. KAYNAKLAR

1. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, van der Linden S, Braun J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int.* 2003; 23: 61–6
2. Kınıklı G. Spondiloartropatiler in İliçin G. Biberoglu, K. Süleymanlar G, Ünal S. *İç Hastalıkları* 2012; 419-3:978-963
3. Kuon W, Holzhütter HG, Appel H. Identification of HLA-B27-restricted peptides from the Chlamydia trachomatis proteome with possible relevance to HLA-B27-associated diseases. *J Immunol* 2001; 167:4738-
4. Bird LA, Peh CA, Kollnberger S, Elliott T, McMichael AJ, Bowness P. Lymphoblastoid cells express HLA-B27 homodimers both intracellularly and at the cell surface following endosomal recycling. *Eur J Immunol* 2003; 33:748-59.
5. Kollnberger S, Bird L, Sun MY, Retiere C, Braud VM, McMichael A, Bowness P. Cell-surface expression and immune receptor recognition of HLA-B27 homodimers. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46:1842-82.
6. Ekman P, Saarinen M, He Q, Gripenberg-Lerche C, Grönberg A, Arvilommi H, Granfors K. HLA-B27-transfected (Salmonella permissive) and HLA-A2-transfected (Salmonella nonpermissive) human monocytic U937 cells differ in their production of cytokines. *Infect Immun* 2002; 70:1609-14
7. Ekman P, Kirveskari J, Granfors K. Modification of disease outcome in Salmonella-infected patients by HLA-B27. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1527-34.
8. Özgöçmen S. Ankilozan Spondilitin Klinik ve Laboratuvar Bulguları. Ataman Ş, Yalçın P (Editörler). *Romatoloji*. Ankara: MN Medikal & Nobel kitabevi; 2012, s.583-96.
9. Crew MD, Effros RB, Walford RL, et al. Transgenic mice expressing a truncated Peromyscus leucopus TNF-alpha gene manifest an arthritis resembling ankylosing spondylitis. *J Interferon Cytokine Res.* 1998;18:219-25.
10. Redlich K, Görtz B, Hayer S et al: Overexpression of tumor necrosis factor causes bilateral sacroiliitis. *Arthritis Rheum.* 2004;50:1001-5).
11. Sieper J. Developments in the scientific and clinical understanding of the spondyloarthritides. *Arthritis Res Ther* 2009; 11:208).
12. Shamji MF, Bafaquh M, Tsai E. The pathogenesis of ankylosing spondylitis. *Neurosurg Focus.* 2008;24(1):E3. doi: 10.3171/FOC/2008/24/1/E3. Review.

13. Braun J, Pham T, Sieper J, et al. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumour necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:817,
14. 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* 2006; 65:316).
15. Çalgüneri M. Romatoid Artrit. In: Yasavul Ü Editör. Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı Ankara: Prestij Basımevi; 2003. p.1477-1495
16. Lipsky PE. Rheumatoid Arthritis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 1968-1977
17. Hellmann DB, Stone JH. Rheumatoid Arthritis. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA editors. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 801-807
18. Kinne RW, Brauer R, Stuhlmüller B, Kinne EP, Burmester GR. Macrophages in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2000;2:189-202
19. Brennan FM. Role of cytokines in experimental arthritis. *Clin Exp Immunol* 1994;97:1-3
20. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):1019-81.
21. Ergin S. Romatoid Artrit. In: Beyazova M, Kutsal Y G. (ed). *Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon*. Ankara Güneş Kitabevleri 2011.p: 2199-2220
22. Pamuk Ö N, Dönmez S. Romatoid artrit patogenezi. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2012;5(2):1-7
23. Khan MA. Update on spondyloarthropathies. *Ann Intern Med*. 2002 18;136:896-907. Review
24. Zochling J, Smith EU. Seronegative spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010; 24:747.
25. van der Linden SM, Valkenburg HA, de Jongh BM, Cats A. The risk of developing ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. A comparison of relatives of spondylitis patients with the general population. *Arthritis Rheum*. 1984;27:241-9.

26. Khan MA: Epidemiology of HLA-B27 and arthritis, *Clin Rheumatol* 15 (Suppl 1):10–12, 1996
27. Reveille JD. Epidemiology of spondyloarthritis in North America. *Am J Med Sci* 2011; 341:183.
28. Reveille JD, Hirsch R, Dillon CF, et al. The prevalence of HLA-B27 in the US: data from the US National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Arthritis Rheum* 2012; 64:1407.
29. Rudwaleit M, Haibel H, Baraliakos X, et al. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum* 2009; 60:717.
30. Jang JH, Ward MM, Rucker AN, et al. Ankylosing spondylitis: patterns of radiographic involvement--a re-examination of accepted principles in a cohort of 769 patients. *Radiology* 2011; 97:192
31. van Tubergen A, van der Heijde D, Dougados M, et al. Are syndesmophytes most prevalent in the lumbar or in the cervical spine in patients with ankylosing spondylitis and do they develop in a specific direction? *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51:1432.
32. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shatford JL, Taylor A, Calin A, Wordsworth P. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1823-8.
33. Rudwaleit M. Classification and epidemiology of spondyloarthritis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Fifth Edition *Rheumatology vol.2*. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2011, p.1123-27.
34. Bergfeldt L. HLA-B27-associated cardiac disease. *Ann Intern Med.* 1997 Oct 15;127:621-9).
35. Singh G, Kumari N, Aggarwal A, Krishnan N, Misra R. Prevalence of Subclinical Amyloidosis in Ankylosing Spondylitis. *J Rheumatol* 2007;34:371-373 ).
36. Oostveen J, Prevo R, den Boer J, et al. Early detection of sacroiliitis on magnetic resonance imaging and subsequent development of sacroiliitis on plain radiography. A prospective, longitudinal study. *J Rheumatol.* 1999 Sep;26:2513-8
37. Vilar MJP, Cury SE, Ferraz MB, Sesso R, Atra E. Renal abnormalities in ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 1997;26:19-23 ).

38. Korkmaz C, Özcan A, Akçar N. Increased frequency of ultrasonographic findings suggestive of renal stones in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:389-92 ).
39. Pedrosa I, Jorquera M, Mendez R, Cabeza B: Cervical spine fractures in ankylosing spondylitis: MR findings. *Emerg Radiol* 2002; 9:38-42).
40. Taggard DA, Traynelis VC. Management of cervical spinal fractures in ankylosing spondylitis with posterior fixation. *Spine*. 2000;25:2035-9. 39. Ozgocmen S, Ardicoglu O. Odontoid fracture complicating ankylosing spondylitis. *Spinal Cord*. 2000;38:117-9).
41. Dagfinrud H, Vollestad NK, Loge JH, Kvien TK, Mengshoel AM: Fatigue in patients with ankylosing spondylitis: a comparison with the general population and associations with clinical and self-reported measures. *Arthritis Rheum* 2005; 53:5-11).
42. Hultgren S, Broman JE, Gudbjornsson B, Hetta J, Lindqvist U: Sleep disturbances in outpatients with ankylosing spondylitis: a questionnaire study with gender implications. *Scand J Rheumatol* 2000; 29:365-369).
43. Dvis JC, Webb A, Lund S, Sack K, Result from an open-label extension study of etanercept in ankylosing spondylitis. *Art Rheum* 2004;51:124-104
44. Reveille, J.D., HLA-B27 and the seronegative spondyloarthropathies. *Am J Med Sci*, 1998. 316(4): p. 239-49).
45. Braun j, Sieper J. Ankylosing Spondylitis, *Lancet* 2007; 369: 1379-90, 86. Kabasakal Y. Ankilozan Spondilit özel sayısı. *Türkiye Klinikleri J Int MedSci* 2007;3:2-29,
46. Ozgöçmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* 2007;74:249-53).
47. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Velicitat P, Zeidler H, Veys E, Calin A. Clinical relevance of C-reactive protein in axial involvement of ankylosing spondylitis. *JRheumatol* 1999; 26: 971-974).
48. Spoorenberg, A., van der Heijde, D., de Klerk, E., Dougados, M., de Vlam, K., Mielants, H., van der Tempel, H., ve van der Linden, S., Relative value of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessment of disease activity in ankylosing spondylitis. *JRheumatol*, 1999. 26(4): p. 980-4).
49. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, et al. High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 1994; 37:23)



50. Kellgren JH. Diagnostic criteria for population studies. *Bulletin on the Rheumatic Disease* 1962;13:191-2 (tablo 1)
51. Gofton JP, Lawrence JS, Bennett PH, Burch TA. Sacro-ilitis in eight populations. *Ann Rheum Dis.* 1966;25:528-33. (tablo 1.1.5.1)
52. van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum.* 1984;27:361-8.
53. Mau W, Zeidler H, Mau R, et al. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol.* 1988;15:1109-14
54. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:777-83.
55. Gensler L. Clinical features of ankylosing spondilitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. Fifth Edition *Rheumatology* vol.2. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2011, p. 1129-34..
56. Gladman DD. Clinical aspects of the spondyloarthropathies. *Am J Med Sci.* 1998 Oct;316:234-8
57. Gratacós J, Collado A, Pons F, et al. Significant loss of bone mass in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2319)
58. Van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, Sieper J, DeWoody K, Williamson P, Braun J; Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum.* 2005;52:582-91..
59. Quismorio Jr FP. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:342-345).
60. François RJ1, Braun J, Khan MA. Enteses and enthesitis: a histopathologic review and relevance to spondyloarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2001;13:255-64).
61. Zeboulon N, Dougados M, Gossec L. Prevalence and characteristics of uveitis in the spondyloarthropathies: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:955-28. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013).

62. Stolwijk C, van Tubergen A, Castillo-Ortiz JD, Boonen A. Prevalence of extra-articular manifestations in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013).
63. Edward D. Harris, JR., Ralph C. Budd. *Kelley Romatoloji: (Çev.Tansu Arası), 7. Baskı, Güneş Kitabevi 2006, No:2 1131-32).*
64. Rudwaleit M, Metter A, Listing J, Sieper J, Braun J. Inflammatory back pain in ankylosing spondylitis: A reassessment of the clinical history for application as classification and diagnostic criteria. *Arthritis Rheum* 2006;54:569-78,
65. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:535-43).
66. Ozgocmen S, Godekmerdan A, Ozkurt-Zengin F. Acute-phase response, clinical measures and disease activity in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine.* 2007;74:249-53).
67. Khan MA. Clinical features of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds): *Rheumatology.* Mosby, Philadelphia, 2003:1161-81).
68. Calin A. Ankylosing spondylitis. In: Maddison PJ, Isenberg PA, Woo P, Glass DN editors. *Oxford Textbook of Rheumatology.* Oxford University Press, Oxford, 1998:1058-1070).
69. Khan, M.A.: Ankylosing spondylitis: Clinical features. *Rheumatology*, (Eds) Klippel, J.H., Dieppe, P.A., London, Mosby-Year Book Europe Limited 1994, 3:25.1-10).
70. Arnett FC. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ editor. *Arthritis and allied conditions. A Textbook of Rheumatology.* Baltimore, Williams and Wilkins, 1997: 1197-1208,
71. Salonen DC, Brower AC. Seronegative spondyloarthropathies: Imaging. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Fifth Edition Rheumatology vol.2.* Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2011, p.1145-55).
72. Moll JM, Wright V. New York clinical criteria for ankylosing spondylitis. A statistical evaluation. *Ann Rheum Dis.* 1973;32:354-63).
73. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:535-43).
74. Song IH, Carrasco-Fernández J, Rudwaleit M, Sieper J. The diagnostic value of scintigraphy in assessing sacroiliitis in ankylosing spondylitis: a systematic literature research. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1535-40).

75. Battafarano DF, Sterling GW, Rak KM, et al: Magnetic resonance imaging in the diagnosis of active sacroiliitis. *Semin Arthritis Rheum* 1993; 23:161-176).
76. Hu Y, Zhu J, Xue Q, Wang N, Hu B. Scanning of the sacroiliac joint and entheses by color Doppler ultrasonography in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2011;38:1651-5).
77. Lee W, Reveille JD, Davis JC Jr, Learch TJ, Ward MM, Weisman MH. Are there gender differences in severity of ankylosing spondylitis? Results from the PSOAS cohort. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:633-8).
78. Rudwaleit M, van der Heijde D, Khan MA, Braun J, Sieper J. How to diagnose axial spondyloarthritis early. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:535-43).
79. De Vos M, Mielants H, Cuvelier C, Elewaut A, Veys E. Long-term evolution of gut inflammation in patients with spondyloarthropathy. *Gastroenterology* 1996; 110:1696- 703).
80. Lehtinen K. Mortality and causes of death in 398 patients admitted to hospital with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1993;52:174-176).
81. Amor B, Silva-Santos R, Nahal R, Listrat V, Doudados M. Predictive factors of the long term outcome of spondylarthropathies. *Journal of Rheumatology* 1994;21:1883-1887).
82. Pradeep DJ, Keat A, Gaffney K. Predicting outcome in ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2008;47:942-945).
83. Doran MF, Brophy S, MacKay K, Taylor G, Calin A. Predictors of long term outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2003;30:316-20).
84. Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008;59:449-454).
85. Garret S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: Bath ankylosing spondylitis activity index (BASDAI). *J Rheumatol* 1994;21:223191).
86. MacKay K, Mack C, Brophy S, Calin a. The Bath Ankylosing Spondylitis Radiology Index (BASRI): a new, validated approach to disease assessment. *Arthritis Rheum* 1998;41:291-223
87. Calin A, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O'Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath ankylosing spondylitis functional index. *J Rheumatol* 1994;21:2239-5

88. Dougados M, Gueguen A, Nakache JP, Nguyen M, Christian M, Amor B. Evaluation of a functional index and an articular index in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1988;15:124-7
89. Jenkinson TR, Malloie PA, Whitelock HC, Kennedy LG, Garret SL, Calin A. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol* 1994;21:1694-8
90. Predictors of radiographic severity and functional disability in Turkish patients with ankylosing spondylitis. Cansu DU1, Çalışır C, Savaş Yavaş U, Kaşifoğlu T, Korkmaz C. *Clin Rheumatol*. 2011 Apr;30(4):557-62.
91. Van der linden S, Van der Heijde D, Juergen B. Ankylosing Spondylitis. In: Ruddy S, Harris E, Sledge C, Budd R, Firestein G, Genovese M (Eds). *Kelly's textbook of Rheumatology. Seventh edition. volume 2*. Philadelphia: Elseiver saunders; 2005, p.1125-41
92. Ruof, J. ve Stucki, G., Validity aspects of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in ankylosing spondylitis: a literature review. *J Rheumatol*, 1999. 26(4): p. 966-70
93. Zochling J, D van der Heijde, Burgos-Vargas R, Collantes E, JC Davis Jr, Dijkmans B, Dougados M, Geher P, Inman RD, Khan MA, Kvien TK, Leirisalo-Repo M, Olivieri I, Pavelka K, Sieper J, Stucki G, Sturrock RD, van der Linden S, Wendling D, HBo"hm, BJ van Royen, Braun J. ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:442-452)
94. Sieper J. Management of ankylosing spondylitis. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Fifth Edition Rheumatology vol.2*. Philadelphia: Mosby, Elsevier; 2011, p.1157-77, 67. Dagfinrud H, Kvien TK, Hagen KB. Physiotherapy interventions for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD002372. Doi).
95. van Tubergen A, Landewé R, van der Heijde D, et al: Combined spondyloarthritis-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial, *Arthritis Rheum* 45:430–438, 2001.
96. van Tubergen A, Boonen A, Landewé R, et al: Cost-effectiveness of combined spondyloarthritis-exercise therapy in ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial, *Arthritis Rheum* 47:459–467, 2002).
97. Özgöçmen S. Ankilozan Spondilite Tedavi. . Ataman Ş, Yalçın P (Editörler). *Romatoloji*. Ankara: MN Medikal & Nobel kitabevi; 2012,s.597-606)
98. Dougados M, Dijkmans B, Khan M, et al: Conventional treatments for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(Suppl 3):iii40-iii50).

99. van der Heijde D, Landewé R, Baraliakos X, et al. Radiographic findings following two years of infliximab therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2008; 58:713-700.
100. van der Linden SM, Baeten D, Maksymowych WP. Ankylosing Spondylitis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Mcinnes IB, O'Dell, eds. Ninth Edition. *Kelley's Textbook of Rheumatology vol.2*. Philadelphia: Elsevier-Saunders; 2013, p.1202-1220).
101. Gossec L, van der Heijde D, Melian A, et al: The efficacy of cyclooxygenase-2 inhibition by etoricoxib and naproxen on the axial manifestations of ankylosing spondylitis in the presence of peripheral arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1563-1567).
102. Prevoo ML, van 't Hof MA, Kuper HH, et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38:44–8 [PubMed]
103. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:896).
104. Braun J, Bollow M, Seyrekbasan F, et al: Computed tomography– guided corticosteroid injection of the sacroiliac joint in patients with spondyloarthropathy with sacroiliitis: clinical outcome and followup by dynamic magnetic resonance imaging. *J Rheumatol* 1996; 23:659-664.,
105. Fritz J, Konig CW, Gunaydin I, et al: [Magnetic resonance imaging— guided corticosteroid-infiltration of the sacroiliac joints: pain therapy of sacroiliitis in patients with ankylosing spondylitis]. *Rofo* 2005; 177:555- 563).
106. Olivieri I, Barozzi L, Padula A: Enthesiopathy: clinical manifestations, imaging and treatment. *Baillière's Clin Rheumatol* 1998; 12:665-681).
107. Zochling J, van der Heijde D, Dougados M, Braun J. Current evidence for the management of ankylosing spondylitis: a systematic literature review for the ASAS/EULAR management recommendations in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:423-32).
108. Chen J, Liu C. Is sulfasalazine effective in ankylosing spondylitis? A systematic review of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2006; 33:722).
109. Dougados M, van der Linden S, Leirisalo-Repo M, et al: Sulfasalazine in the treatment of spondylarthropathy: a randomized, multicenter, doubleblind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1995; 38:618-627.

110. Clegg DO, Reda DJ, Abdellatif M: Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2325-2329)
111. Munoz-Fernández S, Martín-Mola E. Uveitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20:487-505).
112. Ward MM. Sulfasalazine for the treatment of ankylosing spondylitis: relic or niche medication? *Arthritis Rheum* 2011; 63:1472.
113. Braun J, van der Horst-Bruinsma IE, Huang F, et al. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 2011; 63:1543).
114. Cantini F, Niccoli L, Benucci M, et al. Switching from infliximab to once-weekly administration of 50 mg etanercept in resistant or intolerant patients with ankylosing spondylitis: results of a fifty-four-week study. *Arthritis Rheum* 2006; 55:812)
115. Sampaio-Barros PD, Costallat LT, Bertolo MB, et al. Methotrexate in the treatment of ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29:160.,
116. Gonzalez-Lopez L, Garcia-Gonzalez A, Vazquez-Del-Mercado M, et al. Efficacy of methotrexate in ankylosing spondylitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004; 31:1568)
117. Chen J, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004524).
118. Brandt HC, Song IH, et al: No efficacy of subcutaneous methotrexate in active ankylosing spondylitis—a 16-week open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:419-421).
119. Marzo-Ortega H, McGonagle D, Jarrett S, et al. Infliximab in combination with methotrexate in active ankylosing spondylitis: a clinical and imaging study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1568).
120. Braun J, Bollow M, Neure L et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1995;38:499-505).
121. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, et al. Efficacy of TNF $\alpha$  blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2014).

122. Baraliakos X, Brandt J, Listing J, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005; 53:856.
123. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:922.
124. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al. Persistent clinical efficacy and safety of anti-tumour necrosis factor alpha therapy with infliximab in patients with ankylosing spondylitis over 5 years: evidence for different types of response. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:340).
125. Jois RN, Gaffney K, Keat A. Anti-tumour necrosis factor therapy for ankylosing spondylitis--unresolved issues. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46:899).
126. van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, et al. Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1324-1331)
127. Haroon N, Inman RD, Learch TJ, et al. The impact of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2013; 65:905).
128. Baraliakos X, Haibel H, Listing J, et al. Continuous long-term anti-TNF therapy does not lead to an increase in the rate of new bone formation over 8 years in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:710).
129. Haibel H, Rudwaleit M, Listing J, et al. Efficacy of adalimumab in the treatment of axial spondylarthritis without radiographically defined sacroiliitis: results of a twelve-week randomized, double-blind, placebocontrolled trial followed by an open-label extension up to week fifty-two. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1981).
130. Dougados M, Braun J, Szanto S, et al. Efficacy of etanercept on rheumatic signs and pulmonary function tests in advanced ankylosing spondylitis: results of a randomised double-blind placebo-controlled study (SPINE). *Ann Rheum Dis* 2011; 70:799).
131. Rudwaleit M, Listing J, Brandt J, et al. Prediction of a major clinical response (BASDAI 50) to tumour necrosis factor alpha blockers in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:665.
132. Rudwaleit M, Claudepierre P, Wordsworth P, et al. Effectiveness, safety, and predictors of good clinical response in 1211 patients treated with adalimumab for active ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2009; 36:801).

133. Braun J, Baraliakos X, Listing J, et al: Decreased incidence of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis treated with the anti-tumor necrosis factor agents infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2447-2451).
134. Sieper J, Koenig A, Baumgartner S, et al: Analysis of uveitis rates across all etanercept ankylosing spondylitis trials. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:226-229).
135. Barnabe C, Hanley DA. Effect of tumor necrosis factor alpha inhibition on bone density and turnover markers in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39:116).
136. Rudwaleit M, Sieper J: Infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis. *Expert Opin Biol Ther* 2005; 5:1095-1109).
137. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis* 2003; 62:829.
138. van den Bosch F, Kruithof E, Baeten D, et al. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondyloarthritis: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:428.
139. Maksymowych WP, Jhangri GS, Lambert RG, et al. Infliximab in ankylosing spondylitis: a prospective observational inception cohort analysis of efficacy and safety. *J Rheumatol* 2002; 29:959
140. Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F, et al. Immunomodulatory effects of anti-tumor necrosis factor alpha therapy on synovium in spondylarthritis: histologic findings in eight patients from an openlabel pilot study. *Arthritis Rheum* 2001; 44:186).
141. Braun J, Baraliakos X, Golder W, et al: Magnetic resonance imaging examinations of the spine in patients with ankylosing spondylitis, before and after successful therapy with infliximab: evaluation of a new scoring system. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1126-1136).
142. Braun J, Brandt J, Listing J et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet*. 2002;359:1187-93.
143. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. Efficacy and safety of infliximab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, placebo-controlled trial (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52:582).



144. Breban M, Ravaud P, Claudepierre P, et al: Maintenance of infliximab treatment in ankylosing spondylitis: results of a one-year randomized controlled trial comparing systematic versus on-demand treatment. *Arthritis Rheum* 2008; 58:88-97.
145. Li EK, Griffith JF, Lee VW, et al: Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation. *Rheumatology* 2008; 47:1358-1363).
146. Gorman JD, Sack KE, Davis Jr JC: Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med* 2002; 346:1349-1356.,
147. Barthel HR. Rapid remission of treatment-resistant ankylosing spondylitis with etanercept--a drug for refractory ankylosing spondylitis? *Arthritis Rheum* 2001; 45:404.
148. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P. Efficacy of etanercept in the treatment of the enthesal pathology in resistant spondylarthropathy: a clinical and magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2001; 44:2112.
149. Davis Jr JC, van der Heijde D, Braun J, et al: Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3230-3236).
150. Davis JC Jr, van der Heijde DM, Braun J, et al. Efficacy and safety of up to 192 weeks of etanercept therapy in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:346).
151. Kruithof E, De Rycke L, Roth J, et al. Immunomodulatory effects of etanercept on peripheral joint synovitis in the spondylarthropathies. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3898).
152. van der Heijde D, Da Silva JC, Dougados M, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1572).
153. Haibel H, Rudwaleit M, Brandt HC, et al: Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis—clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty-two week open label trial. *Arthritis Rheum* 2006; 54:678-681).
154. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis* 2013; 72:815).

155. Landewé R, Braun J, Deodhar A, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebocontrolled Phase 3 study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73:39).
156. Ergin S. Romatoid artritte etyopatogenez ve patoloji. In: Ataman Ş, Yalçın P ed. *Romatoloji*. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012.p:457-468.
157. Hall G, Spector T. Rheumatoid Arthritis and Oestrogens. *Rheumatology In Europe* 1995;supp2:209-211
158. Tokgöz G. Romatoid Artrit: Patogenez-Patoloji. *Turkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol* 2001;1(1):1-3.
159. Turesson C, O' Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis* 2003;62(8):722-7.
160. Turesson C, Matteson E L.(Çeviri: Uğur M, Uzkeser H) Romatoid artrit in eklem-dışı özellikleri ve sistemik tutulum. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji*. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;73,p:773-784.
161. Yang J, Hirata T, Croce K, Merrill-Skoloff G, Tchernychev B, Williams E, et al. Targeted gene disruption demonstrates that P-selectin glycoprotein ligand 1 (PSGL-1) is required for P-selectin-mediated but not E-selectin-mediated neutrophil rolling and migration. *J Exp Med* 1999;190(12):1769-82)
162. Learch T J (Çeviri: Levent A).Romatoid artrit in görüntüleme yöntemleri. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji*. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;75,p:793-800.
163. Inmaculada Rioja, Fiona J. Hughes, Catriona H. Sharp, Linda C. Warnock, Doug S. Montgomery, Mohammed Akil, Anthony G. Wilson, Michael H. Binks, Marion C. Dickson , Potential novel biomarkers of disease activity in rheumatoid arthritis patients: CXCL13, CCL23, transforming growth factor  $\alpha$ , tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, and macrophage colony-stimulating factor *Arthritis & Rheumatism*, Volume 58, Issue 8, pages 298–97, August 2008
164. Haris ED. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (Ed):*Textbook of Rheumatology*, 4th Ed. WB Saunders Company, Philadelphia, 1993; pp.833-874
165. Cakir N, Pamuk ON, Dervis E, Imeryuz N,Uslu H, Benian O, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa Study. *Rheumatol Int* 2012; 32(4):895-908.

166. Cutolo M, Seriola B, Accardo S. Androgens in rheumatoid arthritis. *Rheumatology in Europe* 1995;supp2:211-214
167. Okamoto H, Cüjtec TP, Yamanaka H et al. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of transcription factors. *FEBS J.* 2008;245:4463-70
168. Özsoy M H, Altınel L, Başarır K, Çavuşoğlu A T, Dinçel V C. Romatoid Artritte Eklem Hastalığının Patogenezi. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi* 2006;5:3-4.
169. Macgregor A J, Silman A J (Çeviri: Karaoğlan B, Günendi Z). Sınıflandırma ve epidemiyoloji. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji*. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;71,p: 755-762.
170. Pignatelli P, Cangemi R, Celestini A, Carnevale R, Polimeni L, Martini A, et al. Tumour necrosis factor  $\alpha$  upregulates platelet CD40L in patients with heart failure. *Cardiovasc Res.* 2008;78:515–22. doi: 10.1093/cvr/cvn040.
171. Baraliakos X, Brandt J, Listing, et al. Outcome of patients with active ankylosing spondylitis after two years of therapy with etanercept: clinical and magnetic resonance imaging data. *Arthritis Rheum* 2005;53:856-63.
172. Turesson C, Jacobsson LT, Sturfelt G, Matteson EL, Mathsson L, Rönnelid J. Rheumatoid factor and antibodies to cyclic citrullinated peptides are associated with severe extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):59-64.
173. Davis JC, van der Heijde DM, Braun J, et al. Sustained durability and tolerability of etanercept in ankylosing spondylitis for 96 weeks. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1557-1562.
174. Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, Mayol PW. Biological variations of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1998; 44: 1535-9
175. Yılmaz S, Erdem H. Romatoid Artritte Eklem Dışı (Sistemik) Bulgular. *Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics* 2012;5(2):21-6
176. Luthra HS. Extra-articular rheumatoid arthritis. In: Koopman WJ (ED). *Arthritis and allied conditions*, 14th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 2001
177. Sayah A, English JC 3rd. Rheumatoid arthritis: a review of the cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2005;53(2):191-209; quiz 210-2.
178. Compston JE, Vedi S, Croucher PI, Garrahan NJ, O'Sullivan MM. Bone turnover in nonsteroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53(3):163-6.

179. Burmester GR, Pratt AG, Scherer HU, Laar JM. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis and Clinical Features. In: Bijlsma JWW, Silva JAP, Hachulla E, Doherty M, Cope E, Liote F. Eular Textbook on Rheumatic Diseases. 1 st ed. London: BMJ Group; 2012. p. 206-231.
180. O'dell J R, İmmboden J B ,Miller L D. Romatoid Artrit (çev: Arasıl T) In: İmboden J B, Hellmann D B, Stone J H (Ed). Romatoloji Tanı Ve Tedavi. Ankara: Güneş Kitabevi 2014. pp. 139-155
181. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, Launay-Vacher V, Rozenberg S, Mai Ba CU, Bourgeois P, Deray G. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RArealted drugs management: the MATRIX study. Rheumatology (Oxford). 2008 Mar;47(3):350-4.
182. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62(9):1019-81.
183. Haque J, Bathon JM. Rheumatoid arthritis. In: Fiebach, Nicholas H, Kern, David E et al (eds). Principles of ambulatory medicine. Lippincott Williams & Wilkins. 2007:1255-80
184. Kishimoto T. Interleukin-6: discovery of a pleiotropic cytokine. Arthritis Res Ther. 2006;8(Suppl 2):S2. doi: 10.1186/ar1916
185. Paulus HE, Wiesner J, Bulpitt KJ, et al. Autoantibodies in early seropozitive rheumatoid arthritis, before and during diseases modifying antirheumatic drug treatment. J Rheumatol 2002;29:2513.
186. Tıkız C. Romatoid artritte görüntüleme. In: Ataman Ş, Yalçın P ed. Romatoloji. Ankara: Nobel Kitabevi, 2012. p:507-29
187. Farrant Jm, O'connor PJ, Grainger AJ. Advanced imaging in rheumatoid arthritis part 1: Synovitis. Skeletal Radiol 2007;36:43-79
188. Miguélez R, Palacios I, Navarro F, Gutierrez S, Sanchez-Pernaute O, Egido J, et al. Anti-inflammatory effect of a PAF receptor antagonist and a new molecule with antiproteinase activity in an experimental model of acute urate crystal arthritis. J Lipid Mediat Cell Signal. 1996;13:35-49. doi: 10.1016/0929-7855(95)00043-7
189. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. Eur J Radiol. 1998;27 Suppl 1:S18-24.
190. Venables PJW, Maini RN, O'Dell JR, Romain PL. Diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis. UpToDate, 2012

191. Brasington R D (Çeviri: Çakırbay H). Romatoid Artritin Klinik Özellikleri. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;72,P:763-772
192. Göğüş F.Sistemik lupus eritamatozus. In: Beyazova M, Kutsal Y G. (ed). Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon. Ankara Güneş Kitabevleri 2011.p:2393-2408.
193. Süldür N. Kristal artropatileri. In: Beyazova M, Kutsal Y G. (ed). Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon. Ankara Güneş Kitabevleri 2011.p:2309-2334.
194. Bütün B.Polimiyaljia Romatika ve Dev Hücreli Arterit. In: Beyazova M, Kutsal Y G. (ed). Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon. Ankara Güneş Kitabevleri 2011.p:2449-2464
195. Özgül A. Spondiloartritler. In: Beyazova M, Kutsal Y G. (ed). Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon. Ankara Güneş Kitabevleri 2011.p:291-2183.
196. Şimşek İ.Romatoid artrit hastasının izlemi. Erdem H(Ed). Romatolojide sınıflandırma kriterleri ve ölçüm sonuçları. Abbovie ilaçları bilgilendirme kitapçığı.
197. Van Gestel et al. Arthritis Rheum.1998;41(10):1845-50.
198. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, et al., for the REFLEX trial group
199. Bertero MT, Caligaris-Cappio F. Anemia of chronic disorders in systemic autoimmune diseases. Haematologica 1997;82:375-81
200. ACR 2008 Recommendations,Arthritis Rheumataolgy 2008
201. Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008;59(6):762-84.
202. Smolen JS, LandewéR, Breedveld FC, Dougados M, Emery P, Gaujo ux-Viala C, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and Biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010;69(6):964-75.
203. Quinn M A, Gren M J, Emery P (Çeviri: Ardıçoğlu Ö). Erken inflamattuar poliartritlerin değerlendirilmesi ve tedavisi. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;82,p:867-874.
204. Giles J T, Bathon J M (Çeviri: Şenel K, Baykal T).Romatoid artritin tedavisi:sinovit. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;84,p:887-896.

205. Kayaalp SO. Kortikosteroidler, kortikostreoid antagonistleri ve ACTH. Kayaalp SO (ed). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taş Kitabevi, 2005:1079-107
206. Oliver A M, Clair E W ST. Rheumatoid arthritis c. Treatment and assessment. In: Klippel J H, Stone J H, Crofford L J, White P H. Primer on the rheumatic diseases. Thirteenth edition. Springer, NY 2008; Chapter 6, P:133-41
207. Keystone E, Haraoui B.,(Çeviri: Soyupek F). Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar 4:leflunomid. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). Romatoloji. 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;44,p:461-470.
208. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. Arthritis Rheum 1996; 39: 1791-801.
209. Akar S, Solmaz D. Romatoid Artritte Anti-TNF Tedavide Neredeyiz? Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2012;5(2):79-85
210. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996; 39: 723-31.
211. Harris ED Jr. Rheumatoid arthritis: pathophysiology and implication for therapy. N Engl J Med 1990;322:1238-89.
212. Kamalı S. Romatoid Artrit Tedavisinde Gelecekte Neler Var? Türkiye Klinikleri J Immunol Rheumatol-Special Topics 2012;5(2):86-92
213. Braun J, Baraliakos X, Golder W, Hermann KG, Listing J, Brandt J, et al. Analysing chronic spinal changes in ankylosing spondylitis: a systematic comparison of conventional x rays with magnetic resonance imaging using established and new scoring systems. Ann Rheum Dis 2004;63(9):1046-55.,
214. D'Agostino MA, Said-Nahal R, Hacquard-Bouder C, Brasseur JL, Dougados M, Breban M. Assessment of peripheral enthesitis in the spondylarthropathies by ultrasonography combined with power Doppler: a cross-sectional study. Arthritis Rheum 2003;48(2):523-33).
215. Zochling J, Braun J. Assessments in ankylosing spondylitis. Best Pract Res Clin Rheumatol 2007;21:699-712).
216. Dernis E, Lavie F, Pavy S, Wendling D, Flipo RM, Saraux A, et al. Clinical and laboratory follow-up for treating and monitoring patients with ankylosing spondylitis: development of recommendations for clinical practice based on published evidence and expert opinion. Joint Bone Spine. 2007;74(4):330-7

217. Guidelines for the Management of Rheumatoid Arthritis 2002 Update American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines, *Arthritis Rheum* Vol. 46, No. 2, February 2002, pp 328–346
218. van der Heijde D, Kivitz A, Schiff MH et al and the ATLAS Study Group. Efficacy and safety of adalimumab in patients with ankylosing spondylitis: *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2136–46
219. *Arthritis Rheumatism* 1988; 31: 315 – 324
220. [http://www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/ra/ra\\_2010.asp](http://www.rheumatology.org/practice/clinical/classification/ra/ra_2010.asp)
221. Hamuryudan V. Đ.U.Cerrahpařa Tıp Fakóltesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Romatolojik Hastalıklar, Sempozyum Dizisi No:34, Nisan 2003; s. 19-29, Romatoid Artrit.
222. Hamuryudan V. Đ.Ü.Cerrahpařa Tıp Fakóltesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Türkiyede sık karşılaşılan hastalıklar dizisi, Enfeksiyon Hastalıkları, Romatizmal Hastalıklar, Afetlerde Ezilme Yaralanmaları Sempozyum Dizisi No: 55, Ocak 2007; s. 69-86.
223. P.Alex ve ark. „Multiplex serum cytokine monitoring as a prognostic tool in rheumatoid arthritis, *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25; 584-592
224. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Grassnickel L, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2003;48:1667-75
225. Kennedy LG, Edmunds L, Calin A. The Natural History of ankylosing spondylitis. Does it burn out? *J Rheumatol* 1993;20:688-92
226. Quinn M A, Gren M J, Emery P (Çeviri: Ardıçoğlu Ö). Erken inflamattuar poliartritlerin değerlendirilmesi ve tedavisi. In Hoechberg MC, Silman A J, Smolen J S (Eds). *Romatoloji.* 4 Baskı. Ankara: Rotatıp Kitabevi 2011;82,p:867-874.
227. Sieper J, Van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, Arora V, Pangan AL. Efficacy and safety of adalimumab in patients with nonradiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). *Ann Rheum Dis.* 2013;72:815-22.
228. Brandt J, Listing J, Haibel H, et al. Long-term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis. *Rheum* 2005;44:342-348

229. Wang F, Yan CG, Xiang HY, Xing T, Wang NS. The significance of platelet activation in ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol* 2008;27(6):767-9
230. Mathieu S, Joly H, Baron G, Tournadre A, Dubost JJ, Ristori JM, et al. Trend towards increased arterial stiffness or intima-media thickness in ankylosing spondylitis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Rheumatology* 2008;47(8):1203-7.
231. Inman RD, Davis JC, Heijde DV, Diekman L, Sieper J, Kim SI, Mack M, Han J, Visvanathan S, Xu Z, Hsu B, Beutler A, Braun J. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebocontrolled, phase III trial. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3402-12.
232. Wolfe F, Michaud K. Anemia and renal function in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.*2006;33:1516–22
233. Doyle MK, Rahman MU, Han C, et al. Treatment with infliximab plus methotrexate improves anemia in patients with rheumatoid arthritis independent of improvement in other clinical outcome measures—a pooled analysis from three large, multicenter, double-blind, randomized clinical trials. *Semin Arthritis Rheum.*2008;39:123–31.
234. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, Boumpas DT, Eliopoulos GD (2002) Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood* 100: 474–482
235. Demirag MD, Haznedaroglu S, Sancak B, Konca C, Gulbahar O, et al. (2009) Circulating hepcidin in the crossroads of anemia and inflammation associated with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 48: 421–426
236. Pignatelli P, De Biase L, Lenti L, Tocci G, Brunelli A, Cangemi R, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  as trigger of platelet activation in patients with heart failure. *Blood.* 2005;106:1992–4. doi: 10.1182/blood-2005-03-1247.
237. Yang CH, Effects of infliximab and etanercept, two types of anti-TNF $\alpha$  inhibitor on serum level of MMP-3 expression in patients with ankylosing spondylitis *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2006 Sep 19;86:2451-4.
238. Wiland P, Wiela-Hojenska A, Glowska A, Chlebicki A, Hurkacz M, Orzechowska-Juzwenko K, Szechinski J. Renal function in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate and infliximab. *Clinical and Experimental Rheumatology.* 2004 Tem-Aug;22(4): 469-72.
239. G. R. Smith, K. E. Tymms and M.Falk. Etanercept treatment of renal amyloidosis complicating rheumatoid arthritis. *Internal Medicine Journal* 2004; 34: 570-572.



240. Lipsky PE, van der Heijde D, St. Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al, and the Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Eng J Med* 2000; 343:1594-602.
241. van der Heijde D, Dijkmans B, Geusens P, et al. The Ankylosing Spondylitis Study for the Evaluation of Recombinant Infliximab Therapy Study Group. Efficacy and safety of infliximab in patients with AS (ASSERT). *Arthritis Rheum* 2005; 52: 582–91.
242. Fries JF, Spitz P, Kraines RG, et al. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23:137–45 [PubMed]
243. Ramey DR, Raynauld JP, Fries JF. The health assessment questionnaire 1992: status and review. *Arthritis Care Res* 1992;5:119–29 [PubMed]
244. Keser G, Direskeneli H, Akkoç M, et al. II. RAED Uzlaşı Toplantısı Raporu. 7 Mayıs 2005, İzmir.